Клинические рекомендации

Европейской ассоциации урологов

© Европейская ассоциация урологов, 2019

Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов 2019

Введение

Мы с гордостью представляем версию Клинических рекомендаций Европейской ассоциации урологов (ЕАУ) 2019 г. 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 300 международных экспертов и сотрудничает более чем с 67 национальными сообществами по всему миру. Клинические рекомендации ЕАУ признаются во всем мире в качестве важного ресурса, который помогает врачам в повседневной практике.

Мы рады представить новые рекомендации по лечению камней мочевого пузыря. Кроме того, значительно изменен текст и рекомендации, включая новую информацию по роли магнитно-резонансной томографии в скрининге рака предстательной железы и рекомендации по ингибиторам PD1 и PD-L1 при инвазивном раке мочевого пузыря. Также появились дополнительные материалы к рекомендациям ЕАУ 2019 г., например новое мобильное приложение и отдельная краткая версия по первичному раку уретры в карманных рекомендациях ЕАУ 2019 г.

Отдел ЕАУ по клиническим рекомендациям в течение длительного времени признает тот факт, что ключевые аспекты для успешного внедрения клинических рекомендаций включают выявление барьеров на пути передачи знаний и определение важнейших мероприятий по их преодолению. Таким образом, поддержание эффективной стратегии распространения имеет решающее значение для дальнейшего успеха рекомендаций. В последние годы достигнут большой прогресс в международном охвате рекомендациями, и ключевым участником этой деятельности стала новая группа ЕАУ по медиа. На протяжении 2018 г. отдел по рекомендациям выпустил серию инфографики – сочетание изображений и текста для представления сложной информации на основе главных рекомендаций. Инфографика стала огромным успехом, и мы продолжим использовать ее для распространения и передачи информации в 2019 г.

Смотря вперед, можно сказать, что отдел ЕАУ по клиническим рекомендациям имеет различные планы на предстоящий и последующие годы. Мы рады объявить о создании новой рабочей группы, которая будет заниматься подготовкой рекомендаций ЕАУ по сексуальному и репродуктивному здоровью и включит экспертов рабочих групп по мужскому бесплодию, мужской сексуальной дисфункции и гипогонадизму у мужчин. Под руководством председателя проф. д-ра A. Salonia и вице-председателя м-ра S. Minhas рабочая группа уже начала работу по созданию полностью обновленных рекомендаций, которые будут опубликованы в 2020 г. Кроме того, создана дополнительная рабочая группа по подготовке ряда систематических обзоров и рекомендаций по теме стриктур уретры, которые будут опубликованы в 2021 г. Председателем рабочей группы стал проф. д-р N. Lumen. Он провел первую встречу в январе 2019 г.

Другой целью отдела ЕАУ по клиническим рекомендациям является создание серии интерактивных алгоритмов оказания помощи. Клинические алгоритмы представляют собой подробные, основанные на доказательствах протоколы лечения пациентов с определенными типами и стадиями заболеваний. Предполагается, что эти алгоритмы послужат важным инструментом для представления рекомендаций и помогут пациентам принять информированное решение по лечению, улучшению и унификации качества оказания помощи и снижению расходов. В следующем году усилия также будут направлены на привлечение пациентов в разработку рекомендаций. Представительство пациентов в рабочих группах постепенно растет, и конечной целью является разработка отделом ЕАУ по клиническим рекомендациям эффективной основы, которая позволит учитывать мнение пациентов при разработке будущих рекомендаций.

Наконец, необходимо отметить, что ежегодная публикация рекомендаций ЕАУ была бы невозможной без всесторонней поддержки каждого пользователя рекомендаций по всему миру, членов ЕАУ, экспертов рабочих групп, помощников в составлении рекомендаций, исполнительного комитета ЕАУ и управляющей команды, штатных сотрудников ЕАУ и, наконец, но не в последнюю очередь национальных урологических ассоциаций. 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 2019 г..

Профессор, д-р James N'Dow,
председатель отдела ЕАУ по клиническим рекомендациям

Члены совета отдела ЕАУ по клиническим рекомендациям

Prof. Dr. J. N'Dow, Aberdeen (UK) (председатель)

Prof. Dr. A. Bjartell, Malmö (SE)

Prof. Dr. A. Briganti, Milan (IT)

Mr. P. Cornford Liverpool (UK)

Prof. Dr. T. Knoll Sindelfingen (DE)

Prof. Dr. M.J. Ribal Barcelona (ES)

Prof. Dr. R. Sylvester Brussels (BE)

Prof. Dr. T. Loch Flensburg (DE) (ex-officio)

Prof. Dr. H. Van Poppel Leuven (BE) (ex-officio)

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 I. Omar, Aberdeen (UK)
Д-р C. Yuhong Yuan, Hamilton ON (CN)
Проф. д-р J. N'Dow, Aberdeen (UK) (член по должности)

Комитет отдела ЕАУ по новым медиа
Проф. д-р M.J. Ribal, Barcelona (ES) (председатель)
Д-р H. Borgmann, Mainz (DE)
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)
Проф. д-р J. N'Dow, Aberdeen (UK) (член по должности)
Д-р S. Loeb, New York NY (USA) (консультант)
Проф. д-р M. Rouprêt, Paris (FR) (консультант)

Программа помощников отдела ЕАУ по клиническим рекомендациям
Проф. д-р T. Knoll, Sindelfingen (DE) (председатель)
Д-р I. Omar, Aberdeen (UK)

Комитет CONFIDENCE отдела ЕАУ по клиническим рекомендациям (CONsensus Finding DEvelopmeNt CommitetteE)
Проф. д-р A. Bex, Amsterdam (NL)
Д-р M. Bruins, Nijmegen (NL)
Проф. д-р J. N'Dow, Aberdeen (UK) (член по должности)

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

Раздел «Методология»

Создание клинических рекомендаций является одним из ключевых видов деятельности Европейской ассоциации урологов (ЕАУ), и рекомендации 2018 г. 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 версию 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 методисты 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 доказательности и степень рекомендаций

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 [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 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. 336: 1049..

Следующие национальные урологические ассоциации внесли вклад в разработку рекомендаций ЕАУ:

Поддержка национальных обществ

Ассоциация урологов Алжира
Ассоциация урологов Аргентины
Ассоциация урологов Армении
Общество урологов Австралии и Новой Зеландии
Ассоциация урологов Австрии
Белорусская ассоциация урологов
Ассоциация урологов Бельгии
Британская ассоциация урологов
Ассоциация урологов Бразилии
Ассоциация урологов Болгарии
Ассоциация урологов Чили
Ассоциация урологов Китая
Ассоциация урологов Колумбии
Ассоциация урологов Хорватии
Ассоциация урологов Кипра
Ассоциация урологов Чехии
Ассоциация урологов Дании
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
Ассоциация урологов Нигерии
Ассоциация урологов Норвегии
Панафриканская ассоциация урологических хирургов
Ассоциация урологов Польши
Ассоциация урологов Португалии
Российское общество урологов
Ассоциация урологов Румынии
Ассоциация урологов Бельгии
Ассоциация урологов Словакии
Ассоциация урологов Словении
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.

Благодарности рецензентам – версия клинических рекомендаций ЕАУ 2019 г.

Рецензенты выбирались с учетом экспертных знаний в области урологии и пограничных специальностей. Совет ЕАУ по клиническим рекомендациям выражает наибольшую признательность за их время и труд в проведении полного и глубокого анализа отдельных глав рекомендаций. По возможности к процессу рецензирования привлекались пациенты и представители групп по защите прав пациентов.

Рецензенты клинических рекомендаций ЕАУ (в алфавитном порядке)

Проф. д-р P. Black
Проф. д-р S. Chang
Д-р A. Cicione
Д-р I. Hassan
Проф. д-р S. Kaffenberger
Проф. д-р A.M. Kamat
Д-р A. Krambeck
Проф. д-р S.-J. Lee
Д-р F. Martins
Д-р L. Nicolle
Проф. д-р C. Porta
Проф. д-р B.I. Rini
Проф. д-р P. Sumanta
Д-р T. Tailly
Проф. д-р S. Yamamoto

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)
Mr. 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 B. Peyronnet, Rennes (FR)
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 M. Bruins, Nijmegen (NL)
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)
Mr. P. Cornford, Liverpool (UK) (вице-председатель)
Д-р E. Briers, Hasselt (BE)
Проф. д-р M. De Santis, Berlin (DE)
Проф. д-р S. Fanti, Bologna (IT)
Проф. д-р S. Gillessen, Manchester (UK)
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 O. Rouvière, Lyon (FR)
Проф. д-р D. Tilki, Hamburg (DE)
Д-р R.C.N. van den Bergh, Amsterdam (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:
Mr. M. Cumberbatch, Sheffield (UK)
Д-р N. Fossati, Milan (IT)
Д-р T. Gross, Berne (CH)
Д-р M. Lardas, Athens (GR)
Д-р M. Liew, Wigan (UK)
Д-р L. Moris, Leuven (BE)
Д-р I.G. Schoots, 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) (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)
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 W. Albrecht, Mistelbach (AT)
Проф. д-р F. Algaba, Barcelona (ES)
Проф. д-р C. Bokemeyer, Hamburg (DE)
Проф. д-р J. Boormans, Rotterdam (NL)
Проф. д-р G. Cohn-Cedermark, Stockholm (SE)

Проф. д-р K. Fizazi, Villejuif/Paris (FR)
Mr. H. Gremmels, Utrecht (NL) (адвокат пациентов)
Проф. д-р A. Horwich, London (UK)
Проф. д-р D. Nicol, London (UK)
Проф. д-р N. Nicolai, Milan (IT)
Д-р J. Oldenburg, Oslo (NO)

Помощники:
Д-р C. Fankhauser, Zürich (CH)
Проф. д-р J. Mayor de Castro, Madrid (ES)

Рабочая группа ЕАУ по раку полового члена
Проф. д-р O.W. Hakenberg, Rostock (DE) (председатель)
Mr. N. Watkin, London (UK) (вице-председатель)
Проф. д-р E.M. Compérat, Paris (FR)
Mr. S. Minhas, London (UK)
Д-р A. Necchi, Milan (IT)
Проф. д-р C. Protzel, Rostock (DE)

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)
Mr. S. Malde, Uxbridge (UK)
Д-р V.I. Sakalis, Chalkidiki (GR)
Д-р R. Umbach, Sindelfingen (DE)

Рабочая группа ЕАУ по сексуальному и репродуктивному здоровью
Проф. д-р A. Salonia, Milan (IT) (председатель)
Mr. 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)
Д-р U.N. Joensen, Copenhagen (DK)
Проф. д-р T.H. Jones, Barnsley (UK)
Проф. д-р A Kadıogˇ lu, Istanbul (TR)
Д-р J.I. Martinez-Salamanca, Madrid (ES)
Д-р E.C. Serefoglu, Istanbul (TR)
Д-р P. Verze, Naples (IT)

Помощники:
Д-р K. Dimitropoulos, Aberdeen (UK)
Д-р P. Capogrosso, Milan (IT)
Д-р A. Cocci, Florence (IT)
Д-р G. Hatzichristodoulou, Würzburg (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 upon Tyne (UK)

Рабочая группа ЕАУ по недержанию мочи
Проф. д-р F.C. Burkhard, Berne (CH) (председатель)
Проф. д-р J.L.H.R. Bosch, Utrecht (NL)
Проф. д-р F. Cruz, Porto (PT)
Проф. д-р G. Lemack, Dallas, TX (USA)
Д-р A.K. Nambiar, Newcastle upon Tyne (UK)
Проф. д-р N. Thiruchelvam, London (UK)
Проф. д-р A. Tubaro, Rome (IT)

Помощники:
Д-р D. Ambuehl, Berne (CH)
Д-р D. Bedretdinova, Paris (FR)
Д-р F. Farag, Nijmegen (NL)
Д-р R. Lombardo, Rome (IT)
Д-р M.P. Schneider, Berne (CH)

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)
Mr. 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)
Проф. д-р V. Phé, Paris (FR)
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. Petrik, Cˇ eské Budeˇ jovice (CZ)
Проф. д-р C. Seitz, Vienna (AT)
Д-р K. Thomas, London (UK)

Помощники:
Mr. J. Donaldson, Aberdeen (UK)
Д-р T. Drake, Chichester (UK)
Д-р N. Grivas, Ioannina (GR)
Д-р Y. Ruhayel, Malmö (SE)

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)
Проф. д-р R. Stein, Mannheim (DE)
Проф. д-р S. Tekgül, Ankara (TR)

Помощники:
Д-р L.A. ’t Hoen, Rotterdam (NL)
Д-р S. Silay, Istanbul (TR)
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)
Mr. D.M. Sharma, London (UK)

Помощники:
Д-р Y. Abu-Ghanem, Tel Hashomer (IL)
Mr. 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)
Ms. S. Elneil, London (UK)
Д-р J. Hughes, Middlesbrough (UK)
Проф. д-р A. C de C Williams, London (UK)

Помощники:
Д-р L. Pacheco-Figueiredo, Porto (PT)
Д-р S. Goonewardene, Cambridge (UK)
Д-р B. Parsons, Plymouth (UK)

Рабочая группа ЕАУ по трансплантации почки
Д-р A. Breda, Barcelona (ES) (председатель)
Mr. 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 C. Fraser Taylor, London (UK)
Д-р V. Hevia, Madrid (ES)
Д-р O. Rodríguez-Faba, Barcelona (ES)
Д-р R.H. Zakri, London (UK)

Дополнительная рабочая группа – стриктуры уретры
Проф. д-р N. Lumen, Ghent (BE) (председатель)
Д-р D. Andrich, London (UK)
Д-р F. Campos Juanatey, Santander (ES)
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 F. Esperto, Bergamo (IT)
Д-р R. La Rocca, Naples (IT)
Д-р A. Ploumidis, Athens (GR)

Дополнительная рабочая группа по описанию осложнений в литературе
Проф. д-р D. Mitropoulos, Athens (GR) (председатель)
Проф. д-р W. Artibani, Verona (IT)
Mr. C.S. Biyani, Leeds (UK)
Проф. д-р J. Bjerggaard Jensen, Århus (DK)
Проф. д-р M. Rouprêt, Paris (FR)

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)
Д-р N. Fossati, Milan (IT)
Д-р T. Gross, Berne (CH)
Д-р F. Hofmann, Lulea (SE)
Д-р L.A. ‘t Hoen, Rotterdam (NL)
Д-р M.P. Schneider, Zürich (CH)
Д-р T. Seisen, Paris (FR)
Д-р T. Van den Broeck, Leuven (BE)
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

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

д.м.н., проф. Б.Я. Алексеев
д.м.н., проф. А.В. Амосов
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
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
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
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 лечению ненейрогенных симптомов нарушенного мочеиспускания у мужчин, включая доброкачественную простатическую обструкцию

Клинические рекомендации по эректильной дисфункции, преждевременной эякуляции, искривлению полового члена и приапизму

Клинические рекомендации по мужскому бесплодию

Клинические рекомендации по мужскому гипогонадизму

Клинические рекомендации по инфекциям в урологии

Клинические рекомендации по недержанию мочи

Клинические рекомендации по нейроурологии

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 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, 2019

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 6
   - 2.3. Будущие цели 6
3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ 7
   - 3.1. Эпидемиология 7
   - 3.2. Этиология 7
   - 3.3. Гистологические типы 7
   - 3.4. Резюме по данным литературы по эпидемиологии, этиологии и патогенезу 7
4. СТАДИРОВАНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ 8
   - 4.1. Определение неинвазивного рака мочевого пузыря 8
   - 4.2. Классификация TNM 8
   - 4.3. Подразделение стадии T1 8
   - 4.4. Гистологическая градация неинвазивного переходно-клеточного рака мочевого пузыря 8
   - 4.5. Карцинома ***in situ*** и ее классификация 9
   - 4.6. Вариабельность определения стадии и степени злокачественности между одним и разными исследователями 10
   - 4.7. Другие перспективные морфологические параметры 10
   - 4.8. Резюме по данным литературы и рекомендации по классификации рака мочевого пузыря 10
5. ДИАГНОСТИКА 10
   - 5.1. Анамнез пациента 10
   - 5.2. Признаки и симптомы 10
   - 5.3. Физикальное исследование 11
   - 5.4. Методы визуализации 11
     - 5.4.1. Компьютерная томография и экскреторная урография 11
     - 5.4.2. Ультразвуковое исследование 11
     - 5.4.3. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография 11
   - 5.5. Цитологическое исследование мочи 11
   - 5.6. Исследование молекулярных маркеров в моче 12
   - 5.7. Практическое применение цитологического исследования мочи и маркеров 12
     - 5.7.1. Массовое обследование популяции, имеющей риск развития РМП 12
     - 5.7.2. Обследование пациентов с гематурией или другими симптомами, позволяющими заподозрить наличие РМП (первичное выявление) 12
     - 5.7.3. Наблюдение неинвазивного рака мочевого пузыря 12
       - 5.7.3.1. Наблюдение пациентов с неинвазивным раком мочевого пузыря высокого риска 12

5.7.3.2. Наблюдение пациентов с неинвазивным раком мочевого пузыря низкого и промежуточного риска 12
5.8. Цистоскопия 13
5.9. Резюме по данным литературы и рекомендации по первичной диагностике неинвазивного рака мочевого пузыря 13
5.10. Трансуретральная резекция опухолей мочевого пузыря стадии Ta, T1 14
5.10.1. Стратегия операции 14
5.10.2. Хирургические и технические аспекты резекции опухоли 14
5.10.2.1. Хирургическая стратегия резекции (резекция по частям, en-bloc резекция) 14
5.10.2.2. Оценка качества резекции 14
5.10.2.3. Монополярная и биполярная резекция 14
5.10.2.4. Амбулаторная фульгурация и лазерная вапоризация 14
5.10.2.5. Резекция небольших папиллярных опухолей мочевого пузыря во время трансуретральной резекции предстательной железы 14
5.10.3. Биопсия мочевого пузыря 14
5.10.4. Биопсия простатического отдела уретры 15
5.11. Новые методы визуализации опухоли 15
5.11.1. Фотодинамическая диагностика (флуоресцентная цистоскопия) 15
5.11.2. Узкополосная визуализация 15
5.12. Повторная резекция 16
5.12.1. Выявление резидуальных образований и повышение стадии опухоли 16
5.12.2. Влияние повторной резекции на результаты лечения 16
5.12.3. Время выполнения повторной резекции 16
5.12.4. Запись результатов 16
5.13. Морфологическое заключение 16
5.14. Резюме по данным литературы и рекомендации по ТУР мочевого пузыря и протоколу патоморфологического исследования 16
6. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РЕЦИДИВА И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ 18
6.1. Опухоли стадии Ta, T1 18
6.2. Карцинома *in situ* 20
6.3. Стратификация пациентов по группам риска 20
6.4. Подгруппа опухолей самого высокого риска 20
6.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по стратификации неинвазивного рака мочевого пузыря 21
7. ЛЕЧЕНИЕ 21
7.1. Рекомендации по прекращению курения 21
7.2. Адъювантная терапия 21
7.2.1. Внутрипузырная химиотерапия 21
7.2.1.1. Однократная немедленная послеоперационная внутрипузырная химиотерапия 21
7.2.1.2. Дополнительная адъювантная внутрипузырная химиотерапия 22
7.2.1.3. Оптимизация эффективности внутрипузырной химиотерапии 23
7.2.2. Внутрипузырная БЦЖ-иммунотерапия 23
7.2.2.1. Эффективность БЦЖ-терапии 23
7.2.1.4. Резюме по данным литературы – внутрипузырная химиотерапия 23
7.2.2.2. Штаммы БЦЖ 24
7.2.2.3. Токсичность БЦЖ-терапии 24
7.2.2.4. Оптимальный режим БЦЖ-терапии 25
7.2.2.5. Оптимальная доза БЦЖ-терапии 26

7.2.2.6. Показания к БЦЖ-терапии 26
7.2.2.7. Резюме по данным литературы – БЦЖ-терапия 26
7.2.3. Комбинированная терапия 26
7.2.4. Особенности лечения карциномы *in situ* *27*
7.2.4.1. Тактика лечения 27
7.2.4.2. Когортные исследования внутрипузырной БЦЖ-терапии или химиотерапии 27
7.2.4.3. Проспективные рандомизированные исследования внутрипузырной БЦЖ-терапии или химиотерапии 27
7.2.4.4. Лечение внепузырной карциномы *in situ* 27
7.2.4.5. Резюме по данным литературы – лечение карциномы *in situ* 27
7.3. Лечение при неэффективности внутрипузырной терапии 29
7.3.1. Неэффективность внутрипузырной терапии 29
7.3.2. Рецидивы и неэффективность внутрипузырной БЦЖ-терапии 29
7.3.3. Лечение при неэффективности БЦЖ-терапии и рецидива после БЦЖ-терапии 29
7.3.4. Резюме по данным литературы – лечение при внутрипузырном рецидиве 30
7.4. Радикальная цистэктомия при неинвазивном раке мочевого пузыря 31
7.5. Рекомендации по адъювантной терапии опухолей стадии Ta, T1 и карциномы *in situ* 31
7.6. Рекомендации по лечению опухолей стадии Ta, T1 и карциномы ***in situ*** в зависимости от группы риска 32
7.7. Варианты лечения больных с неэффективностью БЦЖ-терапии и рецидивами после БЦЖ-терапии 33
8. НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ПАЦИЕНТАМИ С НЕИНВАЗИВНЫМ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ 33
8.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по наблюдению пациентов с неинвазивным раком мочевого пузыря 34
9. ЛИТЕРАТУРА (представлена в конце издания) 34
10. КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ 34
11. ИНФОРМАЦИЯ ПО ЦИТИРОВАНИЮ 35

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 2018 г.

1.4.2. Резюме по изменениям

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

- 5.4.3. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография;
- 5.10.2. Хирургическая стратегия резекции (резекция по частям, en-bloc резекция).

Кроме того, добавлены новые рекомендации:

- 5.14. Резюме по данным литературы и рекомендации по трансуретральной резекции и биопсии мочевого пузыря и протоколу патоморфологического исследования.

Рекомендации	СР
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

- 7.3.2. Рецидивы и неэффективность внутрипузырной БЦЖ-терапии: данный раздел расширен, включая табл. 7.2 (Категории неэффективности внутрипузырной БЦЖ-терапии).

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 24 мая 2017 г. по 8 июня 2018 г. Поиск проводился в базе данных Pubmed, Ovid, EMBASE и центральном реестре и базе данных систематических обзоров Кохрана. После дедубликации найдено и проанализировано 456 статей.

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;
- систематический обзор лимфососудистой инвазии и редких гистологических типов.

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). Связь между окрашиванием волос и риском остается неясной; предполагается, что риск повышен у пациентов с медленным ацетилированием NAT2 [9]. Другие диетические факторы не оказывают значимого влияния [24–27].

Воздействие ионизирующей радиации повышает риск РМП. Циклофосфамид и пиоглитазон имеют слабую связь с развитием РМП [9, 23, 28] (УД: 3). Влияние метаболических факторов (индекса массы тела, артериального давления, уровня глюкозы, холестерина и триглицеридов крови) до конца не изучено [29]. Кроме того, этиологическую роль может играть шистосомоз, хронический эндемический цистит, связанный с повторным инфицированием паразитом из класса трематод [10] (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 [30]. 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 и степень дифференцировки (см. ниже). 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) [30].

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 M1 – имеются отдаленные метастазы

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 [31, 32] (УД: 3). Такое разделение приводится в самой последней классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2016 г. [33]. К настоящему времени не определена оптимальная система разделения стадии T1 [33, 34].

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 стратифика-

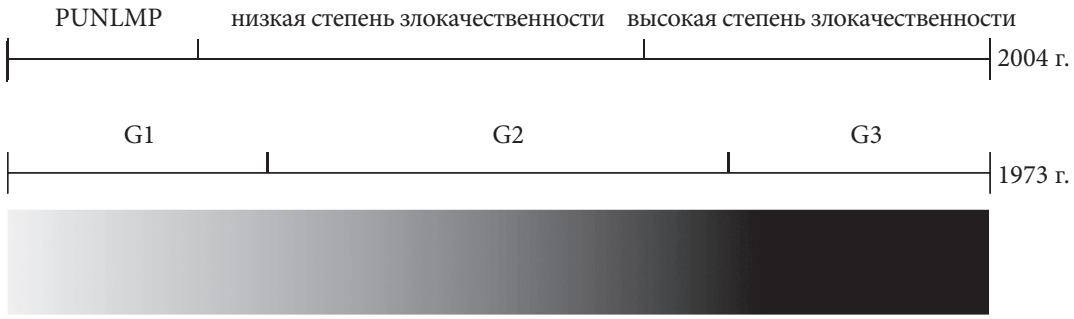
цию пациентов по отдельным группам по сравнению с более старой классификацией ВОЗ 1973 г. [35, 36] (табл. 4.2, 4.3, рис. 4.1). Недавно было опубликовано обновление системы градации ВОЗ 2004 г. [33], но настоящие рекомендации по-прежнему основаны на классификациях 1973 и 2004 гг., поскольку они используются в большинстве публикаций [35–37].

Таблица 4.2. Классификация степени злокачественности РМП по ВОЗ 1973 и 2004 гг. [35, 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 г. (папиллярные образования)
Папиллярная переходно-клеточная опухоль низкого злокачественного потенциала (PUNLMP)
Переходно-клеточная карцинома низкой степени злокачественности
Переходно-клеточная карцинома высокой степени злокачественности

В недавно проведенном систематическом обзоре и метаанализе не показано, что классификация 2004/2006 гг. превосходит классификацию 1973 г. в прогнозировании рецидива и прогрессирования [37] (УД: 2а).

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) [37]. 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. [38]*

** 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 [39].

Классификация карциномы *in situ* по клиническому типу [40]:

- 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% [42–45] (УД: 2а). В опубликованных сравнительных работах не подтверждено, что классификация ВОЗ 2004 г. имеет более высокую воспроизводимость, чем классификация 1973 г. [37, 42, 45–47].

4.7. Другие перспективные морфологические параметры

Наличие лимфососудистой инвазии (ЛВИ) в препарате после ТУР связано с повышенным риском последующего повышения стадии и неблагоприятным прогнозом [48–52] (УД: 3).

Некоторые варианты переходно-клеточного рака (например, микропапиллярный, плазмоцитоидный, гнездовой, саркоматоидный) имеют менее благоприятный прогноз, чем классические папиллярные опухоли [2, 53–60] (УД: 3).

В настоящее время изучается прогностическая роль молекулярных маркеров [61–65]. 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 [66, 67].

4.8. 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	2а
Папиллярная опухоль, ограниченная слизистой и подслизистой оболочкой, относится к стадии Та и Т1 соответственно. Плоские, ограниченные слизистой оболочкой опухоли высокой степени злокачественности классифицируют как карциному *in situ* (Tis)	2а
Для гистологической классификации НИРМП следует использовать классификации ВОЗ 1973 и 2004 гг	2а

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 [69].

Экскреторная урография является альтернативным вариантом, если КТ недоступна [70] (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 [71–73] (УД: 2b). Частота опухолей верхних мочевыводящих путей невелика (1,8%), но она возрастает до 7,5% при РМП, располагающемся в зоне треугольника Льето [72] (УД: 2b). Риск обнаружения опухоли верхних мочевыводящих путей во время наблюдения возрастает при многочисленных опухолях и опухолях высокого риска [74] (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 [75, 76] (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 [77].

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%) [78]. Чувствительность цитологического исследования в диагностике карциномы *in situ* составляет 28–100% [79] (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 [80, 81]. На результат могут отрицательно повлиять небольшое количество клеток, инфекция мочевыводящих путей, наличие камней или внутрипузырные инстилляции, но у опытного специалиста специфичность метода превышает 90% [80] (УД: 2b).

В 2016 г. Парижская рабочая группа опубликовала стандартизированную систему описания результатов цитологического исследования мочи [82]:

- 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 [83, 84]. Сбор мочи проводится согласно рекомендациям, представленным в разделе 5.9. Как правило, достаточно одного центрифуга Cytospin из образца мочи [85]. При подозрительном результате цитологического исследования рекомендуется его повторить [86] (УД: 2b).

5.6. Исследование молекулярных маркеров в моче

Учитывая низкую чувствительность цитологического исследования мочи, разработаны многочисленные маркеры в моче [87]. 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 [88–93] (УД: 3);
- доброкачественные изменения и БЦЖ-терапия влияют на уровень многих маркеров в моче [88–90] (УД: 1b);
- чувствительность и специфичность анализа на маркеры в моче зависят от клинического контекста (скрининг, первичная диагностика, наблюдение (при высоком риске, низком/промежуточном риске)) [89, 90] (УД: 3);
- выбор пациентов объясняет широкий разброс информативности маркеров, а низкая воспроизводимость может быть связана с отбором пациентов и сложностью используемых лабораторных методов [90, 91, 94–101];
- 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 [95, 97, 100–104] (УД: 2b).

В настоящее время появляются более сложные анализы, которые основаны на различных молекулярных маркерах [87].

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

Описано применение тест-полоски для выявления гематурии, анализа на NMP22 или UroVision при скрининге на РМП в группах высокого риска [105, 106]. Низкая частота РМП в популяции и относительно длительное выполнение анализов ухудшают их применимость и экономическую эффективность [103, 106]. Регулярное применение для скрининга не рекомендуется [103, 105, 106].

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 [94, 95, 107].

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 исследование 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 [89, 95] (УД: 1b).

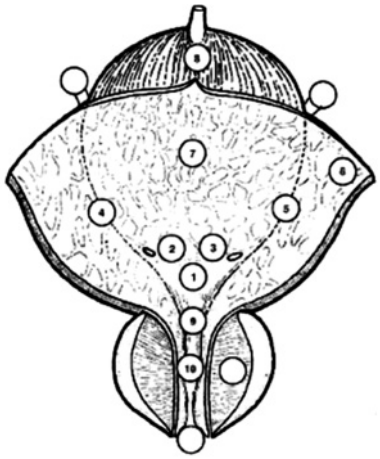
Согласно современным данным, никакие маркеры в моче не могут заменить цистоскопию во время наблюдения и не позволяют снизить частоту выполнения цистоскопии. В одном из проспективных рандомизированных исследований показано, что наличие положительного результата

анализа (анализа микросателлитов) позволяет улучшить качество контрольной цистоскопии [108] (УД: 1b). Это подтверждает вспомогательную роль неинвазивных анализов мочи, которые выполняются перед проведением контрольной цистоскопии [108] (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 [109].

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 [110, 111] (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 [112] (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) [113]. 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 [112].

- Резекция по частям (отдельные срезы экзофитной части опухоли, подлежащей стенки мочевого пузыря и краев резекции) дает хорошую информацию по вертикальному и горизонтальному распространению опухоли [115] (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 [112, 116–119] (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 [120] (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 [121]. В настоящее время развивается виртуальное обучение на симуляторах [122]. 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 [123–126].

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 [127, 128] (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 [129, 130].

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 (см. раздел 5.14).

Для получения репрезентативной картины необходимо взять биопсию слизистой из треугольника, основания, правой, левой боковой стенки, передней и задней стенки мочевого пузыря [131, 132]. При доступности оборудования фотодинамическая диагностика (ФДД) повышает чувствительность рандомной биопсии (см. раздел 5.11.1).

5.10.4. Биопсия простатического отдела уретры

У мужчин с НИРМП описано поражение простатического отдела уретры и протоков предстательной железы. Palou и соавт. [133] 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 [134] (УД: 3). На основании этих данных в ряде случаев рекомендуется выполнить биопсию простатической уретры (см. рекомендации в разделе 5.14) [133, 135].

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* [136, 137] (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%) [137]. В проспективном рандомизированном исследовании не подтверждено, что положительный результат цитологического исследования перед ТУР повышает частоту выявления РМП [138].

ФДД имеет более низкую специфичность, чем эндоскопия при обычном освещении (63 и 81%) [137]. Ложноположительные результаты возможны в случае воспаления, недавно выполненной ТУР и в первые три месяца после проведения БЦЖ-терапии [139, 140] (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 [141] (УД: 1a).

В рандомизированном исследовании показано снижение риска рецидива и прогрессирования после ТУР-биопсии под контролем ФДД по сравнению со стандартной ТУР-биопсией [142]. Данные результаты необходимо валидировать в последующих исследованиях.

5.11.2. Узкополосная визуализация

В методе узкополосной визуализации (NBI) повышается контраст между нормальным переходноклеточным 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 [143–146] (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 [147] (УД: 1b).

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 [114] (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 [149].

5.12.2. Влияние повторной резекции на результаты лечения

Показано, что повторная ТУР повышает безрецидивную выживаемость (БРВ) [150, 151] (УД: 2a), улучшает результаты БЦЖ-терапии [152] (УД: 3) и дает важную прогностическую информацию [153–156] (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 [157] (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 [158] (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 [159]. 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) [160]. 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 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 [161] (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. Балльная шкала оценки риска прогрессирования и рецидивирования

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 [162].

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 [163] (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 [164, 165] (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 [166] (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) [133, 167] (УД: 2b).
- Особое внимание следует уделять пациентам с РМП стадии T1G3 в псевдодивертикуле мочевого пузыря, поскольку в стенке дивертикула отсутствует мышечный слой [168] (УД: 3).
- При РМП высокого риска стадия опухоли при выполнении второй ТУР является неблагоприятным прогностическим фактором [154, 155] (УД: 3).
- Рецидив после трех месяцев считается наиболее важным прогностическим фактором прогрессирования опухолей T1G2 после ТУР [169] (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 [164, 170].

6.2. Карцинома *in situ*

Без лечения карцинома *in situ* в 54% случаев прогрессирует до ИРМП [171] (УД: 3). К сожалению, отсутствуют достоверные прогностические факторы, которые можно использовать для прогнозирования течения заболевания. Данные литературы основаны на ретроспективном анализе небольших серий пациентов, и в них сделаны различные выводы. В ряде исследований показано, что прогноз ухудшается при одновременном наличии карциномы *in situ* и опухолей стадии T1 по сравнению с первичной карциномой *in situ* [172, 173], в случае обширной карциномы *in situ* [174] и карциномы *in situ* в области простатического отдела уретры [133] (УД: 3).

Ответ на внутрипузырную БЦЖ-терапию или химиотерапию является важным прогностическим фактором последующего прогрессирования и смерти от РМП [163–165, 169]. У 10–20% больных с полным ответом на терапию в последующем наблюдается прогрессирование до ИРМП, а при неэффективности внутрипузырной терапии этот показатель достигает 66% [175, 176] (УД: 2a).

6.3. Стратификация пациентов по группам риска

Чтобы упорядочить рекомендации по лечению, важно распределить пациентов по группам риска. На основании доступных прогностических факторов, в частности данных из таблиц риска EORTC, эксперты рекомендуют 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, опухоли необычного гистологического типа 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	2a
У пациентов, которые получают поддерживающий курс БЦЖ-терапии, предыдущая частота рецидивов и количество опухолей являются наиболее важными прогностическими факторами рецидива	2a
Стадия и степень злокачественности являются наиболее важными прогностическими факторами прогрессирования заболевания и канцероспецифической выживаемости	2a
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 [177, 178] (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 [179–182] (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 [114]. 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 абляативного влияния (хеморезекции) на резидуальные опухолевые клетки в зоне резекции и мелкие незамеченные опухоли [183–186] (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 [187–190] (УД: 1a). В большинстве последних систематических обзоров и метаанализе индивидуальных данных 2278 пациентов [187] 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.

В качестве внутрипузырной химиотерапии успешно применяются митомицин C (MMC), эпирубицин и пирарубицин [187]. По данным рандомизированного исследования (около 200 па-

циентов в каждой группе), однократная инстилляция гемцитабина по эффективности превосходит плацебо (физиологический раствор) [191], с низкими показателями токсичности [191].

Эти результаты противоречат предыдущему исследованию, в котором была ниже длительность инстилляции [192].

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 [192]. К настоящему времени не проводилось рандомизированных исследований, посвященных сравнению препаратов [177–180] (УД: 1а).

Профилактика имплантации опухолевых клеток должна проводиться в первые часы после ТУР. Уже через несколько часов клетки прочно имплантируются и покрываются межклеточным матриксом [183, 193–195] (УД: 3). Во всех исследованиях, в которых оценивали однократную внутрипузырную химиотерапию, ее проводили в течение 24 часов после операции. 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 [196, 197], 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 [187, 188] (УД: 1а). 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 [198] показано, что последующие сеансы внутрипузырной химиотерапии после однократного введения препарата улучшают безрецидивную выживаемость при РМП промежуточного риска (УД: 2а).

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 [199]. 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 [200, 201] (УД: 1а) (см. раздел 7.2.2.1). Кроме того, поддерживающая БЦЖ-терапия значительно превосходит химиотерапию в профилактике рецидива [202–204] (см. раздел 7.2.2.1) (УД: 1а). Однако БЦЖ-терапия вызывает значительно больше побочных эффектов, чем химиотерапия [204] (УД: 1а).

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 [205–208]. В недавно проведенном 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 [205] (УД: 2а). 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 [209]. Необходимо с осторожностью интерпретировать результаты данного исследования, поскольку ряд пациентов не получили стандартного лечения (БЦЖ-терапия при РМП высокого риска).

Длительность и частота сеансов химиотерапии остаются неясным вопросом. В систематическом обзоре рандомизированных исследований, в которых сравнивали различные режимы внутрипузырной химиотерапии, авторы пришли к выводу о том, что в настоящее время нельзя определить идеальную длительность и интенсивность из-за противоречивых данных [208]. Опубликованные данные не подтверждают целесообразности лечения длительностью более года (УД: 3).

7.2.1.3. Оптимизация эффективности внутрипузырной химиотерапии

7.2.1.3.1. Изменение pH, длительности инстилляции и концентрации препарата

В рандомизированном исследовании с использованием ММС показано, что изменение pH мочи, снижение диуреза и буферизация внутрипузырного раствора снижают частоту рецидивов [210] (УД: 1b). В другом исследовании отмечалось, что часовой сеанс ММС превосходит по эффективности 30-минутный, но сравнения эффективности часовых и двухчасовых инстилляций не проводилось [211] (УД: 3). В другом рандомизированном исследовании с использованием эпирубицина обнаружено, что концентрация препарата важнее длительности сеанса [212] (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 [213]. 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 [214] (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.

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 [202, 216–219] (УД: 1a). Недавно проведено три рандомизированных исследования, в которых сравнивали БЦЖ-терапию с комбинацией эпирубицина и интерферона [220], с ММС [221] и только с эпирубицином [203] у пациентов с опухолями промежуточного и высокого риска. Во всех этих исследованиях подтверждено превосходство БЦЖ-терапии в отношении профилактики рецидива (УД: 1a). Влияние БЦЖ-терапии длительное [203, 221] и также выявлено в отдельном анализе пациентов с опухолями промежуточного риска [203]. В метаанализе [202] 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 предотвратить или по меньшей мере отсрочить риск прогрессирования опухоли [200, 201] (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 [201]. 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 [203] (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 [202].

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 [222]. Однако в самом последнем метаанализе показано, что поддерживающий курс БЦЖ-терапии более эффективен, чем ММС, вне зависимости от того, получали ли больные ранее химиотерапию [202] (УД: 1a). Кроме того, БЦЖ-терапия менее эффективна у пациентов старше 70 лет, но при этом сохраняется ее превосходство над эпирубицином [223] (УД: 1a). Согласно результатам когортного анализа, риск рецидива опухоли после БЦЖ-терапии выше у пациентов с раком верхних мочевыводящих путей в анамнезе [224].

7.2.2.2. Штаммы БЦЖ

В метаанализе, проведенном EORTC, не выявлено больших различий по эффективности между различными штаммами БЦЖ [224–226]. 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 [227].

Аналогичные результаты получены в опубликованном метаанализе проспективных рандомизированных исследований [201], недавно опубликованных результатах проспективного реестра [228], 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 [229] (УД: 2a). Тем не менее качество данных не позволяет сделать окончательные выводы. По-прежнему необходимо провести дальнейшую оценку в хорошо спланированных проспективных исследованиях пациентов, получающих поддерживающую БЦЖ-терапию.

7.2.2.3. Токсичность БЦЖ-терапии

После внутрипузырной БЦЖ-терапии чаще развиваются побочные эффекты по сравнению с внутрипузырной химиотерапией [201] (УД: 1a). Однако серьезные побочные эффекты наблюдаются менее чем у 5% пациентов и поддаются эффективному лечению практически во всех случаях [230] (УД: 1b). Показано, что схема поддерживающей терапии не связана с повышенным риском побочных эффектов по сравнению с индукционным курсом [230]. Побочные эффекты, которые привели к прекращению терапии, чаще развивались на первом году терапии [231]. С возрастом не возрастает частота побочных эффектов, приводящих к прекращению лечения [232] (УД: 2a). Между различными штаммами БЦЖ не выявлено различий в токсичности [228].

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 [97, 233, 234] (УД: 3).

БЦЖ-терапию следует с осторожностью применять (относительные противопоказания) у пациентов со сниженным иммунитетом (после иммуносупрессии, при наличии ВИЧ-инфекции) [235], 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 [236–238] (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 [239, 240] (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. [244]. Для оптимальной эффективности БЦЖ-терапия проводится в поддерживающем режиме [200–202, 219] (УД: 1a). Во многих исследованиях использовали поддержи-

вающую терапию, начиная с 10 сеансов на протяжении 18 недель до 27 сеансов на протяжении трех лет [245]. В метаанализе группы EORTC авторы не смогли определить, какой из режимов поддерживающей БЦЖ-терапии был наиболее эффективным [201]. 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 [200] (УД: 1a).

Оптимальное количество инстилляций в индукционном цикле и оптимальная частота поддерживающих сеансов не определены. Кроме того, они могут отличаться для каждого отдельного пациента [246]. 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 [247] (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 [248] (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 [249, 250] (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 [251] (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 [231, 247] (УД: 1b). Кроме того, рутинное применение сниженной дозы затрудняется возможными техническими проблемами, связанными с ее правильной подготовкой, учитывая неравномерное распределение колониеформирующих единиц в сухом препарате.

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.

7.2.3. Комбинированная терапия

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

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 [252]. В метаанализе Кохрана, 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. 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 [253]. Кроме того, по данным недавно проведенного рандомизированного исследования аналогичной популяции пациентов с неинвазивным РМП, в котором сравнивали монотерапию БЦЖ и комбинацию эпирубицина и интерферона при длительности наблю-

дения до двух лет, БЦЖ-терапия дает более низкую частоту рецидива [254] (УД: 1b). В рандомизированном исследовании, в котором сравнивали внутрипузырную химиотерапию ММС в сочетании с EMDA и комбинацию БЦЖ-терапии, ММС и EDMA, показано увеличение времени до рецидива и снижение показателей прогрессирования по сравнению с монотерапией БЦЖ [215, 255] (УД: 2).

*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 [161, 163], 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 [171] (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% [171–174, 256] (УД: 2a). У 50% больных с полным ответом на внутрипузырную терапию наблюдается рецидив с риском прогрессирования до инвазивного РМП и/или развития внепузырного рецидива [174, 195, 245, 256] (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% [257] (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 [201] (УД: 1b). Комбинация БЦЖ-терапии и ММС не превосходит по эффективности одну БЦЖ-терапию [258]. 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).

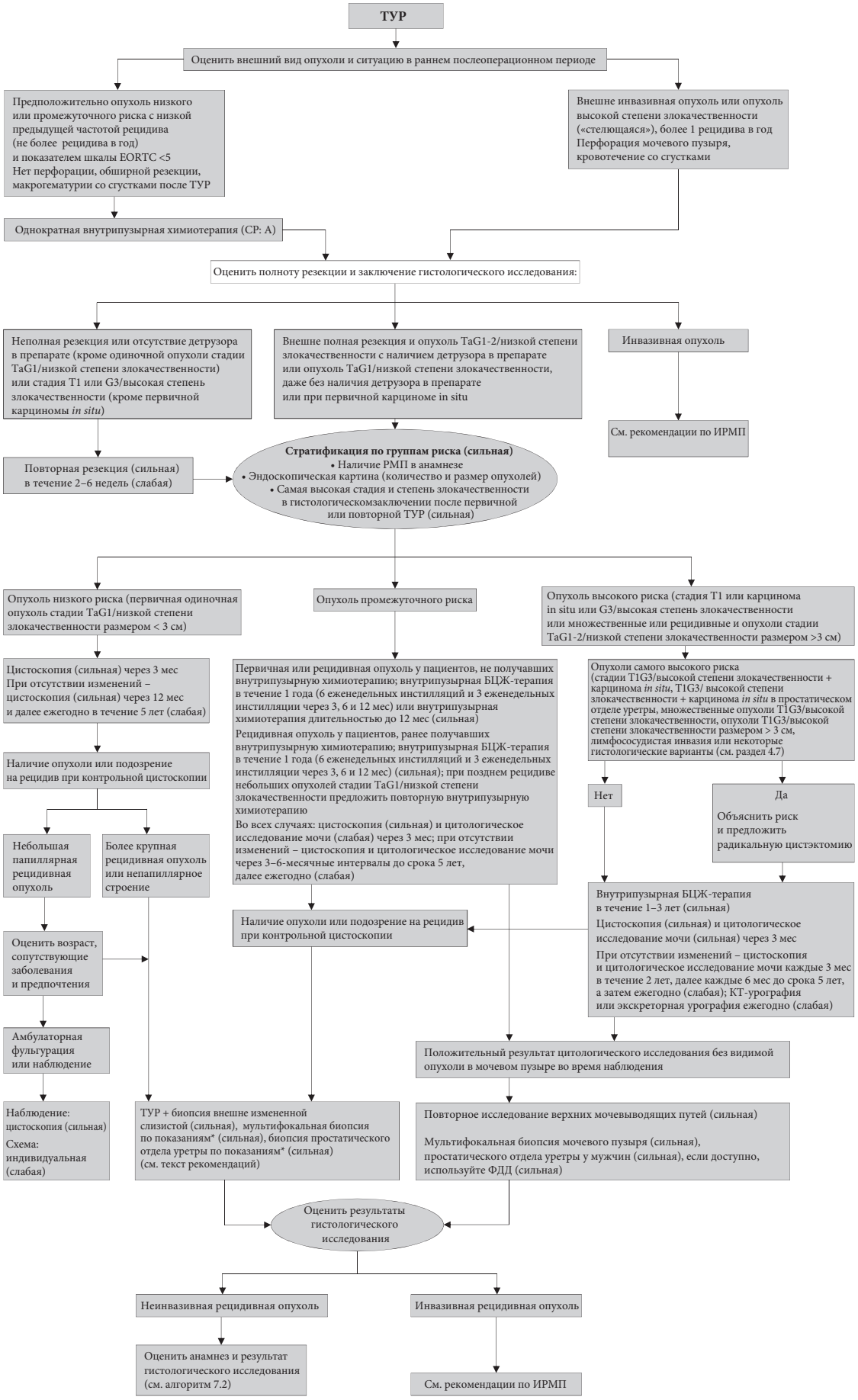
7.2.4.4. Лечение внепузырной карциномы in situ

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 [259]. В таких случаях выживаемость хуже, чем у пациентов с карциномой *in situ* только в мочевом пузыре [259] (УД: 3). В предстательной железе карцинома *in situ* может развиваться только в переходно-клеточном эпителии простатического отдела уретры или протоках предстательной железы [39]. 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 [111, 260] (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 [260, 261] (УД: 3). Лечение карциномы *in situ* в верхних мочевыводящих путях обсуждается в рекомендациях по переходно-клеточному раку верхних мочевыводящих путей [1].

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 [202] (УД: 1а).

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 [262]. Недавно предложено новое определение отсутствия ответа на БЦЖ-терапию для выделения подгруппы пациентов с более высоким риском прогрессирования, которым не показана дальнейшая БЦЖ-терапия [263]. 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 [264].

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 неинвазивная папиллярная опухоль высокой степени злокачественности [265]. Дальнейшее проведение БЦЖ-терапии связано с высоким риском прогрессирования [175, 266] (УД: 3) 2. 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% [39] (УД: 3) 3. 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)
Рецидив опухоли после БЦЖ-терапии: 1. Рецидив опухоли G3/высокой степени злокачественности (по ВОЗ 2004/1973) после завершения поддерживающего курса БЦЖ-терапии, несмотря на первоначальный ответ [267] (УД: 3)
Отсутствие ответа на БЦЖ-терапию: 1. БЦЖ-рефрактерный РМП или рецидив РМП стадии T1 в течение 6 месяцев или карциномы *in situ* в течение 12 месяцев после завершения БЦЖ-терапии [263]
Непереносимость БЦЖ-терапии
Серьезные побочные эффекты, которые не позволяют продолжать БЦЖ-терапию до завершения индукционного курса [264]

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

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 неэффективна БЦЖ-терапия, она маловероятно будет эффективна в дальнейшем; по этой причине предпочтительным вариантом лечения остается радикальная цистэктомия. В различных исследованиях показано, что БЦЖ-терапия подходит при рецидиве опухолей невысокой степени злокачественности и даже при некоторых рецидивных опухолях высокой степени злокачественности [268, 269] (УД: 3). Кроме того, описан ряд стратегий сохранения мочевого пузыря, которые можно разделить на такие категории, как иммунотерапия [270], внутрипузырная химиотерапия (одним или несколькими препаратами), терапия с использованием дополнительных устройств (см. 7.2.1.3.2), комбинированная химио- и БЦЖ-терапия (см. 7.2.3) [271] или генная терапия [272].

В отдельных случаях при неэффективности БЦЖ-терапии наблюдается ответ при переходе к этим вариантам [268, 270, 271, 273–279] (УД: 3).

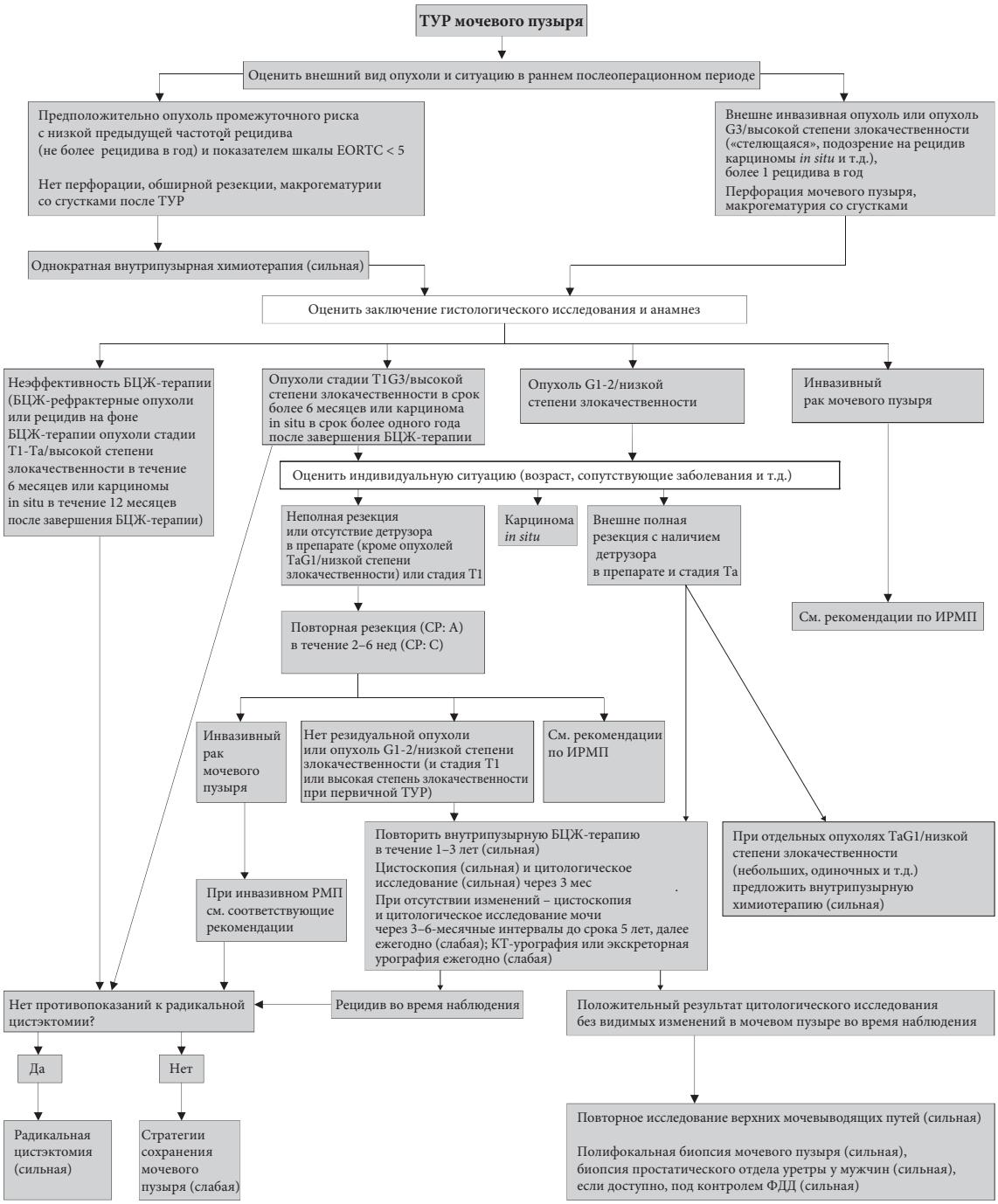
В настоящее время в случае неэффективности БЦЖ-терапии любые другие методы лечения, кроме радикальной цистэктомии, считаются онкологически менее эффективными [175, 265, 266] (УД: 3).

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. Лечение может включать химиотерапию или повторную БЦЖ-терапию, хотя в литературе опубликованы крайне ограниченные данные.

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 [135, 280–284] (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 [285, 286].

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) [60, 133, 161, 163, 287] (УД: 3).

С пациентами следует обсудить пользу и риски немедленной и отсроченной цистэктомии. При опухолях T1 необходимо учитывать дополнительные прогностические факторы, которые представлены в разделах 4.7. и 6.4. Немедленная радикальная цистэктомия настоятельно рекомендуется пациентам с опухолями, рефрактерными к БЦЖ-терапии, как упоминалось выше. Задержка в проведении радикальной цистэктомии может привести к снижению канцероспецифической выживаемости [288] (УД: 3).

У больных, которым радикальная цистэктомия проводилась с гистологическим диагнозом НИРМП, показатель пятилетней опухолевоспецифической выживаемости превышает 80% [289–291] (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 и неудобствами	Сильная
Пациентам с карциномой in situ в простатическом отделе уретры показана ТУР простаты с последующей БЦЖ-терапией	Слабая
Пациентам с самым высоким риском прогрессирования (раздел 7.6) следует предлагать немедленную радикальную цистэктомию	Сильная
При неэффективности БЦЖ-терапии показана радикальная цистэктомия (см. раздел 7.7)	Сильная
При неэффективности БЦЖ-терапии и противопоказаниях к радикальной цистэктомии (вследствие сопутствующих заболеваний) рекомендуется стратегия сохранения мочевого пузыря (внутрипузырная химиотерапия со вспомогательными методиками, внутрипузырная химиотерапия)	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)	Слабая
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
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. Варианты лечения больных с неэффективностью БЦЖ-терапии и рецидивами после БЦЖ-терапии

Категория	Рекомендации по лечению
Неэффективность БЦЖ-терапии (опухоли, рефрактерные к БЦЖ-терапии, или рецидив опухоли стадии T1Ta/высокой степени злокачественности в течение 6 месяцев или карциномы *in situ* в течение 12 месяцев после завершения БЦЖ-терапии)	1. Радикальная цистэктомия 2. Стратегии сохранения мочевого пузыря у пациентов, которые не подходят для цистэктомии
Рецидив опухоли стадии T1Ta/высокой степени злокачественности в срок более 6 месяцев или карцинома *in situ* в срок более 1 года после завершения БЦЖ-терапии	1. Радикальная цистэктомия или повторный курс БЦЖ-терапии в зависимости от индивидуальной ситуации 2. Стратегии сохранения мочевого пузыря
Рецидив после БЦЖ-терапии низкой или промежуточной степени злокачественности после лечения первичной опухоли промежуточного риска	1. Повторный курс БЦЖ или химиотерапии 2. Радикальная цистэктомия

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) [161, 163]. 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 [292, 293] (УД: 2b). Хорошим и безопасным методом для снижения травматичности лечения является амбулаторное прижигание (фульгурация) небольших папиллярных рецидивных опухолей [294] (УД: 3). Ряд авторов даже рекомендуют в отдельных случаях временное активное наблюдение [295–297] (УД: 3).
- Первая цистоскопия через 3 месяца после ТУР является очень важным прогностическим фактором рецидива и прогрессирования [169, 175, 298–300] (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 [299] (УД: 3). В таких случаях можно отказаться от цистоскопии или заменить ее менее инвазивными методами [300].
- У больных с РМП промежуточного и высокого риска рецидивы после десятилетнего периода без рецидива не являются необычным [310] (УД: 3). Следовательно, рекомендуется пожизненное наблюдение [300].
- 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 [74] (УД: 3).
- Положительный результат исследования мочи оказывает положительное влияние на качество контрольной цистоскопии [108] (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 [302].
- В настоящее время нет неинвазивных методик, которые могли бы заменить цистоскопию. По этой причине обследование должно обязательно включать регулярную цистоскопию (см. раздел 5.7).

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 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 опухолям верхних мочевыводящих путей

M. Rouprêt, M. Babjuk (председатель), M. Burger (вице-председатель), E. Compérat, N. 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: К.А. Ширанов

Научное редактирование: М.А. Газимиев

© Европейская ассоциация урологов, 2019

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

6.4. Молекулярные маркеры 12
6.5. Прогностические инструменты 12
6.5.1. Внутрипузырный рецидив 13
6.6. Стратификация риска 13
6.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по прогнозу 13
7. ЛЕЧЕНИЕ 13
7.1. Локализованный рак 13
7.1.1. Органосохраняющее лечение 13
7.1.1.1. Рекомендации по органосохраняющему лечению переходно-клеточного рака верхних мочевыводящих путей 14
7.1.1.2. Уретероскопия 14
7.1.1.3. Чрескожный доступ 14
7.1.1.4. Сегментарная резекция мочеточника 14
7.1.1.5. Адъювантная местная терапия 14
7.1.2. Радикальная нефруретерэктомия 15
7.1.2.1. Хирургический доступ 15
7.1.2.2. Лимфодиссекция 15
7.1.2.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по радикальной нефруретерэктомии 16
7.1.3. Периоперационная химиотерапия в качестве дополнения к радикальной нефруретерэктомии 16
7.1.3.1. Неоадъювантная химиотерапия 16
7.1.3.2. Адъювантная химиотерапия 16
7.1.4. Адъювантная лучевая терапия после радикальной нефруретерэктомии 16
7.1.5. Адъювантная внутрипузырная химиотерапия 16
7.2. Метастатическая болезнь 17
7.2.1. Радикальная нефруретерэктомия 17
7.2.2. Метастазэктомия 18
7.2.3. Системная химиотерапия 18
8. НАБЛЮДЕНИЕ 18
8.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по наблюдению переходно-клеточного рака верхних мочевыводящих путей 19
9. ЛИТЕРАТУРА (представлена в конце издания) 19
10. КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ 19
11. ИНФОРМАЦИЯ ПО ЦИТИРОВАНИЮ 19

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 ограниченное обновление рекомендаций 2018 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:

- расширен раздел 3.2 «Факторы риска»;
- добавлен раздел 4.4 «Направления для дальнейшего развития»;
- в раздел 5.6 «Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике переходно-клеточного рака верхних мочевыводящих путей» добавлены две рекомендации:

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

Рекомендации	СР
Для стадирования поражения органов грудной клетки показана КТ	Сильная
При наличии противопоказаний к КТ для визуализации органов брюшной полости и малого таза показана МРТ	Сильная

- добавлен раздел 7.2.2 «Метастазэктомия»;
- расширен раздел 7.2.3 «Системная химиотерапия», включена информация по ингибиторам иммунных контрольных точек.

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 2019 г. по раку ВМП посредством структурированного литературного поиска найдены, сопоставлены и оценены новые и клинически значимые данные. Поиск был ограничен с 12 июня 2017 г. до 20 июня 2018 г. Поиск проводился в базе данных Pubmed, Ovid, EMBASE и центральном реестре и базе данных Кохрановских систематических обзоров. После дедубликации найдено и проанализировано 478 статей. 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. 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 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». 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, 10] 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 [11]. Опухоли чашечно-лоханочной системы почки встречаются в 2 раза чаще, чем опухоли мочеточника, а многофокусные опухоли наблюдаются в 10–20% случаев. У 11–36% пациентов выявляется сопутствующая карцинома in situ [11], 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 [11]. 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 [11], а у 7% пациентов выявляются метастазы. Пик заболеваемости приходится на возраст от 70 до 90 лет, и у мужчин эти опухоли встречаются втрое чаще, чем у женщин [19].

Наследственные/семейные формы переходно-клеточного рака ВМП сочетаются с наследственным неполипозным колоректальным раком [20], который можно определить при сборе анамнеза (рис. 3.1) [21]. Пациентам с высоким риском наследственного неполипозного колоректального рака необходимо провести секвенирование ДНК и консультирование родственников [20, 22]. При переходно-клеточном раке ВМП, связанном с синдромом Линча, в 98% препаратов при иммуногистохимическом анализе определяется потеря экспрессии протеинов, соответствующая мутации генов репарации неспаренных оснований ДНК, предрасполагающих к заболеванию (в 46% выявляется микросателлитная нестабильность, а в 54% – микросателлитная стабильность) [23]. В большинстве случаев опухоли развиваются у носителей мутации MSH2 [24].

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 [25]. 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 [26–28]. 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 [29, 30].

В ранее опубликованной литературе описано, что переходно-клеточный рак ВМП развивается вследствие воздействия определенных ароматических аминов (аминоиндуцируемые опухоли), включая бензидин и b-нафталин, но эти продукты были запрещены в 1960-х гг. в большинстве индустриальных стран.

На Тайване наличие мышьяка в питьевой воде связано с переходно-клеточным раком ВМП [31].

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 [32–34]. Недавно описана связь аристолохиевой кислоты с РМП, почечно-клеточным раком, печеночно-клеточным раком и внутрипеченочной холангиокарциномой [35]. Описано два пути воздействия аристолохиевой кислоты: (i) загрязнения сельскохозяйственных культур растениями Aristolochia, как описано при балканской эндемической нефропатии [36]; и (ii) употребление лекарственных трав на основе Aristolochia [37, 38]. Препараты растения Aristolochia используются по всему миру, особенно в Китае и на Тайване [34]. После биологической активации аристолохиевая кислота воздействует на геномную ДНК с формированием аддуктов деоксиаденозин-аристолактама [39]; 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 [35, 40].

Переходно-клеточный рак ВМП развивается менее чем у 10% лиц, контактирующих с аристолохиевой кислотой [33], свидетельствуя о роли генетических факторов в этиологии заболевания.

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 (ОР 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 [41].

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. К настоящему времени описано два случая полиморфизма, специфичного для рака ВМП [42].

3.3. Гистология и классификация

3.3.1. Гистологические типы

Опухоли ВМП с непереходно-клеточной морфологической структурой встречаются довольно редко [43, 44], но различные морфологические варианты могут наблюдаться почти в 25% случаев [45, 46]. Они всегда относятся к опухолям высокой степени злокачественности и имеют менее благоприятный прогноз по сравнению с чистым переходно-клеточным раком [47]. Плоскоклеточный рак ВМП встречается менее чем в 10% случаев опухолей чашечно-лоханочной системы и еще реже – при опухолях мочеточника. Плоскоклеточный рак мочевыводящих путей чаще встречается при хроническом воспалении и инфекции, связанных с мочекаменной болезнью [48, 49]. Другие, более редкие морфологические варианты включают саркоматоидную карциному и переходно-клеточный рак с инвертированным ростом [47].

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 [50].

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), 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 [52]. 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.

Разделение стадии pT3 при опухоли лоханки позволяет дифференцировать микроскопическую инфильтрацию паренхимы (pT3a) и макроскопическую инфильтрацию или инвазию в парапельвикальную клетчатку [45, 53, 54]. При стадии pT3b выше риск рецидива заболевания после радикальной нефруретерэктомии (РНУ) [45, 53].

Таблица 1. TNM-классификация 2017 г. для переходно-клеточного рака ВМП [52]

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

4.3. Степень злокачественности

До 2004 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) использовала классификацию 1973 г. для оценки степени злокачественности (G1–G3) [55]. В классификации ВОЗ 2004/2016 гг. гистологические данные используются для дифференциации неинвазивных опухолей: папиллярная переходно-клеточная опухоль низкого злокачественного потенциала, карцинома низкой и высокой степени злокачественности. Настоящие рекомендации основаны на классификации ВОЗ 2004/2016 гг. [55, 56].

4.4. Направления для дальнейшего развития

В недавно проведенных 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 [57].

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%) [58, 59]. Боль в боку встречается в 20% случаев, пальпируемое образование в поясничной области – в 10% случаев [60, 61]. 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 [60, 61].

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 [45]. Чувствительность метода составляет 67%–100%, а специфичность – 93–99% [66].

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.

Вторичный признак – гидронефроз связан с распространенным процессом и неблагоприятным прогнозом [60, 67, 68]. Наличие увеличенных ЛУ является сильным прогностическим фактором метастазов [68].

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 [69]. Чувствительность МР-урографии для опухолей размером менее 2 см после введения контрастного вещества составляет 75% [69]. 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 МРТ.

5.3. Цистоскопия и цитологическое исследование мочи

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, 70, 71]. Цитология менее чувствительна к раку ВМП, чем к РМП, и идеальный вариант подразумевает выполнение ее in situ в лоханке [72]. Ретроградная уретеропиелография остается одним из вариантов диагностики опухоли ВМП [63, 66, 73]. 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 [67, 73]. Согласно результатам недавно проведенного исследования, цитология с перемешиванием позволяет выявить до 91% злокачественных опухолей, что сопоставимо с гистологическим исследованием биопсийного материала [74].

Чувствительность флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) для выявления молекулярных изменений, характерных для рака ВМП, сопоставима с показателями для РМП. Однако использование метода может быть ограничено преобладанием рецидивирующих опухолей низкого риска в популяции, в которой проводится наблюдение и малоинвазивное лечение рака ВМП [75, 76]. Метод FISH имеет ограниченное значение в диагностике рака ВМП [75, 76].

5.4. Диагностическая уретероскопия

Для визуализации и биопсии мочеточника и чашечно-лоханочной системы почки используется гибкая уретероскопия. Биопсия позволяет определить степень злокачественности в 90% случаев с низким уровнем ложноотрицательных результатов вне зависимости от размера образца

[77]. Диагностическая биопсия может привести к занижению степени злокачественности, что требует тщательного наблюдения в том случае, если проводится органосохраняющее лечение [78]. Уретероскопия также дает возможность селективно взять материал для цитологического исследования с целью выявления карциномы in situ [73, 79, 80]. Оценка стадии при биопсии, выполненной во время уретероскопии, может быть затруднительной. Гибкая уретероскопия особенно полезна в случаях неясного диагноза, когда рассматривается органосохраняющее лечение или если у пациента имеется единственная почка. Уретероскопия с возможной биопсией может дать дополнительную информацию. Комбинация степени злокачественности по данным биопсии, изменений при инструментальной диагностике, например гидронефроза, и цитологического исследования мочи помогает сделать выбор между РНУ и эндоскопическим лечением [80, 81]. Однако результаты последних исследований свидетельствуют о повышении риска внутрипузырного рецидива у пациентов, которым перед РНУ проводилась уретероскопия [82, 83].

Техническое развитие гибких уретероскопов и использование новейших технологий визуализации улучшают качество изображения и диагностику плоских образований [84]. Наиболее перспективной технологией является узкополосная визуализация (NBI), но к настоящему времени получены только предварительные результаты [81, 85, 86]. 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 [87, 88]. 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 [89] и печени [90] соответственно.

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

Рекомендации	**СР**
Для исключения сопутствующего рака мочевого пузыря необходимо выполнить цистоскопию	Сильная
В рамках диагностического поиска и стадирования рекомендуется выполнить КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза	Сильная
Диагностическая уретероскопия с биопсией показана только в тех случаях, когда результаты могут повлиять на тактику лечения	Сильная
Для стадирования поражения органов грудной клетки показана КТ	Сильная
При наличии противопоказаний к КТ для визуализации органов брюшной полости и малого таза показана МРТ	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 [85, 91, 92]. 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 является одним из наиболее важных демографических прогностических факторов выживаемости пациентов с раком ВМП [93]. Возраст пациента на момент выполнения РНУ независимо связан со снижением канцероспецифической выживаемости [54, 92, 94] (УД: 3). Значительную часть пожилых пациентов можно излечить с помощью РНУ [95], что свидетельствует о том, что сам по себе возраст не является адекватным прогностическим фактором результатов лечения [94, 95]. Несмотря на связь с выживаемостью, возраст не должен быть причиной отказа от радикального лечения. Пол больше не считается независимым прогностическим фактором, влияющим на смертность от рака ВМП [19, 68, 92, 96].

6.2.2. Этническое происхождение

В одном многоцентровом исследовании не выявлено межрасовых различий [97], 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 [98, 99], а также повышает риск внутрипузырного рецидива [100] (УД: 3). Описана тесная взаимосвязь между курением табака и прогнозом; отказ от курения благоприятно влияет на онкологические показатели.

6.2.4. Локализация опухоли

Первичная локализация опухоли является прогностическим фактором [101, 102] (УД: 3). После поправки на стадию опухоли при многоочаговых опухолях и опухолях мочеточника прогноз хуже, чем при опухолях чашек [92, 101–105].

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 трех месяцев [106–109] (УД: 3).

6.2.6. Другие факторы

Показатель шкалы Американского общества анестезиологов (ASA) статистически значимо коррелирует с канцероспецифической выживаемостью после РНУ [110] (УД: 3), но показатели шкалы ECOG коррелируют только с общей выживаемостью [111]. Ожирение и повышенный индекс массы

тела отрицательно влияют на канцероспецифическую выживаемость [112] (УД: 3). Отношение нейтрофилов к лимфоцитам до лечения также коррелирует с более высокой канцероспецифической смертностью [113].

6.3. Послеоперационные факторы

6.3.1. Стадия и степень злокачественности опухоли

Основными прогностическими факторами являются стадия и степень злокачественности опухоли [80, 92, 93, 114, 115].

6.3.2. Поражение лимфоузлов

Поражение ЛУ и экстранодальное прорастание являются сильным прогностическим фактором результатов лечения рака ВМП [116]. Лимфодиссекция во время РНУ позволяет лучше стадировать процесс [117, 118] (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 [119, 120]. Статус лимфососудистой инвазии следует систематически включать в протокол патоморфологического исследования после РНУ [119, 121] (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 в мягких тканях при стадии > T2 [122] (УД: 3).

6.3.5. Патоморфологические факторы

Обширный некроз опухоли (> 10%) является независимым прогностическим фактором у пациентов, которым проводят РНУ [123, 124] (УД: 3). Кроме того, строение опухоли также является сильным прогностическим фактором, поскольку наличие опухоли на широком основании связано с неблагоприятным прогнозом [125, 126] (УД: 3). Наличие сопутствующей карциномы *in situ* при локализованном переходно-клеточном раке ВМП связано с повышением риска рецидива и канцероспецифической смертности [127, 128] (УД: 3).

6.4. Молекулярные маркеры

В ряде исследований оценивали прогностическое влияние различных тканевых маркеров, связанных с клеточными процессами (E-кадерин [129] и CD24), клеточной дифференциацией (Snail и рецептор эпидермального фактора роста), ангиогенезом (индуцируемый гипоксией фактор-1α и металлопротеиназы), клеточной пролиферацией (Ki67), эпителиально-мезенхимальным переходом (Snail), митозом (Aurora A), апоптозом (Bcl-2 и сурвивин), сосудистой инвазией (récepteur d'origine nantais, RON), белком c-met (MET) и сигнальным путем mTOR (мишень рапамицина у млекопитающих) [92, 131]. Микросателлитная нестабильность (MSI) представляет собой независимый молекулярный маркер [132], который позволяет определить наследственные мутации и случаи наследственного рака [20]. Примечательно, что у пациентов с переходно-клеточным раком ВМП рецепторы PD-1 и PDL-1 имеют прогностическое значение [133]. 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 доступно крайне мало прогностических инструментов для рака ВМП. Предложены две модели для предоперационного прогнозирования: одна для местнораспространенного рака, которая позволяет определить необходимость лимфодиссекции во время РНУ и ее границы [134]; вторая для отбора больных с раком ВМП, выходящим за пределы органа, для которых будет эффективна РНУ [135]. Кроме того, описано пять номограмм, четыре из которых позволяют прогнозировать показатели выживаемости после операции на основании стандартных морфологических характеристик [136–140]. Пятая номограмма состоит всего из четырех параметров, имеет более высокую прогностическую точность и позволяет стратифицировать риск у пациентов с раком ВМП высокой степени злокачественности [141].

6.5.1. Внутрипузырный рецидив

В недавно проведенном метаанализе выявлены статистически значимые прогностические факторы внутрипузырного рецидива после РНУ [142] (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 [142].

Кроме того, диагностическая уретероскопия повышает риск внутрипузырного рецидива после РНУ [82, 83] (УД: 3).

6.6. Стратификация риска

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 вместо РНУ [143, 144] (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, пол и этническое происхождение больше не рассматриваются в качестве независимых прогностических факторов	3
Основные послеоперационные прогностические факторы включают стадию и степень злокачественности опухоли, экстранодальное прорастание и лимфососудистую инвазию	3

Рекомендации	СР
Микросателлитную нестабильность следует использовать в качестве независимого молекулярного прогностического маркера для определения наследственных мутаций и врожденных форм рака	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, недавно проведенном рабочей группой по НИРМП [145]. При раке низкого риска оно является предпочтительным подходом, при котором показатели выживаемости сопоставимы с РНУ [145]. 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 7.1.1.1.

7.1.1.1. 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 показано пациентам с опухолями дистального отдела мочеточника высокого риска	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
При эндоскопическом лечении переходно-клеточного рака необходимо использовать лазер	Слабая

7.1.1.2. Уретероскопия

Эндоскопическое лечение при раке низкого риска возможно в следующих ситуациях [146, 147]:

- при наличии лазерного генератора и щипцов для биопсии [147, 148] (УД: 3);
- при наличии гибкого (а не ригидного) уретероскопа;
- информированности пациента о необходимости раннего (повторная уретероскопия), более тщательного и строгого послеоперационного наблюдения;
- возможности полного удаления опухоли.

Следует отметить, что при эндоскопическом вмешательстве существует риск недооценки стадии и степени злокачественности [150].

7.1.1.3. Чрескожный доступ

Чрескожное лечение можно рассматривать при опухолях лоханки почки низкого риска [147, 151] (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 [147, 151]. Чрескожный доступ сопровождается риском имплантационных метастазов.

7.1.1.4. 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 [145].

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 [152–154] (УД: 3).

Сегментарная резекция подвздошного и поясничного отделов мочеточника связана с более высокой частотой рецидива, чем резекция тазового отдела [55, 152, 153] (УД: 3).

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

7.1.1.5. Адъювантная местная терапия

После консервативного лечения рака ВМП или лечения карциномы in situ можно антеградно ввести вакцину БЦЖ (бациллу Кальметта–Герена) или митомицин С через нефростому с использованием трехходового катетера, установленного на 20 см (после полного удаления опухоли) [128, 155] (УД: 3). Кроме того, можно использовать ретроградное введение по мочеточниковому катетеру, но оно сопровождается риском обструкции мочеточника с развитием пиеловенозного 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 [156–159].

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 7.1.2.3 представлены рекомендации по РНУ.

Резекция дистального отдела мочеточника и его устья необходима в связи с риском развития рецидива в этой зоне [142]. После удаления проксимального отдела мочеточника визуализация или эндоскопический доступ в мочеточник затруднительны. При РНУ необходимо удалять дистальный отдел мочеточника с участком стенки мочевого пузыря [152, 160].

Описано несколько техник для упрощения резекции дистального отдела мочеточника, включая отрыв, экстирпацию, трансуретральную резекцию интрамурального отдела мочеточника и инвагинацию. За исключением экстирпации мочеточника, ни одна из этих методик не уступает резекции устья мочеточника со стенкой мочевого пузыря [15, 161, 162] (УД: 3).

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 [163, 164].

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 (T3/T4 и/или N+/M+) является противопоказанием к лапароскопической РНУ, поскольку она уступает по эффективности открытой РНУ, по данным метаанализа, проведенного рабочей группой ЕАУ [165].

Лапароскопическая РНУ безопасна в опытных руках при соблюдении строгих принципов онкологии. Наблюдается тенденция к получению сопоставимых результатов после лапароскопической и открытой РНУ [164, 166–169] (УД: 3). Только в одном проспективном рандомизированном исследовании показано, что лапароскопическая РНУ не уступает открытой при неинвазивном переходно-клеточном раке ВМП [170] (УД: 2). За последние 30 лет онкологические результаты после РНУ значительно не изменились, несмотря на улучшение стадирования и хирургической техники [171] (УД: 3). Кроме того, можно использовать робот-ассистированный доступ. В недавно опубликованных исследованиях показаны сопоставимые онкологические результаты [172–174].

7.1.2.2. Лимфодиссекция

К настоящему времени точно не определена локализация лимфатического оттока. Использование шаблона для лимфодиссекции, вероятнее всего, в большей степени влияет на выживаемость, чем количество удаленных ЛУ [175].

Лимфодиссекция не является необходимой при опухолях Ta-T1, поскольку ЛУ удаляют всего в 2,2% случаев по сравнению с 16% при стадии pT2-4 [116, 176]. Таким образом, лимфодиссекцию проводят редко [177]. В литературе описан рост вероятности поражения ЛУ для соответствующих стадий pT [118]. Лимфодиссекцию необходимо выполнять в соответствии с анатомическим шаблоном [178].

Несмотря на проведенные исследования по изучению шаблонов, в настоящее время нельзя стандартизировать ни показания к лимфодиссекции, ни ее границы. При лимфодиссекции можно использовать пути лимфооттока, указанные ниже: при опухолях мочеточника и лоханки удаляются ЛУ медиальнее мочеточника, при высоких опухолях мочеточника и/или опухолях лоханки – забрюшинные ЛУ (например, справа – граница по нижней полой вене или правой стенке аорты, слева – граница по аорте) [116, 117].

7.1.2.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по радикальной нефруретерэктомии

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 переходно-клеточном раке ВМП стадии T1–T2/N0	2

Рекомендации	**СР**
РНУ показана при переходно-клеточном раке ВМП высокого риска	**Сильная**
Техника РНУ:	
Резекция стенки мочевого пузыря в области устья	Сильная
При переходно-клеточном раке ВМП высокого риска рекомендуется проводить лимфодиссекцию	Слабая
Послеоперационная инстилляция мочевого пузыря (химиотерапия) снижает риск внутрипузырного рецидива	Сильная

7.1.3. Периоперационная химиотерапия в качестве дополнения к радикальной нефруретерэктомии

7.1.3.1. Неоадъювантная химиотерапия

В настоящее время продолжается набор пациентов в рандомизированные исследования, в которых оценивают влияние неоадъювантной химиотерапии перед РНУ. Хотя к настоящему времени не получено данных 1-го уровня доказательности, мультимодальное лечение позволяет снизить стадию опухоли (по данным послеоперационного исследования) и дает преимущество в выживаемости по сравнению с РНУ в режиме монотерапии [179–181]. Согласно результатам недавно проведенного исследования, неоадъювантная химиотерапия эффективна в основном у пациентов с местнораспространенным раком [182].

7.1.3.2. Адъювантная химиотерапия

Существует несколько режимов химиотерапии на основе препаратов платины [183], но не все пациенты могут получать адъювантную химиотерапию вследствие сопутствующих заболеваний или нарушения почечной функции после РНУ. В частности, послеоперационное снижение почечной функции ограничивает проведение химиотерапии на основе цисплатина [184, 185].

В обсервационных исследованиях получены противоречивые результаты по эффективности адъювантной химиотерапии [186–188]. Тем не менее в самом крупном на сегодняшний день исследовании показано повышение общей выживаемости при переходно-клеточном раке стадии pT3/T4 и/или pN+ [189] (УД: 3). Кроме того, по данным недавно проведенного в Великобритании рандомизированного исследования, адъювантная химиотерапия после РНУ снижает риск рецидива более чем на 50% по сравнению с РНУ в режиме монотерапии. Профиль токсичности химиотерапии выглядит приемлемым [190].

7.1.4. Адъювантная лучевая терапия после радикальной нефруретерэктомии

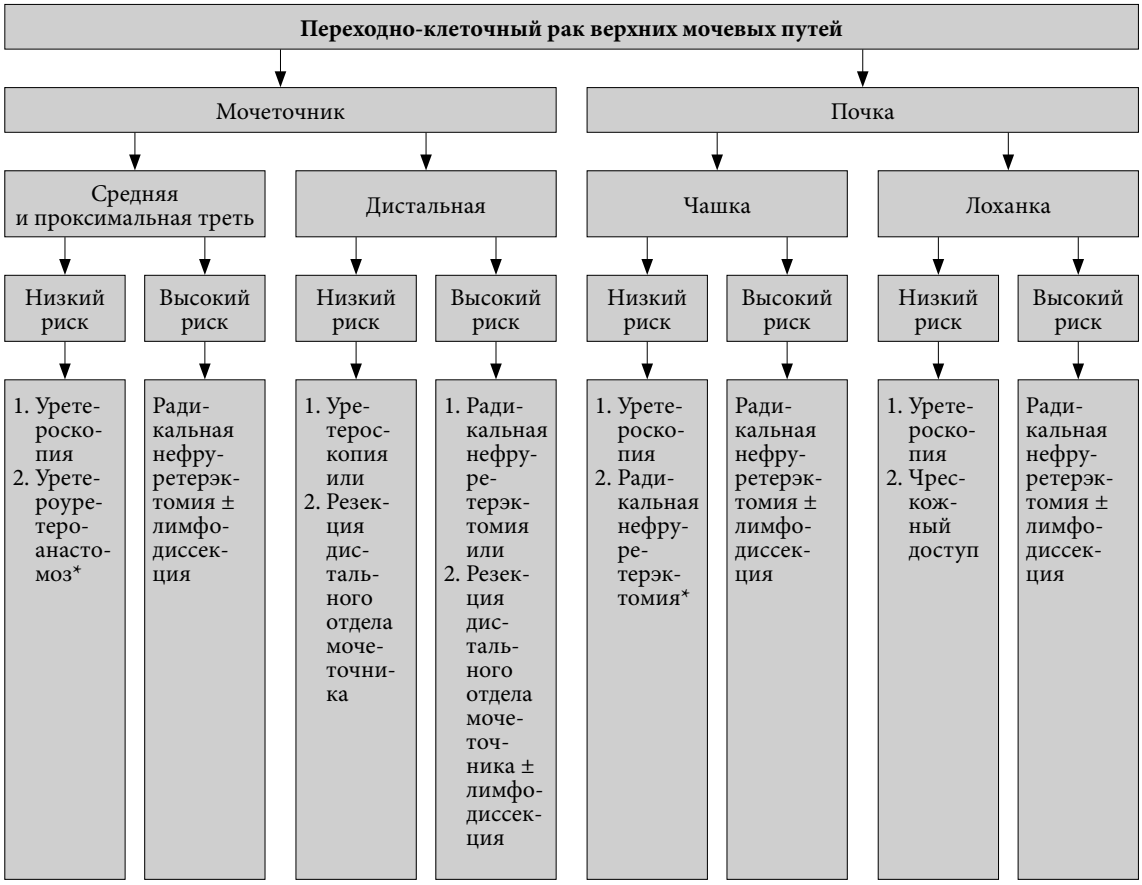
Адъювантная лучевая терапия снижает риск местного рецидива после РНУ. Данные литературы остаются противоречивыми и не позволяют сделать окончательные выводы [191–193]. Более того, необходимо оценить дополнительную пользу лучевой терапии при проведении химиотерапии [193].

7.1.5. Адъювантная внутрипузырная химиотерапия

Частота внутрипузырного рецидива после РНУ составляет 22–47%. В двух проспективных рандомизированных исследованиях и метаанализе [194] показано, что однократная внутрипузырная химиотерапия непосредственно после операции (митомицин C, пирарубицин, в течение 2–10 дней) снижает риск внутрипузырного рецидива в течение года [195, 196] (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.

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

Рис. 7.1. Предлагаемый алгоритм лечения локализованного переходно-клеточного рака верхних мочевых 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. Несмотря на ограниченность данных, РНУ повышает канцероспецифическую

[197] и общую выживаемость у отдельных пациентов, особенно при отсутствии противопоказаний к химиотерапии на основе цисплатина [198]. 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, 98] (УД: 3).

7.2.2. Метастазэктомия

В литературе отсутствуют данные по целесообразности метастазэктомии у пациентов с распространенным процессом. Результаты недавно проведенного исследования, включавшего пациентов с раком ВМП и мочевого пузыря, свидетельствуют о безопасности и онкологической эффективности данного подхода у тщательно отобранных пациентов с высокой ожидаемой продолжительностью жизни [199].

При отсутствии результатов рандомизированных исследований следует определять тактику на индивидуальной основе.

7.2.3. Системная химиотерапия

Экстраполируя данные по РМП и результаты небольших, одноцентровых исследований по раку ВМП, комбинированная химиотерапия на основе препаратов платины (особенно цисплатина) 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 [200].

Кроме того, в последние годы изучается роль ингибиторов иммунных контрольных точек, включая пембролизумаб [201] и атезолизумаб [202], в рамках первой линии терапии у пациентов с метастатическим переходно-клеточным раком и противопоказаниями к цисплатину. Хотя у подавляющего большинства пациентов в исследованиях был РМП, по результатам анализа подгрупп частота объективного ответа составляет от 22 до 39%.

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 [203].

Что более важно, Rosenberg и соавт. показали, что пембролизумаб почти на 50% снижает риск летального исхода у пациентов с раком ВМП, которые получали химиотерапию на основе препаратов платины, хотя результаты имеют пограничную статистическую значимость. Примечательно, что FDA одобрило применение атезолизумаба в качестве второй линии терапии у больных метастатическим переходно-клеточным раком ВМП на основании результатов исследования II фазы [204], но в исследовании III фазы не выявлено статистически значимых различий в общей выживаемости по сравнению со спасительной химиотерапией, несмотря на более благоприятный профиль безопасности в группе атезолизумаба [205]. Аналогичные результаты получены при анализе подгруппы пациентов с метастатическим переходно-клеточным раком ВМП.

8. Наблюдение

Риск рецидива рака ВМП и смерти изменяется по мере наблюдения после операции и, вероятно, со временем становится ниже [206]. Для выявления метахронного РМП (вероятность со временем повышается [207]), 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, 142]. 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 [148, 208, 209]. 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, 149].

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 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 инвазивному и метастатическому раку мочевого пузыря

J.A. Witjes (председатель), 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: Б.Я. Алексеев

© Европейская ассоциация урологов, 2019

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 8

2.1. Поиск данных 8

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) 10

3.2.3. Лучевая терапия 10

3.2.4. Пищевые факторы 10

3.2.5. Шистосомоз мочевого пузыря и хроническая инфекция мочевыводящих путей 10

3.2.6. Пол 11

3.2.7. Генетические факторы 11

3.2.8. 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 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

5.2. 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 16
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 17

6. Прогноз 18

6.1. Введение 18

6.2. Инвазивный рак мочевого пузыря и сопутствующие заболевания 18
6.2.1. Оценка сопутствующих заболеваний 18
6.2.2. Шкалы оценки сопутствующих заболеваний 19

6.3. Прогностические маркеры 20
6.3.1. Клинические и патоморфологические параметры 20
6.2.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по шкалам сопутствующих заболеваний 20
6.3.2. Молекулярные маркеры 21
6.3.2.1. Молекулярные группы, разработанные в проекте атласа ракового генома (TCGA) 21
6.3.2.2. Другие молекулярные маркеры 21

7. Лечение инвазивного рака мочевого пузыря 21

7.1. Рецидив после лечения неинвазивного рака мочевого пузыря 21
7.1.1. Неинвазивный рак мочевого пузыря высокого риска 21
7.1.2. Рекомендации по лечению рецидива неинвазивного рака мочевого пузыря 23

7.2. Неоадъювантная химиотерапия 23
7.2.1. Введение 23
7.2.2. Роль химиотерапии на основе цисплатина 23
7.2.2.1. Резюме по доступным данным 24
7.2.3. Роль методов визуализации и биомаркеров для отбора кандидатов 25
7.2.4. Роль неоадъювантной иммунотерапии 25

7.3. Пред- и послеоперационная лучевая терапия при инвазивном раке мочевого пузыря 25
7.3.1. Послеоперационная лучевая терапия 25
7.2.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по неоадъювантной химиотерапии 25
7.3.2. Предоперационная лучевая терапия 26
7.3.2.1. Ретроспективные исследования 26
7.3.2.2. Рандомизированные исследования 26
7.3.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по пред- и послеоперационной лучевой терапии 26

7.4. Радикальные операции и методы деривации мочи 27
7.4.1. Удаление мочевого пузыря с опухолью 27
7.4.1.1. Введение 27
7.4.1.2. Сроки и задержка в выполнении цистэктомии 27
7.4.2. Радикальная цистэктомия: показания 27
7.4.3. Радикальная цистэктомия: техника выполнения и объем операции 27

7.4.3.1. Техники сохранения тазовых органов у мужчин: онкологические и функциональные результаты 28
7.4.3.1.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по технике сохранения сексуальной функции у мужчин 29
7.4.3.2. Техника сохранения тазовых органов у женщин: онкологические и функциональные результаты 30
7.4.3.3. Лапароскопическая и робот-ассистированная лапароскопическая цистэктомия 30
7.4.3.2.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по технике сохранения сексуальной функции у женщин 30
7.4.4. Методы деривации мочи после радикальной цистэктомии 32
7.4.4.1. Отбор пациентов и подготовка к операции 33
7.4.4.2. Различные типы деривации мочи 34
7.4.5. Осложнения и смертность 36
7.4.6. Выживаемость 38
7.4.7. Влияние количества операций в отделении и опыта хирурга на результаты лечения 38
7.4.8. Резюме по данным литературы и рекомендации по радикальной цистэктомии и отведению мочи 39
7.5. Неоперабельные опухоли 40
7.5.1. Паллиативная цистэктомия при инвазивном раке мочевого пузыря 40
7.5.2. Поддерживающая терапия 41
7.5.2.1. Обструкция верхних мочевыводящих путей 41
7.5.2.2. Кровотечение и боль 41
7.6. Стратегии сохранения мочевого пузыря при локализованной опухоли 41
7.6.1. Трансуретральная резекция опухоли мочевого пузыря 41
7.5.1.1. Резюме по данным литературы и рекомендации 41
7.6.1.1. Рекомендации по трансуретральной резекции опухоли мочевого пузыря 41
7.6.2. Дистанционная лучевая терапия 42
7.6.2.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по дистанционной лучевой терапии 42
7.6.3. Химиотерапия 42
7.6.3.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по химиотерапии инвазивного рака мочевого пузыря 43
7.6.4. Мультимодальная стратегия сохранения мочевого пузыря 43
7.6.4.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по мультимодальному лечению ИРМП 45
7.7. Адъювантная химиотерапия 45
7.7.1. Роль адъювантной химиотерапии препаратами платины 45
7.7.3. Рекомендации по адъювантной химиотерапии 46
7.7.2. Роль адъювантной иммунотерапии 46
7.8. Метастатическая болезнь 46
7.8.1. Введение 46
7.8.1.1. Прогностические факторы и выбор терапии 46
7.8.1.2. Сопутствующие заболевания у пациентов с метастатической болезнью 47
7.8.1.3. Пациенты, «не подходящие» для химиотерапии цисплатином 47
7.8.2. Стандартная химиотерапия первой линии у больных без противопоказаний 47
7.8.3. Химиотерапия с включением карбоплатина у больных без противопоказаний 48
7.8.4. Химиотерапия у больных с противопоказаниями к цисплатину 48
7.8.4.1. Комбинации химиотерапии без препаратов платины 48
7.8.4.2. Монохимиотерапия 48
7.8.5. Вторая линия химиотерапии 48

7.8.6. Заболевание с небольшим распространением и оперативное лечение после химиотерапии 49
7.8.7. Лечение пациентов с метастазами в кости 49
7.8.8. Роль иммунотерапии 49
7.8.8.1. Иммунотерапия первой линии у пациентов с противопоказаниями к стандартной химиотерапии цисплатином 50
7.8.8.2. Иммунотерапия второй линии у пациентов, получавших препараты платины 50
7.8.9. Резюме по данным литературы и рекомендации по метастатической болезни 51
7.8.10. Биомаркеры 52
7.9. Качество жизни 53
7.9.1. Введение 53
7.9.2. Радикальная цистэктомия и деривация мочи 53
7.9.3. Мультимодальная стратегия сохранения мочевого пузыря 53
7.9.4. Неоперабельный или метастатический рак мочевого пузыря 53
7.9.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по качеству жизни, связанному со здоровьем 54
8. Наблюдение 54
8.1. Введение 54
8.2. Локализация рецидива 54
8.2.1. Местный рецидив 54
8.2.2. Отдаленные метастазы 55
8.2.3. Рецидив рака в уретре и верхних мочевыводящих путях 55
8.3. Схема наблюдения 55
8.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по специфической локализации рецидива 56
8.4. Оценка функциональных результатов и осложнений 56
9. Литература (представлена в конце издания) 57
10. Конфликт интересов 57
11. Информация по цитированию 57

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 2018 г.

1.4.2. Резюме по изменениям

В клинических рекомендациях 2019 г. по ИРМП посредством структурированного литературного поиска в различных разделах пересмотрены литературные источники.

Основные изменения в рекомендациях 2019 г.:

- Раздел 6.3 «Прогностические маркеры» пересмотрен, и в него включены новые данные. На основании опубликованных результатов в настоящее время нельзя дать рекомендации.
- Адаптирован рис. 7.1 «Блок-схема по лечению уротелиального РМП стадии T2-T4a N0M0».
- Раздел 7.2 «Неоадъювантная терапия» пересмотрен и реструктурирован. Добавлены новые рекомендации.

7.2.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по неоадъювантной химиотерапии

Резюме по данным литературы	**УД**
В настоящее время в исследованиях II и III фазы изучается иммунотерапия ингибиторами контрольных иммунных точек. Первые результаты выглядят многообещающими	

Рекомендация	**СР**
Неоадъювантную иммунотерапию можно проводить только в рамках клинических исследований	Сильная

- Появился новый раздел 7.4.7 «Влияние количества операций в отделении и опыта хирурга на результаты лечения».
- Раздел основан на результатах систематического обзора «Влияние ежегодного количества операций в отделении и опыта хирурга на периоперационные результаты и отдаленные онкологические результаты при РМП» [5].
- Раздел 7.6.2 «Дистанционная лучевая терапия» пересмотрен, и в него включены новые данные. Рекомендации не изменились.
- Раздел 7.6.4 «Мультимодальная стратегия сохранения мочевого пузыря» пересмотрен, и в него включены новые данные. Рекомендации не изменились.
- Раздел 7.7 «Адъювантная терапия» пересмотрен, и в него включены новые данные. Включены новые рекомендации.

7.7.3. Рекомендации по адъювантной терапии

Рекомендация	СР
Иммунотерапия ингибиторами контрольных точек показана только в рамках клинических исследований	Сильная

- Раздел 7.8 «Метастатическая болезнь» пересмотрен, и в него включены новые данные, что привело к изменению резюме по данным литературы и рекомендаций.

7.8.9. Резюме по данным литературы и рекомендации по метастатической болезни

Резюме по данным литературы	**УД**
Удаление резидуальной опухоли после достижения частичного или полного ответа на ХТ может способствовать увеличению безрецидивной выживаемости у отдельных пациентов	1b
На основании результатов исследования II фазы ингибитор PD-L1 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-L1 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	
Показания к ингибиторам иммунных контрольных точек пембролизумабу или атезолизумабу зависят от экспрессии PD-L1	Сильная
При отрицательной экспрессии PD-L1 показана комбинированная карбоплатинсодержащая ХТ	Слабая
Вторая линия ХТ	
Ингибиторы иммунных контрольных точек (пембролизумаб) показаны пациентам с прогрессированием метастатического РМП на фоне комбинированной карбоплатинсодержащей ХТ 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 или комбинированная ХТ неприменимы. В качестве альтернативы можно предложить винфлунин в рамках третьей и последующих линий терапии	Слабая

- Адаптирован рис. 7.2 «Блок-схема лечения метастатического уротелиального рака».
- Раздел 7.9 «Качество жизни» пересмотрен, и в него включены новые данные. При этом рекомендации не изменились.

Резюме по данным литературы	УД
По сравнению с лицами без онкологических заболеваний диагностика и лечение РМП оказывают негативное влияние на КЖСЗ.	2a

2. Методы

2.1. Поиск данных

В клинических рекомендациях 2019 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 Кохрана за период со 2 июня 2017 г. по 1 июня 2018 г. Всего было найдено 1676 публикаций, которые оценивали по клинической значимости. В обновление настоящих рекомендаций включены 44 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 [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 [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/.

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

2.2. Рецензирование

Для публикации 2019 г. не проводилось дополнительного рецензирования.

2.2.1. Публичное рецензирование

После публикации рекомендации по ИРМП 2018 г. были представлены 7 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 2020 г. будут включены следующие темы:

- систематический обзор по влиянию переходно-клеточного РМП и редких гистологических вариантов на онкологические результаты пациентов с ИРМП и НИРМП;
- разработка диагностического поиска при микро- и макрогематурии;
- включение данных согласительной конференции EAU-ESMO по переходно-клеточному раку;
- 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 [11]. 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 [8]. 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) [8, 11].

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 [8, 11]. 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 [12, 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 [8, 12, 16].

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 [17]. В исследованиях, в которых исключались случайность, смещение и искажение, была установлена причинная связь между табакокурением, в том числе пассивным, и раком [18].

Заболеваемость РМП напрямую зависит от длительности курения и числа выкуриваемых сигарет в сутки [19]. 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 [20]. 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 [18]. 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 [19]. Пропаганда отказа от курения приведет к снижению заболеваемости РМП как у мужчин, так и у женщин [17].

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 [21]. 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 [22, 23]. В популяционных исследованиях установлено, что частота РМП, связанного с профессиональной вредностью, у мужчин составляет 7,1%, при этом у женщин такой связи не установлено [12, 24].

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 [25]. 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 [26].

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 [27]. Однако, принимая во внимание отсутствие результатов длительного наблюдения, а также с учетом длительного латентного периода протекания РМП наибольшему риску подвергаются пациенты, получавшие ДЛТ в молодом возрасте, и за ними необходимо проводить тщательное наблюдение [27].

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 [28].

3.2.5. 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 [29]. 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 [30, 31].

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. Однако отчасти эти результаты могут быть связаны с потерей больных из-под наблюдения [32].

3.2.6. 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) [33]. 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) [34]. 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 [35].

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 [36].

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 [37–39].

3.2.7. Генетические факторы

Накапливаются данные о факторах генетической предрасположенности и влияния семейного анамнеза на распространенность РМП. По данным недавно проведенного 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 [40]. Возможным фактором, ставящим под сомнение эту зависимость, считается одинаковое воздействие факторов окружающей среды [41]. В недавно проведенных исследованиях выявлена генетическая чувствительность с независимыми локусами, которые связаны с риском развития РМП [42].

Исследования геномной ассоциации (GWAS) по РМП позволили выявить несколько аллелей, связанных с РМП [43, 44].

3.2.8. 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

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.

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) [45].

При обращении с препаратом следует руководствоваться общими правилами, опубликованными совместной группой морфологов и урологов [46, 47]. 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 [48]. 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 [49, 50]. 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). Положительный край снижает канцероспецифическую выживаемость при переходноклеточном раке pN0M0 [51].

В отдельных случаях исследование замороженных срезов помогает определить тактику лечения. В недавно проведенном исследовании подтверждена достоверность замороженных срезов запирательных ЛУ, но для подтверждения этих результатов необходимо провести аналогичные исследования [52].

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 [53]. Тем не менее некоторые морфологические подтипы могут определять прогноз заболевания и влиять на выбор тактики лечения [54, 55]. Недавно опубликовано обновление классификации ВОЗ [56], но в настоящих рекомендациях представлены данные классификации 2004 г. [57]. В настоящее время описывают следующие подтипы РМП:

1) переходно-клеточный рак (> 90% всех РМП);
2) переходно-клеточный рак с плоскоклеточной и/или железистой дифференцировкой [58, 59];
3) микропапиллярный и микрокистозный рак;
4) гнездный вариант [60] (включая крупно-гнездный вариант);
5) лимфоэпителиома;
6) плазмацитоидный, гигантоклеточный, перстневидно-клеточный, диффузный, недифференцированный;
7) переходно-клеточный рак с трофобластической дифференцировкой;
8) мелкоклеточный рак [61];
9) саркоматоидный переходно-клеточный рак.

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*	

4. Стадирование и классификация

4.1. Морфологическое стадирование

Для стадирования рекомендуется использовать классификацию TNM (2017, 8-е издание) [62]. Инвазия кровеносных и лимфатических сосудов и поражение ЛУ имеют независимую прогностическую значимость [63, 64]. Считается, что категория pT тесно связана с количеством ЛУ, которое оценивает морфолог [62].

4.2. TNM-классификация

Для того чтобы дифференцировать степень распространения опухоли, наиболее часто используют TNM-классификацию [54–56, 62, 65] (табл. 4.1).

Таблица 4.1. TNM-классификация РМП [63]

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 [66, 67]. 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 [68].

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% [69, 70] (УД: 2b). Отрицательный результат цитологического исследования не исключает наличие опухоли. К настоящему времени отсутствуют специфические маркеры в моче для диагностики ИРМП [71].

В 2016 г. Парижская рабочая группа опубликовала стандартизированную систему описания результатов цитологического исследования мочи [72]:

- адекватность образца мочи (адекватность);
- отсутствие переходно-клеточного рака высокой степени злокачественности (отрицательный);
- атипический переходно-клеточный эпителий (AUC);
- 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 КТ, МРТ или 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 [73]. 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 [64, 74].

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.

План резекции зависит от размера очага. Небольшие (< 1 см) опухоли могут быть удалены единым блоком, когда удаленный участок включает всю опухоль и часть подлежащей стенки мочевого пузыря, в том числе мышцу. Крупные опухоли следует удалять 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 [75].

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 [76, 77] (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 [78–80].

5.1.7. Повторная резекция

При неинвазивном РМП высокой степени злокачественности остаточная опухоль определяется у 33–53% больных [81–87]. Для того чтобы снизить риск недооценки стадии опухоли [82, 83] 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. При наличии показаний исследование замороженных срезов препаратов у мужчин проводят из зоны ниже семенного пузырька, а у женщин – на нижней границе шейки мочевого пузыря.

5.1.8. Сопутствующий рак предстательной железы

Необходимо всегда исключать наличие РПЖ, который выявляется у 25–46% больных, которым проводится цистэктомия по поводу РМП [88, 89]. Инцидентально выявленный клинически значимый РПЖ не влияет на выживаемость [90, 91].

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**
В настоящее время тактика лечения не зависит от молекулярных маркеров	3

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

5.2. Визуализация с целью стадирования инвазивного рака мочевого пузыря

Выбор лечения и прогноз ИРМП определяются стадией заболевания и степенью дифференцировки опухоли [92, 93]. 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) [94]. 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 3T в комбинации с диффузно-взвешенным изображением в дифференцировании стадии < T1 от стадии > T2 перед операцией составляют 91 и 96% соответственно [95]. Данные показатели на 10–33% (в среднем на 19%) выше, чем таковые при КТ [96]. 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 [97–99].

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 [100] (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 низкую чувствительность к анатомическим особенностям пациента. КТ нельзя использовать для дифференцировки опухолей стадий Ta–T3a, но она полезна для выявления инвазии в околопузырную клетчатку (стадия T3b) и прилегающие органы. Точность определения экстравезикального распространения первичной опухоли с помощью КТ варьирует от 55 до 92% [101] и увеличивается по мере распространения заболевания [102].

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 неувеличенных или незначительно увеличенных 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 [96, 103–107]. По данным КТ или МРТ, увеличенными считаются ЛУ малого таза размером > 8 мм и ЛУ брюшной полости диаметром > 10 мм по короткой оси [108, 109].

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) в комбинации с КТ активно внедряется в клиническую практику, и в настоящее время проводится изучение ее роли [110].

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 [111]. Чувствительность КТ-урографии составляет от 0,67 до 1,0, а специфичность – 0,93–0,99, в зависимости от используемого метода [112].

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 [113, 114]. Увеличение ЛУ имеет высокую прогностическую значимость в отношении метастазов при опухолях верхних мочевыводящих путей [115].

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 [116]. Чувствительность МР-урографии после введения контраста для опухолей размером < 2 см составляет 0,75 [116]. 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 [117] и печень [118] 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 [119, 120]. МРТ – более чувствительный метод выявления метастазов в кости, чем остеосцинтиграфия [121, 122] (УД: 2b).

5.2.5. Перспективные направления

В литературе накапливаются данные о возможном клиническом исследовании ПЭТ/КТ с фтордезоксиглюкозой для стадирования метастатического РМП [123, 124], 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 [125]. Более высокая специфичность диффузно-взвешенной МРТ свидетельствует о том, что метод позволяет точно прогнозировать 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

6. Прогноз

6.1. Введение

Характеристики пациента и опухоли влияют на прогноз при ИРМП. Лечение и прогноз ИПМП зависят от местного распространения опухоли и поражения ЛУ [91].

6.2. 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 [126–128]. 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 [129].

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%) [130]. 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 [131].

По данным крупного многоцентрового исследования, саркопения является независимым прогностическим фактором общей и канцероспецифической выживаемости после радикальной цистэктомии [132]. Другие факторы риска осложнений включают операции на органах брюшной полости и лучевую терапию в анамнезе и прорастание за пределы мочевого пузыря [133]. Женский пол, повышенный индекс массы тела и низкий уровень альбумина до операции связаны с более высокой частотой образования грыжи [134].

Кроме того, низкий уровень альбумина связан с нарушением заживления раны, желудочно-кишечными осложнениями и снижением выживаемости без рецидива и общей выживаемости после радикальной цистэктомии [135, 136]. По этой причине его можно использовать в качестве прогностического биомаркера у пациентов, которым планируется радикальная цистэктомия.

6.2.1. Оценка сопутствующих заболеваний

Rochon и соавт. показали, что оценка сопутствующих заболеваний – это более сильный показатель ожидаемой продолжительности жизни при ИРМП, чем возраст пациента [137]. Обследование помогает определить заболевания, которые могут препятствовать или повлиять на тип лечения, развитие и прогноз ИРМП [138].

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 вы-

живаемости после радикальной цистэктомии [139]. 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 [140]. 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 [141]. К сожалению, в большинстве исследований по радикальной цистэктомии в обследовании пациентов не использовали шкалы сопутствующих заболеваний.

6.2.2. Шкалы оценки сопутствующих заболеваний

Разработаны различные шкалы сопутствующих заболеваний [142]; валидировано шесть из них [143–148] (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 [149, 150], общей смертности [151] и канцероспецифической смертности [129, 152–154]. Только скорректированная по возрасту версия индекса Чарльсона (табл. 6.1) коррелирует и с канцероспецифической смертностью, и со смертностью по другим причинам [155]. В онкологии для оценки ожидаемой продолжительности жизни чаще всего используют индекс Чарльсона, скорректированный по возрасту (табл. 6.1), который легко рассчитать [156].

Таблица 6.1. 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 [157]. Шкала общего состояния Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) и индекс Карновского валидированы для измерения активности пациента [158] (УД: 3). Общее состояние коррелирует с общей выживаемостью после радикальной цистэктомии [153] и паллиативной ХТ [159–161].

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) [162]. Она подходит для оказания помощи онкологическим больным [163]. При раке мочевого пузыря СГС используют для адаптации ХТ гемцитабином у пожилых пациентов с распространенным РМП, ранее не получавших лечение [164].

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 7.4.4.1)	Сильная

6.3. Прогностические маркеры

6.3.1. Клинические и патоморфологические параметры

Наиболее важными патоморфологическими прогностическими факторами после радикальной цистэктомии являются стадия опухоли и поражение ЛУ [165]. 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 [166]. 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 [167].

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) [168].

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 [92, 165].

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% [169].

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) [170]. При стадии N+ прогностическая ценность

плотности ЛУ превосходит систему стадирования AJCC-TNM [171]. 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.

В настоящее время изучаются такие биомаркеры, как С-реактивный белок, отношение лимфоцитов к моноцитам или тромбоцитов к лимфоцитам. 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 [172]. 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 [173].

В ряде исследований показано, что системное воспаление коррелирует с неблагоприятным прогнозом при некоторых злокачественных опухолях.

6.3.2. Молекулярные маркеры

6.3.2.1. 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 [54, 55, 174].

За последние четыре годы были обновлены молекулярные классификации, а также классификации TCGA и Lund [175, 176]. В зависимости от молекулярного профиля отличается эффективность различных методов лечения переходно-клеточного рака [175, 177]. Warrick и соавт. показали, что внутриопухолевая молекулярная гетерогенность и более выраженные соматические мутации также влияют на эффективность терапии [178]. 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.

6.3.2.2. Другие молекулярные маркеры

Эффективность доступных морфологических прогностических маркеров указывает на важность введения молекулярных прогностических маркеров в клиническую практику [179], однако к настоящему времени опубликовано недостаточно исследований по данному вопросу. В этой связи нельзя рекомендовать стандартное использование прогностического маркера p53 при ИРМП высокого риска, поскольку он не обладает необходимой точностью, чтобы влиять на выбор тактики лечения [180].

Несмотря на то что в настоящее время изучается ряд маркеров (в основном позволяющих прогнозировать эффективность неоадъювантной ХТ), например совокупное количество мутаций (TMB), дефекты генов клеток, обеспечивающих ответ на повреждение, и генов репарации неспаренных оснований ДНК или микросателлитная нестабильность, для рутинной клинической практики можно рекомендовать только недавно разработанную молекулярную классификацию ИРМП [178]. Необходимо провести дальнейшие исследования, чтобы определить прогностическую роль новых маркеров для отбора пациентов.

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 [181]. В метаанализах показано, что БЦЖ-терапия предотвращает риск рецидива опухоли [182] и прогрессирования опухоли [183, 184], но при этом отсутствуют различия в общей или канцероспецифической

выживаемости по сравнению с таковым у пациентов, получавших только внутрипузырную терапию [183–185]. Как отмечается в рекомендациях ЕАУ по неинвазивному РМП, отдельным пациентам показано выполнение радикальной цистэктомии.

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 [186–188]. После повторной ТУР в 10–20% стадия опухоли повышается до > T2 [189, 190]. Наличие резидуальной опухоли стадии T1 при повторной ТУР связано с более высоким риском рецидива и прогрессирования, а также более высокой канцероспецифической смертностью [191].

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 недавно проведенном в Канаде крупном ретроспективном исследовании показано, что при прогрессировании до ИРМП прогноз несколько лучше, чем при первичном ИРМП [192]. Это подчеркивает необходимость раннего радикального лечения, например радикальной цистэктомии при неэффективности внутрипузырной терапии [2, 193].

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов по неинвазивному РМП, целесообразно предлагать радикальную цистэктомию больным с неинвазивным РМП с самым высоким риском прогрессирования [194–196]. Факторы риска включают:

- опухоли стадии T1;
- опухоли высокой степени злокачественности/G3;
- карциному *in situ*;
- множественные 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 и/или рецидив опухоли стадии T1G3/высокой степени злокачественности;
- опухоли стадии T1G3/высокой степени злокачественности с карциномой *in situ* в простатическом отделе уретры;
- некоторые гистологические варианты РМП;
- лимфососудистая инвазия.

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, 187, 197, 198] (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].

БЦЖ-рефрактерные опухоли:

- через 3 месяца определяется неинвазивная папиллярная опухоль T1G3/высокой степени злокачественности;
- 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 поддерживающего курса БЦЖ-терапии);
- выявление опухоли высокой степени злокачественности во время БЦЖ-терапии.

Рецидив опухоли после БЦЖ-терапии:

- рецидив опухоли G3/высокой степени злокачественности (по ВОЗ 2004/1973) после завершения поддерживающего курса БЦЖ-терапии, несмотря на первоначальный ответ.

Отсутствие ответа на БЦЖ-терапию:

- БЦЖ-рефрактерный РМП или рецидив РМП стадии T1 в течение 6 месяцев или карциномы *in situ* в течение 12 месяцев после завершения БЦЖ-терапии.

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 [200] (УД: 3).

В настоящее время доступны несколько стратегий сохранения мочевого пузыря, которые можно разделить на иммунотерапию, ХТ, терапию с помощью устройств и комбинированную терапию [201]. Тем не менее опыт применения таких подходов ограничен, и следует считать, что радикальная цистэктомия превосходит по онкологическим показателям все остальные методы [201].

7.1.2. Рекомендации по лечению рецидива неинвазивного рака мочевого пузыря

Рекомендации	СР
При РМП стадии Т1 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 Т1 необходимо предлагать радикальное лечение	Сильная

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 [188, 202–205]. В связи с этим начиная с 1980-х гг. для улучшения подобных неудовлетворительных результатов используют неоадъювантную ХТ на основе цисплатина [188, 202–207].

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 [208, 209], 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 [210]. 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 [211];
- клиническое стадирование с использованием бимануальной пальпации, КТ или МРТ часто приводит к завышению или занижению стадии РМП с диагностической точностью всего 70% [68]. 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 [210, 212–220].

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 [210, 212–217, 221–225]. 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 противопоказаний 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 [218–220]. В последнем метаанализе, опубликованном в 2005 г. [220], 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 [226].

Клинически значимый эффект наблюдался только после применения цисплатинсодержащих схем ХТ в сочетании хотя бы с одним другим химиопрепаратом [218, 220]; 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 [227].

В обновленном анализе самого крупного рандомизированного исследования III фазы [212] 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 [227–230]. 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 [231, 232]. Более того, по данным крупного срезового анализа, после ddMVAC выше показатели снижения стадии и морфологически подтвержденного полного ответа [233].

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 ретроспективном анализе оценивали эффективность неоадъювантной ХТ по данным Национальной онкологической базы данных США [235]. 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 [210]. 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.

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 [236]. Тем не менее к настоящему времени ни ПЭТ, ни КТ или стандартная МРТ не позволяют точно прогнозировать ответ на ХТ [237–240]. Кроме того, по-прежнему нет четких критериев стабилизации заболевания после двух циклов неоадъювантной ХТ. 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 [241]. 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 [242, 243] (см. раздел 7.8.12 «Биомаркеры»).

7.2.4. Роль неоадъювантной иммунотерапии

Ингибиторы контрольных иммунных точек дают статистически значимое преимущество при неоперабельном и метастатическом РМП в рамках спасительной терапии и у пациентов с положительной экспрессией PD-L1 и противопоказаниями к ХТ препаратами платины в рамках первой линии терапии. Зарегистрировано несколько ингибиторов PD1/PD-L1, которые в настоящее время изучаются в рамках исследований II фазы, а в исследования III фазы продолжается набор пациентов. Первые результаты двух исследований II фазы по пембролизумабу и атезолизумабу выглядят многообещающими [244].

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. 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 [245]. В недавно проведенном рандомизированном исследовании 100 пациентов, в котором сравнивали пред- и послеоперационную ЛТ и радикальную цистэктомию, показаны сопоставимые показатели общей и безрецидивной выживаемости и частоты осложнений [246]. 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 [247].

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. [248]. В ретроспективном исследовании 2015 г. [249] 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 [250]. 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 [251]. 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 [252, 253]. В двух других небольших исследованиях было подтверждено понижение стадии опухоли после неоадъювантной ЛТ [254, 255].

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 [256]. 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

7.4. 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 [188, 257]. 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. В недавно проведенном многофакторном анализе акцентировалось внимание на определении оценки общего здоровья у больных до назначения и выполнения им операции [129]; результаты показывают связь между сопутствующей патологией и неблагоприятными морфологическими характеристиками и показателями выживаемости после радикальной цистэктомии [129]. Общее состояние и сопутствующие заболевания оказывают различное влияние на результаты лечения, и их необходимо оценивать независимо друг от друга [157].

7.4.1.2. Сроки и задержка в выполнении цистэктомии

В недавно проведенном анализе онкологического реестра в Нидерландах показано, что задержка в выполнении радикальной цистэктомии > 3 месяцев не связана с неблагоприятными клиническими исходами [258]. 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) [259]. В популяционном анализе базы SEER оценивали пациентов, которым проводилась радикальная цистэктомия с 2001 по 2011 г. Авторы также пришли к выводу, что следует избегать задержки в выполнении операции более 12 недель, поскольку она отрицательно влияет на результаты [260]. 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 [257]. К другим показаниям относят наличие поверхностных опухолей высокого риска и рецидивных поверхностных опухолей, карциномы *in situ*, резистентной к БЦЖ-терапии, опухолей T1G3 (см. раздел 7.1) и распространенной папиллярной опухоли, которая не поддается контролю с помощью ТУР и внутрипузырной терапии.

Цистэктомия спасения показана больным, у которых неэффективна консервативная терапия, при рецидивах после лечения с сохранением мочевого пузыря, при наличии непереходно-клеточных опухолей (плохо отвечающих на проведение ХТ и ЛТ) и только 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 [261].

7.4.3. Радикальная цистэктомия: техника выполнения и объем операции

Стандартная радикальная цистэктомия у мужчин включает удаление мочевого пузыря, предстательной железы, семенных пузырьков, дистального отдела мочеточников и регионарных ЛУ. Радикальная цистэктомия с сохранением предстательной железы является возможным вариантом у тщательно отобранных больных РМП без поражения простатического отдела уретры, у которых не диагностирован рак предстательной железы. Операция безопасна с онкологической точки зрения и дает хорошие результаты, если выполняется в опытных центрах [262]. У женщин стандартная цистэктомия включает удаление мочевого пузыря, всей уретры, влагалища, матки, дистального отдела мочеточников и регионарных ЛУ [263]. 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 [264].

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 [265]. Эти данные демонстрируют ограниченную значимость числа ЛУ как критерия степени лимфодиссекции.

Показано, что регионарные ЛУ включают все тазовые ЛУ ниже уровня бифуркации аорты [266–270]. Исследования по картированию также выявили, что поражение ЛУ выше уровня бифуркации, без поражения более дистально расположенных ЛУ встречается редко [270, 271].

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 [272]. 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 [272–276]. Суперрасширенная лимфодиссекция идет вверх до уровня нижней брыжеечной артерии [277, 278].

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 [279]. Из 1692 проанализированных тезисов 19 исследований удовлетворили критериям и были включены в анализ [27–276, 278, 280–292]. 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 [293, 294]. В двух исследованиях, проведенных в крупных клиниках, не выявлено различий между расширенной и суперрасширенной лимфодиссекцией [278, 290]. Недавно опубликованы результаты проспективного рандомизированного исследования III фазы, включавшего 401 пациента, с медианой наблюдения 43 месяца [295]. Расширенная лимфодиссекция не давала преимущества по безрецидивной, канцероспецифической и общей выживаемости перед ограниченной лимфодиссекцией. 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 [296]. Удаление не менее 10 ЛУ считается достаточным для стадирования процесса и коррелирует с общей выживаемостью в ретроспективных исследованиях [297–299]. 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 [300]. В заключение, расширенная лимфодиссекция превосходит по терапевтическому влиянию ограниченную лимфодиссекцию, но из-за недостатков методологии исследований нельзя дать четких рекомендаций [135, 279].

7.4.3.1. Техники сохранения тазовых органов у мужчин: онкологические и функциональные результаты

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 систематический обзор [301].

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 [262, 302–311] и три серии случаев с одной группой [312–314]. 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. Техника сохранения тазовых органов у женщин: онкологические и функциональные результаты

После радикальной цистэктомии часто развивается нарушение сексуальной функции и мочеиспускания. Вопросы качества жизни пациентов обусловливают появление тенденции к использованию методов сохранения тазовых органов. Улучшение инструментальной диагностики и накопление знаний по функции тазовых структур позволяет использовать менее деструктивные техники для лечения РМП высокого риска. Они включают сохранение сосудисто-нервного пучка, влагалища, матки и вариаций данных техник.

Для оценки преимуществ и недостатков сохранения сексуальной функции при радикальной цистэктомии с созданием ортотопического мочевого пузыря у женщин был проведен систематический обзор [315]. После просмотра 11 941 тезиса было отобрано 15 исследований, в которые вошло 874 пациента. В трех исследованиях проводился анализ с подбором пар, а другие представляли собой ретроспективные серии с небольшим количеством пациентов и высоким риском неточностей при отборе в пользу более низкой стадии РМП.

В семи исследованиях описаны показатели сексуальной функции, и 167 из 194 пациентов (86%) возобновили сексуальную активность в течение 6 месяцев после операции, с медианой удовлетворенности 88,5% (80–100%).

Показатели выживаемости описаны для 197 пациентов из разных исследований при среднем периоде наблюдения 12–132 месяца. Через 3 и 5 лет канцероспецифическая и общая выживаемость составили 70–100 и 65–100% соответственно. В 6 исследованиях описана частота положительного хирургического края, которая варьировала от 0 до 13,7%. Показатели местного и отдаленного рецидива составили 0–13 и 0–16,7% соответственно. Среднее время до местного рецидива было 7 месяцев.

В 11 исследованиях описаны показатели удержания мочи, которые в дневное и ночное время составили соответственно 58–100 и 42–100%, а частота самокатетеризации – 9,5–78%.

Хотя в систематическом обзоре представлены данные самого высокого качества, включающие все описанные случаи, они не обладают статистической мощностью. Большинство исследований имели ретроспективный характер без группы сравнения и включали небольшое число пациентов, что не исключает вероятность погрешности и искажения показателей. Гетерогенность определения, измерения и описания результатов снижает качество современных данных. Во всех исследованиях был высокий общий риск неточностей. Тем не менее у тщательно отобранных пациентов радикальная цистэктомия с сохранением репродуктивных органов онкологически безопасна и дает более высокие функциональные результаты.

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

7.4.3.3. Лапароскопическая и робот-ассистированная лапароскопическая цистэктомия

Учитывая ограниченное количество данных, лапароскопическая и робот-ассистированная радикальная цистэктомия (РАРЦ) 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].

Для методологии систематического обзора мы обратились к публикации Novara и соавт. [316]. Вкратце, из 1071 найденного тезиса 105 исследований соответствовали критериям включения. Из них 102 публикации имели уровень доказательности 4 и только у 3 публикаций он был 2b.

Среднее время РАРЦ с деривацией мочи составляет 6–7 часов. Хотя интракорпоральная техника наложения шва технически сложнее, время операции сравнимо, что во многом связано с накоплением опыта. С ростом числа операций время вмешательства снижается, но остается больше, чем для открытой цистэктомии. Среднее время открытой радикальной цистэктомии в трех рандомизированных исследованиях высокого качества составляет 297 минут, что считается относительно долгим.

В сравнительных исследованиях 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. При этом в рандомизированных исследованиях время операции и длительность госпитализации статистически значимо не различались. 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. Общая частота осложнения может превышать 50%, свидетельствуя о том, что цистэктомия с деривацией мочи остается сложной операцией. При этом частота осложнений не меняется ни со временем, ни с накоплением опыта.

Основным ограничением этого обзора является низкий уровень доказательности включенных публикаций. Из трех рандомизированных исследований только у одного была достаточная статистическая мощность. Кроме того, не проводилось поправки на исходные характеристики (неточности отбора). В ряде более крупных исследований в обзоре 59–67% опухолей имели стадию < pT2. В самом крупном рандомизированном исследовании 91,5% опухолей были стадии < T2 клинически, а 71,7% – морфологически [318]. Для сравнения, в крупных сериях по открытой цистэктомии (n = 1054) только у 47% пациентов был РМП стадии < pT2 [188].

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 [317]. Эксперты представили схожие результаты РАРЦ и открытой цистэктомии по конечным точкам, связанным с операцией, морфологическим и промежуточным онкологическим конечным точкам (положительный хирургический край и количество ЛУ), функциональным конечным точкам и осложнениям. Кроме того, 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 T4, большой объем опухоли или поражение ЛУ) РАРЦ должна выполняться только опытными хирургами. Критериями является клиника с большим количеством операций, > 30 РАРЦ в год, при наличии опыта в открытой цистэктомии. Безопасность ЛТ подтверждена в небольшом ретроспективном исследовании (n = 46) [321]. При выполнении робот-ассистированной цистэктомии в экспертных центрах ЛТ в анамнезе не влияет на показатели 90-дневных осложнений (серьезных).

В единственном 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 [318]. Поскольку показатели осложнений были сопоставимыми (62% в группе РАРЦ и 66% в группе открытой операции), исследование было закрыто после запланированного промежуточного анализа. РАРЦ связана с более низкой кровопотерей, но требует большего времени операции и больше расходов. Длительность госпитализации, морфологические результаты и качество жизни были схожими. Ограничения исследования включают отсутствие отдаленных результатов и ограниченный опыт по РАРЦ по сравнению с открытой цистэктомией. В первом проспективном рандомизированном исследовании, в котором сравнивали

открытую и робот-ассистированную радикальную цистэктомию, показано сопоставимое качество жизни, связанное со здоровьем (КЖСЗ) [322]. Yuh и соавт. описали аналогичные функциональные и онкологические результаты через пять лет наблюдения [319]. В ретроспективном анализе 383 последовательных пациентов Ngyuyen и соавт. также показали, что РАРЦ не является независимым прогностическим фактором рецидива [320]. В большинстве проанализированных исследований использовали экстракорпоральную технику деривации, что оставляет простор для улучшения.

Хотя интракорпоральное создание ортотопического резервуара является очень сложным этапом РАРЦ [323], выбор типа деривации мочи, а также форма и функциональные результаты не должны зависеть от хирургического доступа.

Недавно проведен анализ лапароскопической радикальной цистэктомии, в котором авторы пришли к тем же выводам, что и по РАРЦ [323]. 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 [323].

В небольшом одноцентровом исследовании CORAL сравнивали открытую (n = 20), робот-ассистированную (n = 20) и лапароскопическую (n = 19) цистэктомию [324]. 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 (ниже требуемого для анализа), выполнение операции тремя разными, хотя и опытными хирургами и возможность перехода между группами.

7.4.3.3.1. 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

7.4.4. 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 [325]. 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.

7.4.4.1. 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 [135, 326], особенно связанными с типом отведения мочи (табл. 7.4) [327]. Тем не менее шкала ASA не является шкалой сопутствующих заболеваний и ее не следует использовать с этой целью.

Таблица 7.4. Шкала ASA [328]

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 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 включает оценку органокомплекса «мочевой пузырь – предстательная железа» немного дистальнее семенного бугорка, а у женщин – нижнюю границу мочевого пузыря.

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 [261].

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 [329].

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 [330]. Несмотря на осуществление резекции ЖКТ и наложение анастомоза, перед операцией не обязательно проводить очищение кишечника [331]. Более того, время восстановления ЖКТ удается сократить благодаря ранней мобилизации и приему пищи, а также стимуляции ЖКТ при помощи метоклопрамида и жевательной резинки [332]. 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 [333].

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 интенсив-

ную 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% ($p = 0,003$) [334].

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 [335]. Однако данный препарат еще не зарегистрирован в Европе.

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 [336].

7.4.4.2. 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 [337]. Возраст сам по себе не является критерием для отбора больных на ортотопическую деривацию [336, 338]. 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% [339–342]. 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 м^2) или 3а (СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м^2) [343]. Возраст и стриктура анастомоза коррелируют со снижением СКФ.

7.4.4.2.1. 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 [344]. По этой причине у пожилых пациентов или при наличии сопутствующих заболеваний в случае, если показана суправезикальная деривация, уретерокутанеостомия является методом выбора [345, 346]. При оценке качества жизни по индексу Bladder Cancer Index у пациентов с подвздошно-кишечным кондуитом и уретерокутанеостомией сопоставимы показатели функции мочеиспускания и обеспокоенности [344]. 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 [347].

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 [345].

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, $p < 0,001$) [348].

Несмотря на небольшое число доступных сравнительных данных, на основании более ранних результатов и клинического опыта можно предположить более частое развитие стриктур на уровне кожи и восходящую инфекцию мочевыводящих путей после уретерокутанеостомии. В ретроспек-

тивном 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 [349].

7.4.4.2.2. 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 [349]. 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) [350–352]. В Бернском исследовании 131 больного с наблюдением не менее пяти лет (медиана наблюдения – 98 месяцев) при увеличении периода наблюдения отмечалось повышение частоты осложнений [353]: 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.

7.4.4.2.3. 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 [354–356]. Кроме того, возможно применение различных антирефлюксных методов [357]. У большинства пациентов резервуары нормально функционируют днем, в ночное время способность к удержанию мочи сохранена у 93% [358]. 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 [358]. Формирование конкрементов в резервуаре наблюдалось у 10% больных [357–359]. В небольшой группе женщин, которым ранее проводилась ЛТ, недержание мочи и стеноз стомы развились в 18% случаев (8 из 44) [360].

7.4.4.2.4. 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 [361, 362]. В связи с высоким риском развития инфекций мочевыводящих путей и рака сигмовидной кишки большинство показаний к выполнению данной процедуры устарело [329, 363]. 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 [364].

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 [202, 257, 336]. Тем не менее его редко выполняют у пожилых пациентов (> 80 лет), даже в высокоспециализированных центрах [365, 366]. 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 [257]. Опорожнение резервуара, анастомозированного с уретрой, требует напряжения мышц брюшного пресса, кишечной перистальтики и релаксации сфинктера. Ранние и поздние осложнения развиваются у 22% больных [367, 368]. В исследованиях, содержащих анализ данных 1054 и 1300 пациентов, 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 недавно проведенном 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 [370]. Рецидивы в уретре

встречаются редко (1,5–7% случаев независимо от пола) [336, 371]. 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 [372, 373].

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 [357, 368]. 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 [374]. Частота поражения уретры у женщин, которым проводится радикальная цистэктомия, составляет 12–16% [375]. 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 [376].

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 [377, 378]. 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 [202, 337, 339, 379, 380]. В крупных одноцентровых сериях у 58% больных развивались ранние осложнения (в течение трех месяцев после операции) [337]. Поздние осложнения обычно связаны с типом отведения мочи (см. выше) [340, 381]. Ранние осложнения радикальной цистэктомии при неинвазивном РМП (при высоком риске прогрессирования) сопоставимы по характеру и частоте с осложнениями радикальной цистэктомии, выполненной по поводу ИРМП [366]. В целом частота развития осложнений и (периоперационной) смертности ниже у хирургов, обладающих большим опытом проведения подобных операций, и в соответствующих клиниках [379, 383–387].

Таблица 7.6. Лечение осложнений ортотопического мочевого пузыря (30–64%) [388]

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%) [390].

[2] Интраоперационная инфузия транексамовой кислоты позволяет снизить частоту переливания крови с 57,7 до 31,1%. Это не сопровождается повышением риска венозной тромбоэмболии [391].

[3] Hammond и соавт. проанализировали 20 762 случая венозной тромбоэмболии после обширных операций и обнаружили, что цистэктомия занимает второе место среди всех онкологических вмешательств [392]. 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 [393].

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 [394]. Недавно проведенная внешняя валидация послеоперационных номограмм для определения канцероспецифической смертности показала схожие результаты, с пятилетними показателями общей и канцероспецифической выживаемости 45 и 62% соответственно [395].

В крупном одноцентровом исследовании, посвященном анализу данных 1054 больных, пятилетняя безрецидивная и общая выживаемость составили 68 и 66%, а десятилетняя – 60 и 43% соответственно [188]. Пятилетняя безрецидивная выживаемость у пациентов с поражением ЛУ была значительно ниже и составила 34–43% [187, 396]. Еще в одном хирургическом исследовании пятилетняя безрецидивная выживаемость больных с опухолями pT1 составила 76%, pT2 – 74%, pT3 – 52% и pT4 – 36% [188].

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 [397].

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

Недавно проведен систематический обзор «Влияние ежегодного количества операций в отделении и опыта хирурга на периоперационные результаты и отдаленные онкологические результаты при РМП» [10], в который включена 31 публикация из 1078 просмотренных.

В 15 исследованиях описано только количество операций в отделении, в пяти исследованиях – только опыт хирурга, а в 11 исследованиях приводятся оба показателя. Первичным оцениваемым критерием в обзоре была периоперационная смертность. Согласно большинству публикаций, чем больше выполняется операций в отделении, тем ниже госпитальная, 30- и 90-дневная смертность. Аналогичная тенденция показана для частоты осложнений. Тем не менее вследствие различий в исходных характеристиках, критериях разделения на подгруппы и статистических анализах в исследованиях авторам не удалось определить пороговые значения, связанные с более высокими показателями.

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
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 3 месяцев повышает риск прогрессирования и канцероспецифической смертности	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 не обязательно; на восстановление кишечника требуется меньше времени благодаря использованию «ускоренной» методики	Сильная
Выполнение радикальной цистэктомии показано больным с опухолями T2–T4a, N0, M0 и неинвазивными опухолями мочевого пузыря с высоким риском прогрессирования (как указывалось выше)	Сильная
Лимфодиссекция должна быть интегральной частью цистэктомии	Сильная
При наличии положительного края резекции необходимо удалять уретру	Сильная

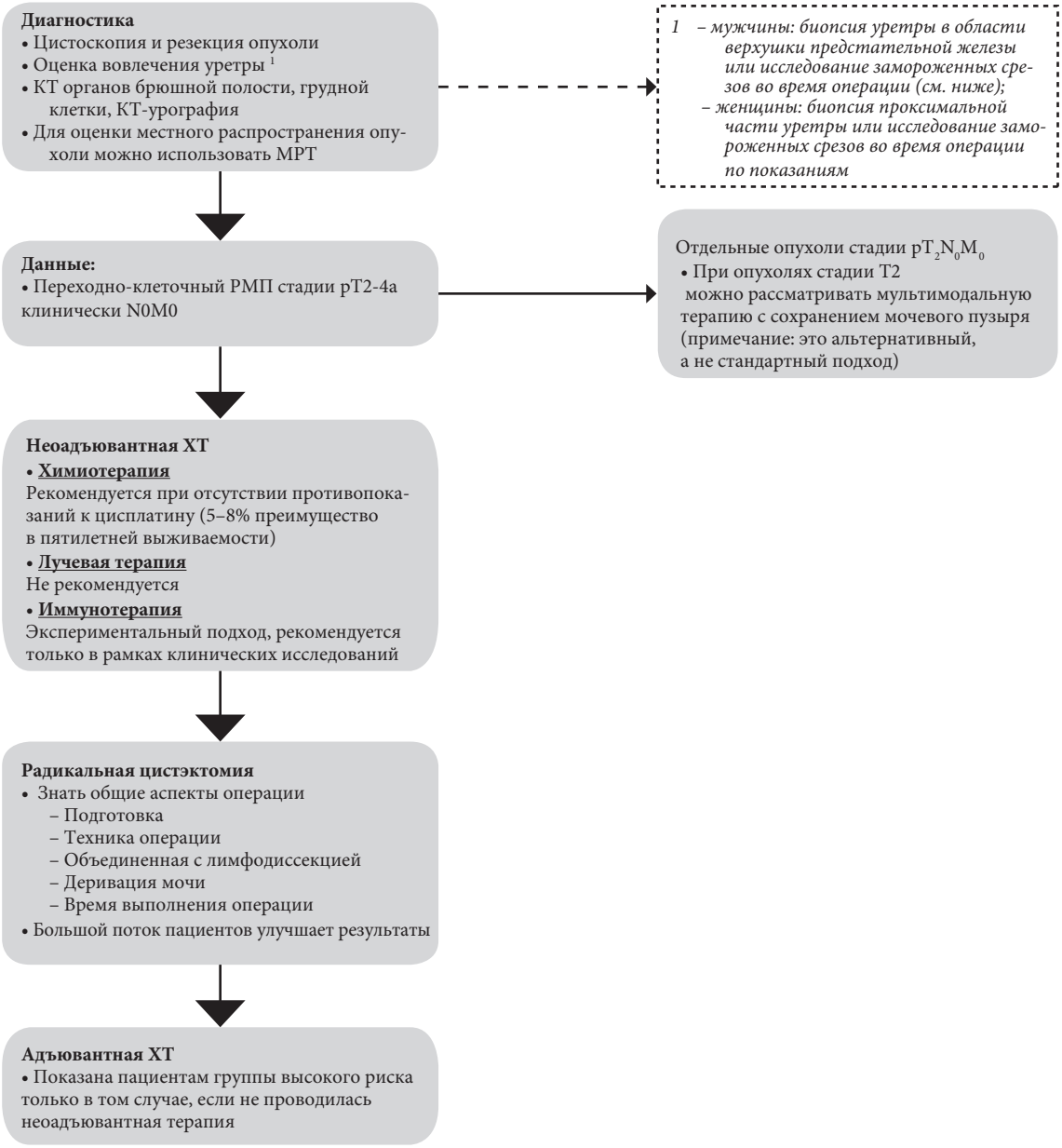


Рис. 7.1. Блок-схема по лечению уротелиального РМП стадии T2-T4a N0M0

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 [398–400].

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 купирования симптомов обструкции больным устанавливали нефростомы [401]. 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 [402].

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. 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. Тем не менее иногда стентирование технически затруднительно, и стенты 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 [403]. 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 [403]. 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% [404]. 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% [403]. 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 [40]. 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% [406]. При проведении диагностической ТУР наличие или отсутствие рецидива считается ключевым моментом в выборе решения об отказе от выполнения радикальной цистэктомии [407, 408]. 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 [408]. У 30% больных наблюдался рецидив неинвазивного РМП, и им проводилась внутрипузырная терапия, у 30% отмечалось 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

7.6.2. 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 [409], 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 [410]. 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 [411]. Модулированная по интенсивности ДЛТ позволяет уменьшить частоту диареи [412]. 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 [413].

При использовании современных техник ДЛТ эффективность и безопасность со временем улучшаются. В анализе базы данных Кохрана, проведенном в 2002 г., показано, что радикальная цистэктомия превосходит ДЛТ по показателям общей выживаемости [398], хотя эти данные не были подтверждены при ретроспективном анализе с использованием анализа на основе индекса соответствия [399]. 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. [414]. 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 учитывать 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

7.6.3. 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% [415, 416]. Ответ на ХТ считается прогностическим фактором результатов лечения и продолжительности жизни [417], хотя его точность может снижаться вследствие неточностей в отборе пациентов.

В нескольких проспективных исследованиях представлены результаты ХТ при операбельных (неоадъювантный метод) и неоперабельных первичных опухолях [210, 225, 418, 419]. В различных проспективных исследованиях после применения двух-трех циклов неоадъювантной ХТ MVAC или CMV наблюдалось снижение стадии первичной опухоли [210, 225, 418].

В тщательно отобранных случаях стратегия сохранения мочевого пузыря, включающая ТУР и системную цисплатинсодержащую ХТ (предпочтительно по схеме MVAC), позволяет получить длительную выживаемость с сохраненным мочевым пузырем [417]. Тем не менее этот метод нельзя рекомендовать для применения в клинической практике.

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

Комбинированный 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 [420, 421]. 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. [420]). 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*) [422]. 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 [423]. 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 [424]. В настоящее время широко применяются две схемы: в Северной Америке используют схему разделенной дозы с промежуточным выполнением цистоскопии [421], а в других странах чаще проводится одноэтапное лечение [420]. 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 [425].

Описаны различные режимы ХТ для радиосенсибилизирующего лечения, но наиболее убедительные данные представлены для цисплатина [426] или схемы «митомицин С + 5-фторурацил» [420], хотя также описаны другие схемы. Кроме этих режимов, также описаны другие, например сенсибилизация гипоксичных клеток никотинамидом, карбогеном и гемцитабином. 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 [420, 424, 426, 427]. 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 [428]. 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) [429]. 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) [430]. 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. 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 [431]. 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 с первичной и спасительной цистэктомией [432]. Большинство рецидивов после мультимодального лечения являются неинвазивными, и для их лечения не требуется радикальная операция [420]. 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 [433].

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 [424]. 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.

В литературе отсутствуют убедительные данные по эффективности неоадъювантной или адъювантной ХТ. Отбор пациентов имеет важнейшее значение [424].

Мультимодальные стратегии сохранения мочевого пузыря требуют очень тесного взаимодействия разных специалистов, важность которого показана Канадской группой [434]. 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 недавно проведенном анализе подгрупп двух исследований RTOG оценивали полный ответ (T0) или близкую к полной ремиссию (Ta или Tis) после мультимодальной терапии [435]. 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 [436]. 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 ИРМП

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

7.7. Адъювантная химиотерапия

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 [432, 437], и она по-прежнему проводится редко [206].

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 [438].

В настоящее время получены ограниченные данные из хорошо спланированных рандомизированных исследований III фазы, в которых показано преимущество рутинного применения адъювантной ХТ [437, 439–444]. Индивидуальные данные пациентов из 6 рандомизированных исследований [427, 445–448] по адъювантной ХТ включены в один метаанализ [439] (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 [437]. 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) [449], а в одном исследовании использовали монотерапию цисплатином [447]. Полученные данные недостаточно убедительны, чтобы можно быть сделать четкие рекомендации по проведению адъювантной ХТ.

Данный метаанализ был обновлен в 2014 г. [440], и в него включено три дополнительных исследования [441–443]. Ни одно из исследований нельзя было полностью включить и использовать индивидуальные данные пациентов [440]. В одном исследовании на момент проведения метаанализа был доступен только тезис [442]. 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) [441, 442]. Отношение риска для общей выживаемости составило 0,77 с тенденцией к преимуществу при включении всех 9 исследований. Эффект был более выраженным для выживаемости без заболевания (ОР 0,66, 95% ДИ 0,48–0,92) и при стратификации по риску поражения ЛУ (ОР 0,64, 95% ДИ 0,45–0,91). Причиной таких результатов была неоднородность анализируемых исследований. После стратификации исследований по отношению вероятности поражения ЛУ не было выявлено дополнительной неоднородности. В исследованиях с более высокой частотой поражения ЛУ отношение риска для выживаемости без заболевания составило 0,39 (95% ДИ 0,28–0,54) по сравнению с 0,89 (95% ДИ 0,69–1,15) в исследованиях с меньшей частотой поражения ЛУ.

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) [450]. 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 [451].

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) [452].

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. Согласно обновленным результатам исследований, применение цисплатинсодержащей ХТ приводит к увеличению времени до прогрессирования даже при метастатической болезни, но это происходит преимущественно у больных с метастазами в регионарные ЛУ и хорошим общим состоянием [453–455]. Самый последний метаанализ представил более убедительные данные по положительной роли адъювантной ХТ при РМП, однако по-прежнему уровень доказательности низкий [440]. 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 исследований, в которых оценивают эффективность монотерапии ингибиторами контрольных точек PD1/PD-L1, включая атезолизумаб, ниволумаб и пембролизумаб, по сравнению с плацебо.

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

7.8. 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 [456]. До разработки эффективных схем ХТ медиана выживаемости больных с отдаленными метастазами переходно-клеточного рака составляла 3–6 месяцев [457].

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 [458, 459]. 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 [459]. Эти факторы работают и при использовании современных режимов ХТ [460–462].

Для пациентов с рефрактерностью или прогрессированием РМП 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 [463].

7.8.1.2. Сопутствующие заболевания у пациентов с метастатической болезнью

Сопутствующие заболевания определяются как наличие ≥ 1 заболевания помимо основного (см. раздел 6.2.1). 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 они не включают возраст [464].

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 [465]. Критериями включения была СКФ > 60 мл/мин и/или показатель шкалы общего состояния 2 балла.

Международный опрос экспертов по РМП [466] 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 [467].

Более чем у 50% пациентов с переходно-клеточным РМП выявляются противопоказания к ХТ цисплатином [468–471]. Оценка функции почек имеет огромное значение для выбора стратегии лечения [468, 472]. Цисплатин в составе различных схем можно также применять у пациентов с низкой СКФ. Эти данные получены преимущественно в небольших исследованиях I и II фазы [473–476]. В одном исследовании III фазы пороговый показатель СКФ для включения составлял более 50 мл/мин [477].

7.8.2. Стандартная химиотерапия первой линии у больных без противопоказаний

Использование цисплатинсодержащих комбинаций химиопрепаратов считается стандартом лечения начиная с конца 80-х гг. прошлого столетия (для обзора см. [478]). 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 [454]. Основное различие между описанными схемами заключается в переносимости данных режимов. Более низкая токсичность GC [160] позволила сделать его стандартом лечения [479]. MVAC лучше переносится при его сочетании с препаратами гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (ГКСФ) [479, 480].

Высокодозный режим MVAC с поддержкой 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 [481, 482]. Применение цисплатинсодержащей комбинированной ХТ продемонстрировало хорошие результаты при любой распространенности 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 [481]. Распространенность 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% [454].

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 [483]. 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. Добавление паклитаксела к GC не вызывает дополнительных серьезных нежелательных явлений. При этом повышается частота нейтропении 4-й степени (35,8 и 20% для GC) и фебрильной нейтропении (13,2 и 4,3%) и чаще требуется введение ГКСФ (17 и 11%). При терапии GC выше частота тромбоцитопении 4-й степени и кровотечения, связанного с тромбоцитопенией (11,4 и 6,8%). PCG – это дополнительный вариант ХТ первой линии при переходно-клеточном РМП.

7.8.3. Химиотерапия с включением карбоплатина у больных без противопоказаний

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 показаны более низкий уровень ответа и более низкая общая выживаемость [484].

7.8.4. Химиотерапия у больных с противопоказаниями к цисплатину

До 50% больных противопоказано проведение ХТ с включением цисплатина [467]. 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 [465]. Показатели общего ответа и острой токсичности тяжелой степени для 1-й группы составили по 26%, для 2-й – 20 и 24% соответственно [465]. Данные результаты подтверждены в последних исследованиях III фазы [462].

В недавно опубликованном рандомизированном международном исследовании II фазы (JASINT1) оценивали эффективность и профиль безопасности двух режимов на основе винфлунина (винфлунин/гемцитабин и винфлунин/цисплатин). В обеих группах показаны сопоставимые общие показатели ответа и общая выживаемость и более низкая частота гематологических осложнений в группе винфлунина/гемцитабина [485].

7.8.4.1. 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 [486–493].

7.8.4.2. 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% [494, 495]. 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.

7.8.5. Вторая линия химиотерапии

На сегодняшний день данные по второй линии ХТ варьируют, и недавно были установлены прогностические факторы (см. раздел 7.8.1.1) [463]. 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 [496], оксалиплатином, ифосфамидом, топотеканом, лапатинибом, гефитинибом и бортезомибом находится в пределах 0–28% [494, 497, 498]. Хотя при использовании гемцитабина во второй линии ХТ также отмечался прекрасный результат, большинство больных уже получали этот препарат в схемах первой линии терапии [493].

Объективный ответ при назначении паклитаксела/гемцитабина показана у 38–60% больных, в зависимости от отбора больных. К настоящему времени не проводилось ни одного рандомизированного 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 [457, 491, 499].

В исследованиях II фазы получены многообещающие результаты применения винфлунина, нового препарата третьего поколения группы винкаалкалоидов [500]. В рандомизированном

исследовании III фазы сравнивали эффективность винфлунина в сочетании с BSC и только BSC у пациентов с прогрессированием после комбинированной ХТ первой линии препаратами платины при метастатической болезни [501]. 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»). В отношении терапии второй линии при распространенном или метастатическом переходно-клеточном раке в этой работе представлены наиболее достоверные данные среди всех проведенных ранее исследований. В настоящее время винфлунин – единственный зарегистрированный в Европе препарат второй линии. Он не зарегистрирован к применению в США. Поскольку иммунотерапия ингибиторами иммунных контрольных точек недавно одобрена для второй линии терапии метастатического переходно-клеточного рака, винфлунин показан в рамках второй линии, только если не доступны ингибиторы иммунных контрольных точек или комбинированная ХТ. При этом винфлунин можно использовать для третьей линии терапии, хотя к настоящему времени не проводилось рандомизированных исследований по этому показанию.

7.8.6. Заболевание с небольшим распространением и оперативное лечение после химиотерапии

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 [454, 482, 502, 503]. 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 [504–518]. 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 [519–522].

Тщательно отобранным пациентам можно выполнить резекцию единичных метастазов в легкие. При отсутствии результатов рандомизированных исследований тактика лечения определяется на индивидуальной основе [522].

7.8.7. Лечение пациентов с метастазами в кости

Метастатическое поражение костей (МПК) отмечается у 30–40% больных распространенным/метастатическим переходно-клеточным раком [523]. Костные осложнения, развивающиеся вследствие наличия МПК, сопровождаются сильными болями и ухудшением качества жизни, а также связаны с высоким уровнем смертности [524]. Применение бисфосфонатов позволяет уменьшить и отсрочить возникновение костных осложнений, вызванных развитием метастазов, благодаря ингибированию резорбции кости. В небольшом пилотном исследовании, включавшем пациентов с РМП, наблюдалось более позднее развитие скелетных осложнений [525]. Денозумаб – это цельное моноклональное антитело человека, которое связывает и нейтрализует RANKL (лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа B), тем самым ингибируя функцию остеокластов и предотвращая генерализованную резорбцию и местную деструкцию костей. Денозумаб не уступает золедроновой кислоте в профилактике или замедлении развития костных осложнений, включая пациентов с переходно-клеточным раком [526]. Денозумаб недавно был одобрен Европейским медицинским агентством для лечения пациентов с метастазами солидных опухолей в кости. У всех пациентов с МПК вне зависимости от типа первичной опухоли необходимо рассматривать терапию, направленную на защиту костной ткани [524].

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 [512]. Для денозумаба не требуется коррекция дозы в зависимости от функции почек.

7.8.8. Роль иммунотерапии

При местнораспространенном и метастатическом РМП показана выраженная противоопухолевая активность иммуномодулирующей терапии с использованием ингибиторов иммунных контрольных точек, в частности антител к белку программируемой клеточной смерти 1 (PD-1), его лиганду

(PD-L1) или сигнальному пути цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного белка 4 (CTLA-4), с приемлемым профилем токсичности и стойким ответом. В настоящее время проводятся исследования иммунотерапевтических препаратов в режиме монотерапии и в комбинации с другими иммуномодулирующими препаратами в рамках первой или последующих линий терапии. 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.

7.8.8.1. Иммунотерапия первой линии у пациентов с противопоказаниями к стандартной химиотерапии цисплатином

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 [528]. В этой популяции больных оценивали еще один ингибитор PD-L1 – атезолизумаб. В двухкогортное исследование II фазы (n = 119) включали пациентов, не подходящих для ХТ цисплатином (1 когорта). Общий показатель ответа составил 29%, у 9% больных наблюдался полный ответ, а медиана общей выживаемости составила 15,9 месяца [529].

В исследованиях подтвержден благоприятный профиль токсичности пембролизумаба и атезолизумаба. С 2017 г. оба препарата одобрены Федеральной службой США по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) и Европейским медицинским агентством в качестве первой линии терапии у пациентов, «не подходящих» для ХТ цисплатином. Позже, в 2018 г., FDA выпустило предупреждение, что эффективность иммунотерапии первой линии ниже при отсутствии экспрессии PD-L1 (по результатам иммуногистохимического окрашивания). Данное предупреждение основано на предварительных результатах продолжающихся исследований III фазы по пембролизумабу и атезолизумабу. Однако в литературе не опубликовано никаких результатов данных исследований.

7.8.8.2. Иммунотерапия второй линии у пациентов, получавших препараты платины

Пембролизумаб, ингибитор PD-1, стал первым препаратом, для которого показано статистически значимое увеличение общей выживаемости у пациентов с прогрессированием РМП во время или после ХТ первой линии препаратами платины. На основании результатов исследования III фазы пембролизумаб одобрен к применению в 2017 г. 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 [530].

Атезолизумаб, первый ингибитор PD-L1, одобрен Федеральной службой США по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) в мае 2016 г. для лечения больных с прогрессированием РМП во время или после ХТ на основе препаратов платины. 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]. Недавно опубликованы результаты исследования III фазы (IMvigor211), в котором сравнивали атезолизумаб и ХТ второй линии [533]. В этом исследовании не достигнута первичная конечная точка, общая выживаемость, у пациентов с высокой экспрессией PD-L1 (показатель IC 2/3), но общая выживаемость была статистически значимо выше в популяции «намерение лечить».

В 2017 г. по результатам исследования II фазы с одной группой (CheckMate275), включавшего 270 пациентов, одобрен другой ингибитор PD-1/PD-L1 – ниволумаб. Первичной конечной точкой был общий показатель ответа. Больных стратифицировали по уровню экспрессии PD-L1 (> 5% и < 5%). Общий показатель ответа составил 19,6%, а общая выживаемость для всей группы – 8,74 месяца [534].

На основании результатов исследований I/II и Ib фазы в США, но не в Европе одобрено два дополнительных препарата – дурвалумаб и авелумаб (ингибиторы PD-1/PD-L1) [535–537].

Опубликованные в литературе данные свидетельствуют о том, что у пациентов, у которых наблюдается ответ, ингибиторы PD-1/PD-L1 не только вызывают стойкий ответ, но также дают преимущество в выживаемости по сравнению со стандартными режимами ХТ.

7.8.9. 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 стандартного лечения 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	
Показания к ингибиторам иммунных контрольных точек пембролизумабу или атезолизумабу зависят от экспрессии PD-L1	Сильная
При отрицательной экспрессии PD-L1 показана комбинированная карбоплатинсодержащая ХТ	Слабая
Вторая линия ХТ	
Ингибиторы иммунных контрольных точек (пембролизумаб) показаны пациентам с прогрессированием метастатического РМП на фоне комбинированной карбоплатинсодержащей ХТ 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 или комбинированная ХТ неприменимы. В качестве альтернативы можно предложить винфлунин в рамках третьей и последующих линий терапии	Слабая

7.8.10. Биомаркеры

Невысокие показатели контроля над опухолью наряду со спорадически прекрасными ответами у некоторых пациентов с уротелиальным РМП создают необходимость исследования биомаркеров для оценки прогноза после операции и использования их как показаний для ХТ или для оценки ее эффективности. Большинство биомаркеров связано с ангиогенезом опухоли [538]. В небольших (преимущественно ретроспективных) исследованиях оценивали микрососудистую плотность, изменение экспрессии опухолью гена p53 [538], уровни сосудистого фактора роста эндотелия в крови [539] и основного фактора роста фибробластов в моче и тканях [540], содержание рецептора-3 (дикий и мутантный типы) фактора роста фибробластов в моче и тканях [541] и позднее открытого тромбоспондина-1 [542], выявляли циркулирующие опухолевые клетки [543, 544] и экспрессию генов лекарственной полирезистентности [545]. Несмотря на выраженный потенциал некоторых биомаркеров, ни один из них не имеет достаточной доказательной основы для применения в рутинной клинической практике (УД: 3).

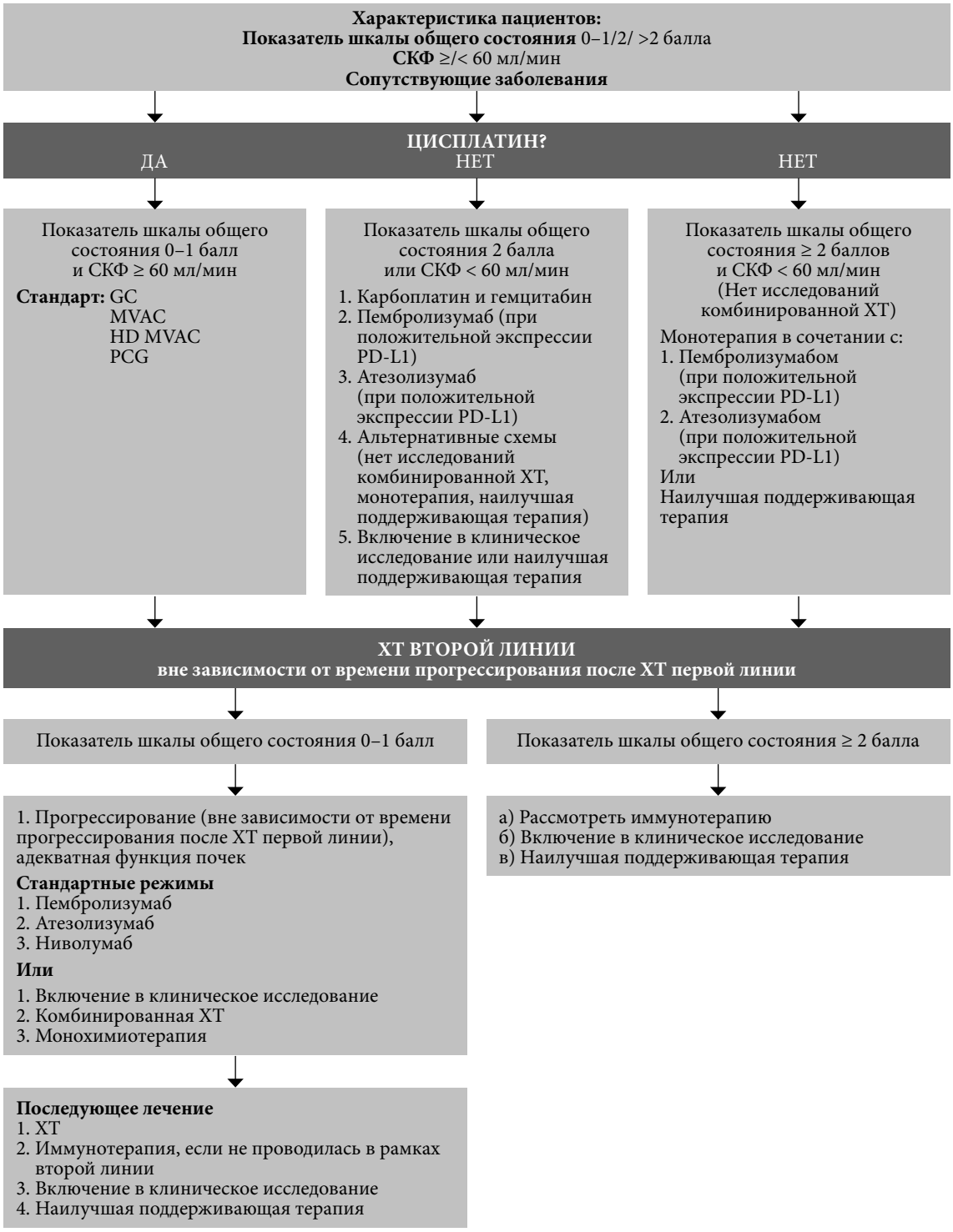


Рисунок 7.2. Блок-схема лечения метастатического уротелиального рака

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 [546].

Ряд опросников валидированы для оценки КЖСЗ у больных РМП, включая FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy)-G [547], EORTC QLQ-C30 [548], EORTC QLQ-BLM (модуль по ИРМП) [549] и SF (Short Form)-36 [550, 551]. Недавно для пациентов с РМП был специально разработан и утвержден опросник BCI [552].

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 [553].

7.9.2. Радикальная цистэктомия и деривация мочи

В двух недавно проведенных систематических обзорах оценивали качество жизни, связанное со здоровьем, после радикальной цистэктомии [554, 555], и в одном из них, включавшем 18 исследований (n = 1553), показано небольшое, но статистически незначимое улучшение качество жизни у пациентов после ортотопической деривации мочи [554]. 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 [555]. 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 [555–557].

Clifford и соавт. проспективно оценивали показатели удержания мочи у мужчин, которым создали ортотопический резервуар [558]. 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 [559].

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 [555].

7.9.3. 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 [433]. Чтобы сделать окончательные выводы, необходимо провести проспективные исследования.

7.9.4. 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 [560]. В литературе имеется ограниченное число публикаций по оценке КЖСЗ у больных РМП, полу-

чающих паллиативное лечение [561], но есть сообщения о симптомах, связанных с мочевым пузырем, облегчаемых путем выполнения паллиативных операций [502], проведения ЛТ [562] и/или ХТ [563].

7.9.5. 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

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 [564].

Разработаны номограммы по канцероспецифической выживаемости после радикальной цистэктомии, которые прошли внешнюю валидацию, однако до получения дальнейших данных нельзя рекомендовать их более широкое распространение [565, 566].

Протоколы наблюдения часто основаны на характере рецидива, наблюдаемого в ретроспективных исследованиях. Ведется дискуссия по выявлению бессимптомного рецидива, основанного на рутинном онкологическом наблюдении, однако результаты ретроспективных исследований противоречивы [567–569]. 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 [568]. 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 [567]. 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 [569].

К настоящему времени отсутствуют проспективные исследования, в которых показана эффективность раннего выявления рецидива после радикальной цистэктомии и, что более важно, влияние на общую выживаемость [570]. 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 [571].

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 [570].

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 [572]. Отдаленные метастазы чаще развиваются при местнораспространенном РМП (стадии pT3–pT4), с частотой 32–62%, и у пациентов с поражением ЛУ (52–70%) [573].

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 [574–576]. Показатели пятилетней выживаемости у пациентов, которым проводится резекция единичных метастазов после объективного ответа на ХТ, составляет 28–33% [505, 513].

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 (ОР 0,44) [577].

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 [570]. Лечение определяется стадией первичной опухоли и степенью поражения уретры. При выявлении в уретре карциномы *in situ* введение вакцины БЦЖ эффективно в 83% случаев [578]. 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 [4].

Опухоли верхних мочевыводящих путей развиваются у 4,0% пациентов, и они представляют собой наиболее частую локализацию отдаленного рецидива (три года наблюдения после радикальной цистэктомии) [579]. Медиана общей выживаемости составляет 10–55 месяцев, а 60–67% больных умирают от метастатической болезни [570]. В недавно проведенном 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 [561]. Мультифокальность опухоли увеличивает риск рецидива в три раза, а наличие положительного края резекции мочеточника или уретры – в семь раз. Радикальная нефруретерэктомия позволяет продлить выживаемость [580].

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 [4]. 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 [581].

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 НИРМП 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 [582]. 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 [583]. Несмотря на это, адаптированная по риску схема наблюдения больных РМП выглядит перспективной и заслуживает дальнейшего изучения.

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 [570].

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 [570]. В частности, 2/3 женщин требуется катетеризация мочевого пузыря, а почти 45% не могут осуществлять самостоятельное мочеиспускание [559]. Недавно было описано повышение риска переломов после радикальной цистэктомии на 21%, что может быть связано с хроническим метаболическим ацидозом и длительной потерей костной ткани [583].

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

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 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 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: М.И. Коган

© Европейская ассоциация урологов, 2019

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
   - 4.3. Рекомендации по стадированию и классификации 6
5. ДИАГНОСТИКА И СТАДИРОВАНИЕ 6
   - 5.1. Анамнез 6
   - 5.2. Физикальное обследование 6
   - 5.3. Цитологическое исследование мочи 6
   - 5.4. Диагностическая уретроцистоскопия и биопсия 6
   - 5.5. Инструментальные методы диагностики 7
   - 5.6. Регионарные лимфоузлы 7
   - 5.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике и стадированию 7
6. ПРОГНОЗ 7
   - 6.1. Отдаленная выживаемость при первичном раке уретры 7
   - 6.2. Прогностические факторы выживаемости при первичном раке уретры 7
   - 6.3. Резюме по данным литературы по прогнозу 8
7. ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНОГО РАКА УРЕТРЫ 8
   - 7.1. Лечение локализованного первичного рака уретры у мужчин 8
     - 7.1.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению первичного рака уретры у мужчин 8
   - 7.2. Лечение локализованного рака уретры у женщин 8
     - 7.2.1. Уретрэктомия и органосохраняющая хирургия 8
     - 7.2.2. Лучевая терапия 9
     - 7.2.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению локализованного рака уретры у женщин 9
   - 7.3. Мультимодальное лечение местнораспространенного рака уретры у лиц обоих полов 9
     - 7.3.1. Введение 9
     - 7.3.2. Предоперационная химиотерапия на основе цисплатина 9
     - 7.3.3. Предоперационная химиолучевая терапия при местнораспространенном плоскоклеточном раке уретры 10
     - 7.3.4. Спасительная терапия при рецидиве после хирургического лечения первичного рака уретры 10
     - 7.3.5. Лечение пациентов с поражением лимфоузлов 10
     - 7.3.6. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению первичного рака уретры у мужчин 10
   - 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 11
   - 7.5. Метастатическая болезнь 11
8. НАБЛЮДЕНИЕ 12
9. ЛИТЕРАТУРА (представлена в конце издания) 12
10. КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ 12
11. ИНФОРМАЦИЯ ПО ЦИТИРОВАНИЮ 12

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 мочевых 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 составлены 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 шестое обновление рекомендаций.

1.3.1. Резюме по изменениям

Во всем документе проанализирован и обновлен список литературы, если это имело клиническое значение.

2. Методы

2.1. Поиск данных

При составлении рекомендаций по первичному раку уретры 2019 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 9 ноября 2017 г. по 30 июня 2018 г. в базе Ovid (Medline), Embase, центральном реестре и базе данных систематических обзоров Кохрана. Всего найдено и проанализировано 110 статей, из которых 9 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 [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

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 начале 2008 г. распространенность рака уретры в 27 странах ЕС составила 4292 случая с частотой выявления 655 новых случаев в год [10]. Возрастные показатели составили 1,1 на миллион населения (1,6/миллион у мужчин и 0,6/миллион у женщин; отношение между мужчинами и женщинами 2,9) [10]. Различия между регионами Европы могут быть связаны с регистрацией и классификацией рака [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) [19–21]. Для рака уретры у женщин факторы риска включают дивертикулы уретры [22–24] и рецидивирующую инфекцию мочевыводящих путей [25]. Синтетические слинги не повышают риск развития первичного рака уретры [26]. Светлоклеточная аденокарцинома может иметь врожденную этиологию [27, 28].

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 аденокарцинома (10–16%) [10, 11]. В недавно проведенном 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].

4.2. Степень злокачественности опухоли

Предыдущая классификация ВОЗ 1973 г., в которой переходно-клеточные раки разделяли на три

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

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). 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].

5. Диагностика и стадирование

Таблица 4.2. Патоморфологическое градирование переходно-клеточного и непереходно-клеточного первичного рака уретры [29]

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. 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

5.1. Анамнез

При появлении клинических симптомов у большинства пациентов (45–57%) с первичным раком уретры выявляется местнораспространенный процесс (T3/T4) [32, 33, 35]. 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 [35].

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 [36]. 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 [37].

5.3. Цитологическое исследование мочи

При подозрении на первичный рак уретры необходимо проводить цитологическое исследование мочи по Парижской системе [38]. Роль цитологического исследования мочи при первичном раке уретры ограничена, и его чувствительность варьирует от 55 до 59% [39]. 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 [38].

5.4. Диагностическая уретроцистоскопия и биопсия

Диагностическая уретроцистоскопия и биопсия позволяют провести первичную оценку опухоли уретры в отношении распространенности, локализации и гистологического типа [36]. Для точной патоморфологической оценки хирургического края необходимо маркировать зоны биопсии (проксимальный и дистальный край) и отправлять их морфологу вместе с клиническими данными.

Для исключения наличия сопутствующей опухоли мочевого пузыря необходимо провес-

ти тщательное цистоскопическое исследование [3, 40]. 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). 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 [41].

5.5. Инструментальные методы диагностики

Инструментальная диагностика при раке уретры позволяет оценить местное распространение опухоли и наличие отдаленных метастазов. В литературе появляются данные о том, что МРТ является точным методом для оценки ответа опухоли на неоадъювантную химиолучевую терапию и определения степени распространения опухоли перед экзентерацией [42]. Для исключения поражения лимфоузлов необходимо обследовать паховые и тазовые лимфоузлы, используя МРТ или КТ. Для определения отдаленных метастазов всем пациентам с инвазивным раком (≥ cT1N0M0) оценивают органы грудной клетки и печень с помощью КТ органов грудной клетки и брюшной полости соответственно [43–46]. При необходимости визуализации верхних мочевыводящих путей показана КТ-урография с экскреторной фазой [47].

5.6. Регионарные лимфоузлы

В отличие от рака полового члена (41%) [48] увеличение лимфоузлов при раке уретры чаще свидетельствует о метастатическом поражении (84%) [49–51]. 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 [52, 53].

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 одногодичной 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 1615 случаев рака уретры, медианы пяти- и десятилетней общей выживаемости составляют 46 и 29%, 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, 54];
- стадию, степень злокачественности, поражение лимфоузлов [50] и наличие метастазов [29];
- размер и проксимальную локализацию опухоли [29];
- объем хирургического вмешательства и тип лечения [29, 54];
- гистологический тип [10, 54, 55];
- наличие сопутствующего рака мочевого пузыря [40];
- локализацию рецидива (в уретре или за ее пределами) [56].

При интерпретации этих результатов необходимо учитывать некоторые ограничения. В голландском исследовании число больных было небольшим (n = 91) [55]. В крупной базе данных SEER (n = 2046) не приводился анализ выживаемости в зависимости от типа лечения [29]. Наконец, в отличие от проекта RARECARE [10] в базе данных SEER получены противоположные результаты по влиянию гистологического типа на выживаемость у мужчин [29].

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 [36]. Показатели выживаемости при опухолях дистальной уретры значительно выше, чем при проксимальных опухолях [57]. 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) [58]. Эти данные свидетельствуют о том, что прогноз определяется преимущественно степенью поражения лимфоузлов. В недавно опубликованных исследованиях получены сопоставимые результаты по органосохраняющей хирургии [59, 60]. 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 прилега-

ющими мягкими тканями. При поражении дистального отдела уретры у женщин показаны удовлетворительные функциональные результаты ушивания шейки мочевого пузыря с формированием аппендиковезикостомы [36].

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 [62–64]. 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 [63].

Аблативные 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 [62].

7.2.2. Лучевая терапия

Эффективность лучевой терапии у женщин изучали в ряде ранних исследований со средним периодом наблюдения 91–105 месяцев [58, 65]. При медиане кумулятивной дозы облучения 65 Гр (диапазон 40–106 Гр) показатели пятилетней выживаемости без местного рецидива составили 64%, а семилетней канцероспецифической выживаемости – 49% [65]. В большинстве случаев местный рецидив развивается в течение двух лет после первичного лечения (95%) [65]. Степень распространения рака уретры является единственным фактором, который независимо коррелирует с безрецидивной выживаемостью, в отличие от вида лучевой терапии (наружная лучевая или интерстициальная брахитерапия) [65]. В одном исследовании добавление брахитерапии к наружной лучевой терапии позволило снизить риск местного рецидива в 4,2 раза [66]. 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% [65].

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. При местнораспространенном раке мультимодальная терапия используется недостаточно часто (16%), хотя она дает преимущество в общей выживаемости при первичном переходно-клеточном раке уретры [67–69]. В крупном ретроспективном когортном исследовании у пациентов с местнораспространенным первичным раком уретры показано повышение общей выживаемости при проведении адъювантной лучевой терапии после хирургического лечения [70].

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 [71].

В недавно проведенных 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 [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 [49].

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 [72–77]. 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 версии спасительную операцию после химиолучевой терапии проводили только при ее неэффективности или местном рецидиве, но она не приводила к улучшению выживаемости [73].

7.3.4. Спасительная терапия при рецидиве после хирургического лечения первичного рака уретры

По данным недавно проведенного 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 [78].

7.3.5. Лечение пациентов с поражением лимфоузлов

Контроль над лимфоузлами при раке уретры достигается путем регионарной лимфодиссекции [36], лучевой терапии [65] или химиотерапии [49]. В настоящее время не получено убедительных данных в поддержку профилактической двусторонней паховой и/или тазовой лимфодиссекции у всех больных раком уретры. 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 [36].

7.3.6. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению первичного рака уретры у мужчин

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 [79, 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% [79, 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	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].

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 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 раку предстательной железы

N. Mottet (председатель), R.C.N. van den Bergh, E. Briers (представитель пациентов), P. Cornford (вице-председатель), 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, D. Tilki, T. Wiegel

Помощники в составлении рекомендаций: T. Van den Broeck, M. Cumberbatch, N. Fossati, T. Gross, M. Lardas, M. Liew, L. Moris, I.G. Schoots, P-P.M. Willemse

Перевод: К.А. Ширанов

Научное редактирование: И.Г. Русаков

© Европейская ассоциация урологов, 2019

СОДЕРЖАНИЕ

1. ВВЕДЕНИЕ 12
   - 1.1. Цели и задачи 12
   - 1.2. Состав рабочей группы 12
     - 1.2.1. Благодарности 12
   - 1.3. Доступные публикации 12
   - 1.4. История публикаций и резюме по изменениям 12
     - 1.4.1. История публикаций 12
     - 1.4.2. Резюме по изменениям 12
2. МЕТОДЫ 15
   - 2.1. Поиск данных 15
   - 2.2. Рецензирование 15
   - 2.3. Будущие цели 15
3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ЭТИОЛОГИЯ 16
   - 3.1. Эпидемиология 16
   - 3.2. Этиология 16
     - 3.2.1. Семейный анамнез/генетические факторы 16
     - 3.2.2. Факторы риска 16
       - 3.2.2.1. Метаболический синдром 17
         - 3.2.2.1.1. Сахарный диабет/метформин 17
         - 3.2.2.1.2. Холестерин/статины 17
         - 3.2.2.1.3. Ожирение 17
       - 3.2.2.2. Диетические факторы 17
       - 3.2.2.3. Гормонально активные препараты 18
         - 3.2.2.3.1. Ингибиторы 5α-редуктазы 18
         - 3.2.2.3.2. Тестостерон 18
       - 3.2.2.4. Другие факторы риска 18
     - 3.2.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по эпидемиологии и этиологии 18
4. КЛАССИФИКАЦИЯ И СИСТЕМЫ СТАДИРОВАНИЯ 18
   - 4.1. Классификация 18
   - 4.2. Индекс Глисона и группы ISUP 2014 г. 19
   - 4.3. Прогностическая значимость стратификации 20
5. ДИАГНОСТИКА 20
   - 5.1. Скрининг 20
     - 5.1.1. Раннее выявление 22
     - 5.1.2. Рекомендации по скринингу и раннему выявлению 23
   - 5.2. Клиническая диагностика 23
     - 5.2.1. Пальцевое ректальное исследование 23
     - 5.2.2. Простатический специфический антиген 23
       - 5.2.2.1. Плотность ПСА 24
       - 5.2.2.2. Скорость нарастания ПСА, время удвоения уровня ПСА 24

5.2.2.3. Соотношение свободного и общего ПСА 24
5.2.2.4. Дополнительные анализы 24
5.2.2.5. Анализы мочи: маркер ПСА-3/SelectMDX/Mi Prostate score (MiPS)/ExoDX 24
5.2.2.6. Рекомендации по оценке риска у бессимптомных мужчин 25
5.2.3. Первичная биопсия предстательной железы 25
5.2.4. Роль методов визуализации в диагностике рака предстательной железы 25
5.2.4.1. Трансректальное ультразвуковое исследование и другие методы ультразвукового исследования 25
5.2.4.2. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография 26
5.2.4.2.1. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография в выявлении рака предстательной железы группы ISUP ≥ 2 26
5.2.4.2.2. Эффективность мпМРТ в выявлении РПЖ группы ISUP 1 26
5.2.4.2.3. Повышает ли прицельная МРТ/УЗИ fusion-биопсия выявление РПЖ группы ISUP ≥ 2 по сравнению с систематической биопсией? 26
5.2.4.2.4. Позволяет ли прицельная биопсия снизить выявление РПЖ группы ISUP 1 по сравнению с систематической биопсией? 27
5.2.4.2.5. Дополнительная ценность систематической и таргетной биопсии 27
5.2.4.2.6. Количество биопсий, которых можно избежать при «пути МРТ» 28
5.2.4.2.7. Другие вопросы 29
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
5.2.5.1.1. Анализы для отбора пациентов на повторную биопсию 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 32
5.2.6.6. Биопсия переходной зоны 32
5.2.6.7. Тонкоигольная аспирационная биопсия 32
5.2.7. Патоморфологическое исследование пункционных биоптатов предстательной железы 32
5.2.7.1. Обработка биоптатов 32
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
5.2.7.4.1. Обработка препарата после радикальной простатэктомии 34
5.2.7.4.2. Протокол исследования материала после радикальной простатэктомии 35
5.2.7.4.3. Группа ISUP в препарате после радикальной простатэктомии 35
5.2.7.4.4. Определение экстрапростатического прорастания 36
5.2.7.4.5. Объем рака предстательной железы 36
5.2.7.4.6. Состояние хирургического края 36
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. ПЭТ/КТ с холином 38
5.3.2.3. ПЭТ/КТ с простатспецифическим мембранным антигеном 38
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 39
5.3.3.3. ПЭТ/КТ с простатспецифическим мембранным антигеном 39
5.3.4. Резюме по данным литературы и практические рекомендации по первичному определению стадии N/M 40
5.3.5. Рекомендации по стадированию рака предстательной железы 40
5.4. Оценка состояния здоровья и ожидаемой продолжительности жизни 40
5.4.1. Введение 40
5.4.2. Ожидаемая продолжительность жизни 41
5.4.3. Оценка состояния здоровья 41
5.4.3.1. Сопутствующие заболевания 41
5.4.3.2. Нарушение питания 42
5.4.3.3. Когнитивное нарушение 42
5.4.3.4. Физическое состояние 42
5.4.4. Заключение 42
5.4.5. Рекомендации по оценке состояния здоровья и ожидаемой продолжительности жизни у пожилых мужчин 44
6. ЛЕЧЕНИЕ 44
6.1. Варианты лечения 44
6.1.1. Отсроченное лечение (выжидательная тактика/активное наблюдение) 44

6.1.1.1. Определение 45
6.1.1.2. Активное наблюдение 45
6.1.1.3. Выжидательная тактика 46
6.1.1.3.1. Введение 46
6.1.1.3.2. Сравнение выжидательной тактики и активного лечения 46
6.1.1.4. Исследование ProtecT 46
6.1.2. Радикальная простатэктомия 47
6.1.2.1. Хирургические подходы 48
6.1.2.1.1. Тазовая лимфодиссекция 48
6.1.2.1.2. Анализ сигнальных лимфоузлов 48
6.1.2.1.3. Нервосберегающая простатэктомия 49
6.1.2.1.4. Неоадъювантная гормональная терапия 49
6.1.2.1.5. Пациенты с поражением лимфоузлов, выявленным во время радикальной простатэктомии 49
6.1.2.2. Сравнение эффективности радикальной простатэктомии и других методов лечения локализованного рака предстательной железы 49
6.1.2.2.1. Радикальная простатэктомия и отсроченное лечение 49
6.1.2.2.2. Радикальная простатэктомия и лучевая терапия 49
6.1.2.3. Ранние осложнения радикальной простатэктомии 49
6.1.2.3.1. Ранние осложнения расширенной тазовой лимфодиссекции 50
6.1.3. Лучевая терапия 50
6.1.3.1. Дистанционная лучевая терапия 50
6.1.3.1.1. Технические аспекты: лучевая терапия с модуляцией по интенсивности и дистанционная лучевая терапия с модуляцией интенсивности аркой 50
6.1.3.1.2. Эскалация дозы 51
6.1.3.1.3. Режим гипофракционирования 52
6.1.3.1.4. Неоадъювантная или адъювантная гормональная терапия в комбинации с лучевой терапией 54
6.1.3.1.5. Комбинация лучевой терапии с эскалацией дозы и гормональной терапии 57
6.1.3.2. Протонная лучевая терапия 57
6.1.3.3. Брахитерапия 57
6.1.3.3.1. Низкодозная брахитерапия 57
6.1.3.3.2. Высокодозная брахитерапия 58
6.1.3.4. Осложнения дистанционной лучевой терапии и брахитерапии 58
6.1.4. Гормональная терапия 59
6.1.4.1. Введение 59
6.1.4.1.1. Различные виды гормональной терапии 59

6.1.5. Экспериментальные методы лечения 62
6.1.5.1. Введение 62
6.1.5.2. Криоаблация предстательной железы 62
6.1.5.3. HIFU-терапия 62
6.1.5.4. Фокальная терапия рака предстательной железы 62
6.1.5.5. Общие рекомендации по активному лечению 63
6.1.6. Обсуждение вариантов лечения 64
6.2. Тактика лечения в зависимости от стадии рака предстательной железы 64
6.2.1. Лечение рака предстательной железы низкого риска 64
6.2.1.1. Активное наблюдение 64
6.2.1.1.1. Клинические и патоморфологические критерии отбора для активного наблюдения 64
6.2.1.1.2. Биомаркеры 64
6.2.1.1.3. Роль методов визуализации при выборе тактики лечения 64
6.2.1.1.4. Наблюдение 66
6.2.1.1.5. Переход к активному лечению 66
6.2.1.2. Активное лечение 67
6.2.1.2.1. Радикальная простатэктомия 67
6.2.1.2.2. Стратегия проведения лучевой терапии 67
6.2.1.3. Другие методы лечения 67
6.2.1.4. Рекомендации по лечению рака предстательной железы низкого риска 67
6.2.2. Локализованный рак предстательной железы промежуточного риска 68
6.2.2.1. Активное наблюдение 68
6.2.2.2. Хирургическое лечение 68
6.2.2.3. Лучевая терапия 68
6.2.2.3.1. Рекомендации по дистанционной лучевой терапии при раке предстательной железы промежуточного риска 68
6.2.2.3.2. Брахитерапия в режиме монотерапии 68
6.2.2.4. Другие варианты первичного лечения рака предстательной железы промежуточного риска (экспериментальные методы) 69
6.2.2.5. Рекомендации по лечению рака предстательной железы промежуточного риска 69
6.2.3. Лечение локализованного рака предстательной железы высокого риска 69
6.2.3.1. Радикальная простатэктомия 69
6.2.3.1.1. Группа ISUP 4-5 70
6.2.3.1.2. Уровень ПСА > 20 нг/мл 70
6.2.3.1.3. Радикальная простатэктомия при раке предстательной железы стадии cN0 в случае морфологического подтверждения опухолевого поражения (pN1) 70

6.2.3.2. Дистанционная лучевая терапия 70
6.2.3.2.2. Облучение тазовых лимфоузлов при клинической стадии cN0 70
6.2.3.2.3. Буст низкодозной брахитерапии 70
6.2.3.3. Другие варианты первичного лечения локализованного рака предстательной железы, кроме радикальной простатэктомии и лучевой терапии 70
6.2.3.4. Рекомендации по лечению локализованного рака предстательной железы высокого риска 71
6.2.4. Лечение местнораспространенного рака предстательной железы 71
6.2.4.1. Хирургическое лечение 71
6.2.4.2. Лучевая терапия при местнораспространенном раке предстательной железы 71
6.2.4.3. Другие варианты первичного лечения, кроме радикальной простатэктомии и лучевой терапии 72
6.2.4.4. Рекомендации по лечению местнораспространенного рака предстательной железы 72
6.2.5. Адъювантная терапия после радикальной простатэктомии 72
6.2.5.1. Введение 72
6.2.5.2. Факторы риска рецидива 72
6.2.5.3. Ранняя (адъювантная) дистанционная лучевая терапия после радикальной простатэктомии (стадия cN0 или pN0) 73
6.2.5.4. Адъювантная гормональная терапия 73
6.2.5.4.1. Адъювантная гормональная терапия при раке предстательной железы стадии pN0 73
6.2.5.4.2. Адъювантная гормональная терапия при раке предстательной железы стадии pN1 74
6.2.5.5. Адъювантная лучевая терапия в комбинации с гормональной терапией при раке предстательной железы стадии pN1 74
6.2.5.6. Адъювантная химиотерапия 74
6.2.5.7. Рекомендации по адъювантной терапии после радикальной простатэктомии 74
6.2.5.8. Рекомендации по нерадикальному или паллиативному лечению рака предстательной железы 75
6.2.6. Сохранение определяемого уровня ПСА после радикальной простатэктомии 75
6.2.6.1. Введение 75
6.2.6.2. Динамика определяемого уровня ПСА после радикальной простатэктомии 75
6.2.6.3. Методы визуализации у пациентов с сохранением определяемого уровня ПСА после радикальной простатэктомии 77
6.2.6.4. Влияние послеоперационной лучевой и/или гормональной терапии у пациентов с сохранением определяемого уровня ПСА 77
6.2.6.5. Заключение 78
6.2.6.6. Рекомендации по ведению пациентов с сохранением определяемого уровня ПСА после радикальной простатэктомии 78

6.3. Лечение пациентов с биохимическим рецидивом после радикального лечения 78
6.3.1. Введение 78
6.3.2. Определения клинически значимого биохимического рецидива 78
6.3.3. Естественное течение биохимического рецидива 78
6.3.4. Роль методов визуализации при биохимическом рецидиве 79
6.3.4.1. Оценка наличия метастазов 79
6.3.4.1.1. Остеосцинтиграфия и КТ органов брюшной полости и малого таза 79
6.3.4.1.2. ПЭТ/КТ с холином и ацетатом 79
6.3.4.1.3. ПЭТ с 18F-фторидом и ПЭТ/КТ 80
6.3.4.1.4. ПЭТ/КТ с флуцикловином 80
6.3.4.1.5. ПЭТ/КТ с PSMA 80
6.3.4.1.6. РТ всего тела и МРТ в аксиальной плоскости 80
6.3.4.2. Оценка местного рецидива 81
6.3.4.2.1. Местный рецидив после радикальной простатэктомии 81
6.3.4.2.2. Местный рецидив после лучевой терапии 81
6.3.4.3. Резюме по данным литературы по визуализации у пациентов с биохимическим рецидивом 81
6.3.4.4. Рекомендации по визуализации у пациентов с биохимическим рецидивом 82
6.3.5. Лечение при биохимическом рецидиве 82
6.3.5.1. Спасительная лучевая терапия у пациентов с биохимическим рецидивом после радикальной простатэктомии 82
6.3.5.1.1. Доза, поля облучения, осложнения 84
6.3.5.1.2. Сравнение адъювантной и спасительной лучевой терапии 85
6.3.5.1.3. Лечение пациентов с биохимическим рецидивом после лучевой терапии 85
6.3.5.2. Спасительная радикальная простатэктомия 86
6.3.5.2.1. Онкологические результаты 86
6.3.5.2.2. Осложнения 86
6.3.5.2.3. Выводы по спасительной радикальной простатэктомии 87
6.3.5.3. Спасительная криоаблация предстательной железы 87
6.3.5.3.1. Онкологические результаты 87
6.3.5.3.2. Осложнения 87
6.3.5.3.3. Выводы по спасительной криоаблации предстательной железы 88
6.3.5.4. Спасительная брахитерапия при рецидиве после лучевой терапии 88
6.3.5.5. Спасительная HIFU-терапия 88
6.3.5.5.1. Онкологические результаты 88
6.3.5.5.2. Осложнения 89
6.3.5.5.3. Выводы по спасительной HIFU-терапии 89
6.3.6. Спасительная лимфодиссекция 89
6.3.7. Гормональная терапия 89
6.3.8. Выжидательная тактика 90
6.3.9. Рекомендации по терапии второй линии после радикального лечения 90

6.4. Метастатический рак предстательной железы 90
6.4.1. Введение 90
6.4.2. Прогностические факторы 90
6.4.3. Первая линия гормональной терапии 91
6.4.3.1. Монотерапия нестероидными антиандрогенами 91
6.4.3.2. Интермиттирующая и непрерывная гормональная терапия 91
6.4.3.3. Ранняя и отсроченная гормональная терапия 92
6.4.4. Комбинированная терапия 92
6.4.4.1. Максимальная андрогенная блокада 92
6.4.4.2. Гормональная терапия в комбинации с другими препаратами 93
6.4.4.2.1. Комбинация с абиратерона ацетатом 93
6.4.4.2.2. Комбинация с химиотерапией 94
6.4.5. Выбор лечения и отбор пациентов 95
6.4.6. Отсроченное лечение при метастатическом раке предстательной железы (стадия M1) 95
6.4.7. Терапия, направленная на предстательную железу, у мужчин с впервые выявленными метастазами 95
6.4.8. Терапия, направленная на метастазы 96
6.4.9. Рекомендации по первой линии терапии метастатического рака предстательной железы 96
6.5. Кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы 97
6.5.1. Определение кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы 97
6.5.2. Неметастатический кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы 97
6.5.3. Метастатический кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы 97
6.5.3.1. Стандартная гормональная терапия при кастрационно-рефрактерном раке предстательной железы 97
6.5.4. Терапия первой линии метастатического кастрационно-рефрактерного ракапредстательной железы 99
6.5.4.1. Абиратерон 99
6.5.4.2. Энзалутамид 99
6.5.4.3. Схемы доцетаксела 100
6.5.4.4. Sipuleucel-T 100
6.5.5. Терапия второй линии при метастатическом кастрационно-рефрактерном раке предстательной железы 101
6.5.5.1. Кабазитаксел 101
6.5.5.2. Абиратерона ацетат у пациентов, которые получали доцетаксел 102
6.5.5.3. Энзалутамид у пациентов, которые получали доцетаксел 102
6.5.5.4. Ra-223 102
6.5.6. Лечение пациентов с метастатическим кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы, которые получали доцетаксел и одну линию гормональной терапии 103
6.5.7. Мониторинг терапии 103
6.5.8. Когда необходимо менять терапию 104
6.5.9. Симптоматическая терапия при метастатическом кастрационно-рефрактерном раке предстательной железы 104
6.5.9.1. Частые осложнения, вызванные метастазами в кости 104

6.5.10. Профилактика скелетных осложнений 104
6.5.10.1. Бисфосфонаты 104
6.5.10.2. Ингибиторы лиганда RANK 104
6.5.11. Резюме по данным литературы и рекомендации по методам лечения, повышающим выживаемость при кастрационно-рефрактерном раке предстательной железы 105
6.5.12. Рекомендации по цитотоксической терапии при метастатическом кастрационно-рефрактерном раке предстательной железы 105
6.5.13. Рекомендации по паллиативному лечению кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы 106
6.5.14. Рекомендации по лечению неметастатического кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы 106
6.6. Резюме рекомендаций по лечению рака предстательной железы 106
6.6.1. Общие рекомендации по активному лечению 106
6.6.2. Рекомендации при различных стадиях заболевания – терапия первой линии 107
6.6.3. Рекомендации по метастатическому раку, терапии второй линии и паллиативному лечению 109

7. НАБЛЮДЕНИЕ 111

7.1. Наблюдение: после местного лечения 111
7.1.1. Определение 111
7.1.2. Для чего необходимо наблюдение 111
7.1.3. Как проводить наблюдение 111
7.1.3.1. Мониторирование уровня ПСА 111
7.1.3.2. Мониторирование уровня ПСА после радикальной простатэктомии 111
7.1.3.3. Мониторирование ПСА после лучевой терапии 112
7.1.3.4. Пальцевое ректальное исследование 112
7.1.3.5. ТРУЗИ, остеосцинтиграфия, КТ, МРТ и ПЭТ/КТ 112
7.1.3.5.1. Биопсия под контролем ТРУЗИ/МРТ 112
7.1.4. Когда проводить наблюдение 112
7.1.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по наблюдению после радикального лечения 112
7.2. Наблюдение во время гормональной терапии (период чувствительности опухоли к андрогенам) 113
7.2.1. Введение 113
7.2.2. Цели наблюдения 113
7.2.3. Методы наблюдения 113
7.2.3.1. Клиническое наблюдение 113
7.2.3.1.1. Мониторирование уровня ПСА 113
7.2.3.1.2. Креатинин, гемоглобин и оценка функции печени 113
7.2.3.1.3. Методы визуализации 114
7.2.3.1.4. Мониторирование уровня тестостерона 114
7.2.3.1.5. Оценка метаболических осложнений 114
7.2.4. Когда проводить наблюдение 114
7.2.4.1. Пациенты со стадией M0-M1 115
7.2.5. Методы визуализации для оценки эффективности лечения метастатического рака предстательной железы 115
7.2.6. Рекомендации по наблюдению после гормональной терапии 115

8. КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 116
8.1. Введение 116
8.2. Нежелательные явления различных методов лечения рака предстательной железы 116
8.2.1. Радикальная простатэктомия 116
8.2.2. Лучевая терапия 116
8.2.2.1. Осложнения дистанционной лучевой терапии 116
8.2.2.2. Осложнения брахитерапии 117
8.2.3. Методы местной терапии, кроме радикальной простатэктомии или лучевой терапии 117
8.2.3.1. Осложнения криоаблации 117
8.2.3.2. Осложнения HIFU-терапии 117
8.2.4. Гормональная терапия 117
8.2.4.1. Сексуальная функция 117
8.2.4.2. Приливы 118
8.2.4.3. Переломы костей, не связанные с метастазами 118
8.2.4.3.1. Варианты гормональной терапии 118
8.2.4.4. Метаболические изменения 118
8.2.4.5. Сердечно-сосудистые заболевания 119
8.2.4.6. Слабость 119
8.2.4.7. Побочные эффекты со стороны нервной системы 119
8.3. Общее качество жизни у мужчин с раком предстательной железы 119
8.3.1. Показатели качества жизни у мужчин с локализованным раком предстательной железы в отдаленном периоде (> 12 месяцев) 120
8.3.1.1. Пациенты после местного лечения 120
8.3.1.2. Рекомендации по качеству жизни у пациентов, которым проводится местное лечение 121
8.3.2. Улучшение качества жизни у мужчин с диагностированным раком предстательной железы 121
8.3.2.1. Рекомендации по качеству жизни у пациентов, которым проводится системное лечение 122
9. ЛИТЕРАТУРА (представлена в конце издания) 123
10. КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ 123
11. ИНФОРМАЦИЯ ПО ЦИТИРОВАНИЮ 123

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 полное обновление рекомендаций 2018 г.

1.4.2. Резюме по изменениям

В клинических рекомендациях 2019 г. для всех разделов посредством структурированного литературного поиска найдены, сопоставлены и оценены новые и клинически значимые данные.

Во всем документе изменены резюме по данным литературы и рекомендации, а также добавлен ряд новых разделов.

- Раздел 5.2.4 «Роль методов визуализации в диагностике рака предстательной железы» полностью пересмотрен, также включены результаты недавно проведенного Кохрановского обзора [1]. В результате во всем тексте добавлены новые рекомендации.

5.2.4.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по методам визуализации

Резюме по данным литературы	**УД**
Систематическая биопсия является приемлемым подходом, если не доступна 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	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

5.3.5. Рекомендации по стадированию рака предстательной железы

Любая группа риска	УД	СР
Для стадирования необходимо проводить мпМРТ перед биопсией	2a	Слабая

- Обновлена литература и включены дополнительные рекомендации в раздел 5.4 «Оценка состояния здоровья и ожидаемой продолжительности жизни».

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

- По результатам полного пересмотра всех данных по визуализации в различных разделах изменены или добавлены новые рекомендации.

6.2.1.1.3.3. Рекомендации по методам визуализации у пациентов, которым проводится активное наблюдение

Рекомендации для пациентов, которым проводится активное наблюдение	УД	СР
Перед контрольной биопсией необходимо проводить мпМРТ, если ее не проводили перед первичной биопсией	1a	Сильная
При контрольной биопсии необходимо проводить систематическую и прицельную биопсию (очаги > 3 баллов по шкале PI-RADS)	2a	Сильная

6.2.1.4. Рекомендации по лечению рака предстательной железы низкого риска

Рекомендации	СР
Тактика активного наблюдения	
Перед контрольной биопсией необходимо проводить мпМРТ, если ее не проводили перед первичной биопсией	Сильная

6.2.2.5. Рекомендации по лечению рака предстательной железы промежуточного риска

Рекомендации	СР
ЛТ	
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
Другие варианты лечения	
ГТ в режиме монотерапии не показана пациентам без клинических проявлений с РПЖ промежуточного риска и противопоказаниями к местному лечению	Сильная

- Добавлен новый раздел 6.2.6 «Сохранение определяемого уровня ПСА после радикальной простатэктомии».

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

6.3.4.4. 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

- Раздел 6.3 «Лечение пациентов с биохимическим рецидивом после радикального лечения» полностью пересмотрен. На основании результатов систематического обзора введена новая концепция стратификации на группу низкого и высокого риска EAU. Добавлены новые 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 по классификации EAU можно предлагать наблюдение с возможной отсроченной спасительной ЛТ, поскольку она не уступает ранней терапии	Сильная
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
Пациентам со стадией pN0, которым проводится спасительная ЛТ, можно назначить ГТ (бикалутамид 150 мг в течение 2 лет или аналоги ЛГРГ в течение 2 лет)	Слабая
ГТ показана не всем пациентам со стадией pN0, которым проводится спасительная ЛТ	Сильная

- На основании полного обновления раздела 6.4 «Метастатический рак предстательной железы» включены новые рекомендации.

6.4.9. Рекомендации по первой линии терапии метастатического рака предстательной железы

Рекомендации	**СР**
Хирургическое лечение и/или ЛТ показаны пациентам с РПЖ стадии M1 и угрозой таких осложнений, как компрессия спинного мозга или патологические переломы	Сильная
ГТ в комбинации с ЛТ на область ПЖ показана пациентам с впервые выявленным РПЖ стадии M1 и низким объемом очагов по критериям исследования CHAARTED	Слабая
Если пациенты не подходят или отказываются от ГТ в комбинации с доцетакселом или абиратерона ацетатом и преднизоном или ЛТ на область ПЖ, показана ГТ с возможным добавлением антиандрогенов	Сильная

6.5.14. 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

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

Ряд разделов рекомендаций обновлены по результатам систематических обзоров, посвященных вопросам, определенным рабочей группой в качестве приоритетных. Систематические обзоры проводились по стандартной методологии Кохрана: http://www.cochranelibrary.com/about/about-cochrane-systematic-reviews.html:

- Раздел 6.3 «Лечение пациентов с биохимическим рецидивом после радикального лечения» [2].

2. Методы

2.1. Поиск данных

В клинических рекомендациях 2019 г. 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 исследования) и были опубликованы на английском языке. Поиск проводился в базе данных Medline, EMBASE и библиотеке Кохрана за период с 10 мая 2017 г. по 2 мая 2018 г. После дедубликации всего было найдено 1124 публикации, которые оценивали по клинической значимости. Поисковая стратегия опубликована по адресу: http://uroweb.org/guideline/prostate- 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 [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 основные 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.

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. 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 2020 г. будут включены результаты продолжающихся и новых систематических обзоров.

- Систематический обзор онкологической эффективности и осложнений местного лечения локализованного рака предстательной железы высокого риска и местнораспространенного рака предстательной железы [7].

- 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.

3. Эпидемиология и этиология

3.1. Эпидемиология

РПЖ занимает второе место по встречаемости у мужчин, с 1,1 млн случаев по всему миру в 2012 г., что составляет 15% всех диагностированных раков [9]. Показатели РПЖ на аутопсии во всем мире примерно одинаковы [10]. По данным систематического обзора аутопсийных исследований, распространенность РПЖ в возрасте < 30 лет составляет 5% (95% ДИ 3–8%), с увеличением в 1,7 раза (1,6–1,8) на каждые 10 лет, до 59% (48–71%) в возрасте > 79 лет [11].

Тем не менее встречаемость РПЖ широко варьирует в зависимости от географической зоны, с наиболее высокими показателями 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 стареющей популяции. Встречаемость РПЖ ниже в Восточной, Южной и Центральной Азии (10,5 и 4,5), а показатели в Восточной и Южной Европе, которые исторически были низкими, постепенно повышаются [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 и 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]. Установлен специфический по возрасту риск РПЖ у родственников пациентов с РПЖ. 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) [14]. Анализ крови на ПСА способствует выявлению РПЖ любой группы риска, но преимущественно клинически менее значимых опухолей.

Лишь у небольшой части пациентов (~9%) развивается истинный наследственный РПЖ. Он определяется как трое и более родственников с РПЖ или не менее двух родственников с РПЖ, диагностированным в раннем возрасте (< 55 лет) [13]. 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 [15]. 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, 16]. У мужчин африканского происхождения выше встречаемость РПЖ и, как правило, он имеет более агрессивное течение [17].

Обнаружены видоспецифичные локусы [18]. Определяющие факторы геномных вариаций и механизмы взаимодействия генетических факторов и факторов окружающей среды во многом неизвестны. При полногеномном поиске ассоциаций выявлено 100 основных локусов чувствительности, обусловливающих риск РПЖ [19–21]. Кроме того, встречаемость наследственных мутаций в генах, опосредующих процессы восстановления ДНК, у мужчин с метастатическим РПЖ составляет 11,8% [22]. Наследственные 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 [23, 24]. В настоящее время продолжаются исследования носителей мутации BRCA, связанной с РПЖ [25]. У носителей мутации BRCA результаты местного лечения хуже, чем в общей популяции [26].

3.2.2. Факторы риска

В качестве этиологически важных факторов развития или прогрессирования от латентного до клинически значимого РПЖ обсуждаются различные экзогенные факторы и факторы окружающей среды [27]. У мужчин в Японии риск РПЖ ниже, чем у жителей западных страх, однако у японцев, переехав-

ших в Калифорнию, риск возрастает и приближается к риску развития РПЖ у американцев, свидетельствуя о роли факторов окружающей среды или диетических факторов [28]. 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, но, напротив, наличие трех и более компонентов связано со снижением риска (ОР 0,70; 95% ДИ 0,60–0,82) [29, 30].

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 ОР 0,84; 95% ДИ 0,74–0,96) [31]. 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 (ОР 1,19; p = 0,50), вследствие чего не рекомендуется его назначать в качестве профилактического средства [32]. В продолжающемся исследовании Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy (STAMPEDE) оценивают прием метформина у пациентов с местнораспространенным РПЖ [33].

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 риском РПЖ в целом или РПЖ высокой степени злокачественности [34]. В исследовании REDUCE не подтверждено превентивного эффекта статинов в отношении риска РПЖ [32].

3.2.2.1.3. Ожирение

В исследовании REDUCE в многофакторном анализе показано, что ожирение связано с более низким риском РПЖ низкой степени злокачественности (ОР 0,79; p = 0,01), но более высоким риском РПЖ высокой степени злокачественности (ОР 1,28; p = 0,042) [35]. Это влияние преимущественно объясняется скорее факторами окружающей среды, определяющими рост/индекс массы тела, чем генетически детерминированным ростом или индексом массы тела [36].

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 алкоголя, а также полное воздержание от алкоголя повышают риск РПЖ и смерти от РПЖ [37]. В метаанализе показана дозозависимая связь с РПЖ [38]
Молочные продукты	Обнаружена слабая корреляция между высоким уровнем белка в молочных продуктах и риском РПЖ [39]
Жиры	Не выявлена связь между приемом длинных цепей омега-3-полиненасыщенных жирных кислот и РПЖ [40]. Не исключена связь между потреблением жареной пищи и риском РПЖ [41]
Томаты (ликопен/каротины)	В метаанализах выявлена тенденция к благоприятному эффекту томатов (преимущественно ликопенов) на встречаемость РПЖ [42, 43], но в рандомизированных исследованиях, в которых сравнивали ликопен и плацебо, не выявлено снижения частоты РПЖ [44]
Мясо	В метаанализе не показано связи между потреблением красного или обработанного мяса и РПЖ [45]
Фитоэстрогены	По данным метаанализа, прием фитоэстрогенов статистически значимо снижает риск РПЖ [46]
Соя (фитоэстрогены (изофлавоны/куместаны))	С одной стороны, потребление сои связано со снижением риска РПЖ, а с другой стороны, с повышением риска местнораспространенного РПЖ [47, 48]
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 [49, 50].
Селен/витамин E	Описана обратная связь уровня селена в крови, но в большей степени уровня в ногтях (отражает длительное воздействие) с агрессивным РПЖ [51, 52]. При этом препараты селена и витамина E не влияют на встречаемость РПЖ [53]

3.2.2.3. Гормонально активные препараты

3.2.2.3.1. Ингибиторы 5α-редуктазы

Хотя ингибиторы 5α-редуктазы могут иметь потенциальный эффект на профилактику или более позднее развитие РПЖ (около 25%, только группа Международного общества уропатологов (ISUP) 1), необходимо взвесить это преимущество с побочными эффектами препаратов и более высокой частотой выявления РПЖ высокого риска [54–56]. Ни один из ингибиторов 5α-редуктазы не зарегистрирован по этому показанию Европейским медицинским агентством.

3.2.2.3.2. Тестостерон

У мужчин с гипогонадизмом заместительная терапия тестостероном не повышает риск РПЖ [57]. По данным объединенного анализа, у пациентов с очень низкой концентрацией свободного тестостерона (самый низкий дециль) ниже средний риск РПЖ (ОР 0,77) [58].

3.2.2.4. Другие факторы риска

Облысение связано с более высоким риском смерти от РПЖ [59]. Гонорея повышает риск развития РПЖ (ОР 1,31; 95% ДИ 1,14–1,52) [60]. По данным метаанализа, профессиональная вредность также играет свою роль – работа в ночные смены повышает риск РПЖ (2,8%; p = 0,030) [61]. Кроме того, риск выявления РПЖ выше у пилотов (ОР 2,0) [46]. Курение сигарет повышает риск смерти от РПЖ (ОР 1,24; 95% ДИ 1,18–1,31) [62]. 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 вследствие более низкого уровня кадмия [63]. Наличие вируса папилломы человека 16 типа повышает риск РПЖ [64].

Кроме того, не подтвердилась ранее предполагаемая связь многих факторов с повышенным риском РПЖ, включая вазэктомию [65] и самостоятельно выявленные акне [66]. В литературе опубликованы противоречивые данные по связи приема аспирина или нестероидных противовоспалительных средств и риска РПЖ [67, 68]. Воздействие ультрафиолетовых лучей снижает риск РПЖ (отношение вероятности (ОВ) 0,91; 95% ДИ 0,88–0,95) [69]. Циркумцизио обладает небольшим протективным эффектом [70]. Частая эякуляция (21 раз в месяц и чаще по сравнению с 4–7 разами) снижает риск РПЖ на 20% [71].

Однако по выявленным к настоящему времени зависимостям не найдено причинно-следственной связи. Как следствие, отсутствуют данные по эффективным стратегиям 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 с 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) [72]

и классификация РПЖ по группам риска ЕАУ, основанная на классификации D'Amico (табл. 4.3) [73]. В последней классификации разделены пациенты с сопоставимым риском биохимического рецидива после РПЭ или дистанционной лучевой терапии (ДЛТ).

Таблица 4.1. TNM-классификация РПЖ [72]

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; методы визуализации не учитываются в классификации TNM. 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 [72].

4.2. Индекс Глисона и группы ISUP 2014 г.

Индекс Глисона (ИГ) РПЖ в биопсийном материале (модифицированная 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, в биопсийном

материале нельзя установить диагноз РПЖ с индексом Глисона ≤ 5 баллов [74, 75]. 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 [75, 76] 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 клинически крайне важное различие между индексом Глисона 7 баллов (3 + 4) и 7 баллов (4 + 3) [77].

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 более 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), вследствие их различного прогностического значения [68], усиливает разделение РПЖ промежуточного риска на рак низкого промежуточного риска (группа ISUP 2) и высокого промежуточного риска (группа ISUP 3).

Новые клинические данные поддерживают разделение РПЖ промежуточного риска на категории благоприятного и неблагоприятного прогноза [77, 78].

5. Диагностика

5.1. 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 [79]. Снижение смертности от РПЖ наблюдается в большинстве западных стран, но показатели значительно варьируют. Снижение показателей смертности, наблюдаемое в последнее время в США, отчасти объясняется широким активным скринингом [80].

В настоящее время скрининг РПЖ является одной из наиболее противоречивых тем в урологической литературе [81]. В 2009 г. впервые опубликованы результаты трех крупных проспектив-

ных рандомизированных клинических исследований [82–84], которые привели к противоречивым мнениям и позициям систем здравоохранения. Ряд авторов считают, что использование последних рекомендаций Американской ассоциации урологов [85] или группы экспертов США по профилактике заболеваний (U.S. Preventive Services Task Force, USPSTF) по скринингу [86–88] приведет к тому, что у большого количества мужчин будет пропущен агрессивный РПЖ [89, 90]. 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 [91], хотя ранее она имела степень D [88, 91, 92]. Для мужчин старше 70 лет рекомендация сохранила степень 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.

Недавно проведено сравнение систематического и оппортунистического скрининга, которое показало гипердиагностику и снижение смертности в группе систематического скрининга по сравнению с гипердиагностикой и пограничным преимуществом в выживаемости в лучшем случае в группе оппортунистического скрининга [93]. Большая важность этой темы требует доказательств высокого уровня, которые можно получить только при систематическом анализе опубликованных исследований или когорт, суммированных в метаанализах. Подгрупповой анализ когорт, входящих в крупные исследования, или математические проекции не позволяют получить качественные научные данные, которые необходимы для ответа на этот клинический вопрос.

Основным резюме данных, опубликованных по скринингу РПЖ, считается Кохрановский обзор, проведенный в 2013 г. [94]. Позднее опубликовано его обновление [95]. 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 5 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 4 доступных рандомизированных исследований, не показано преимущества в общей выживаемости (ОР 1,00; 95% ДИ 0,96–1,03).

Кроме того, скрининг имеет небольшие и большие недостатки, такие как гипердиагностика и избыточное лечение. Примечательно, что метод диагностики (например, биопсия) не коррелирует со смертностью ни в одной из публикаций в отличие от некоторых других известных данных [55, 56].

Влияние на качество жизни по-прежнему неизвестно, но ни в одном из исследований не показано отрицательного влияния на популяционном уровне [96–98]. Это стало основой для настоятельных рекомендаций против популяционного систематического скрининга во всех странах, включая Европу.

С 2013 г. в европейском рандомизированном исследовании скрининга РПЖ (ERSPC) представлены обновленные данные 13-летнего наблюдения (см. табл. 5.1) [99]. Основным выводом стало то, что при увеличении длительности наблюдения снижение смертности остается неизменным (21 и 29% после поправки на несоблюдение схемы наблюдения). Однако число пациентов, которым необходимо провести скрининг и лечение, снижается и в настоящее время ниже аналогичных показателей для рака молочной железы [100].

Таблица 5.1. Данные наблюдения из исследования ERSPC [99]

Годы наблюдения	Число пациентов, которым необходимо провести скрининг	Число пациентов, которым необходимо провести лечение
9	1410	48
11	979	35
13	781	27

5.1.1. Раннее выявление

Хорошо информированным мужчинам с ожидаемой продолжительностью жизни не менее 10–15 лет можно предлагать индивидуализированную риск-адаптированную стратегию раннего выявления. В этой связи важно тщательно определять группы мужчин, в которых индивидуальное раннее выявление наиболее вероятно принесет пользу, учитывая возможные преимущества и недостатки. Однако этот подход по-прежнему может быть связан 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.

Группа повышенного риска РПЖ включает мужчин в возрасте более 50 лет [101], или более 45 лет при отягощенном семейном анамнезе (по отцовской и материнской линии) [102], или афроамериканской расы [103]. 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 [104, 105]. Тем не менее необходимо подтвердить отдаленное преимущество в выживаемости и качестве жизни при использовании такого подхода на популяционном уровне. Недавно, как и для рака молочной железы, проспективно изучались генетические изменения, вероятно связанные с повышенным риском прогрессирования, в частности BRCA2 [25, 78].

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 [106]. Если после информированной беседы мужчина согласен на раннее выявление РПЖ, необходимо выполнить ПРИ и анализ крови на ПСА [107]. Оптимальный интервал для анализа ПСА и ПРИ не определен и отличается в нескольких проспективных исследованиях. По данным крупного рандомизированного исследования, проведенного в условиях первичного звена, одно измерение уровня ПСА в возрасте 50–69 лет не повышает 10-летнюю канцероспецифическую выживаемость по сравнению со стандартной практикой [108]. На основании исходного уровня ПСА можно использовать риск-адаптированную стратегию. Анализ ПСА можно проводить каждые два года у мужчин группы 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 [109]. 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 недавно опубликованных рекомендациях SIOG [110].

В настоящее время доступны различные инструменты для определения необходимости выполнения биопсии с целью диагностики РПЖ, включая МРТ (см. раздел 5.2.4). Показано, что ряд новых биологических маркеров, включая TMPRSS2-Erg fusion, PCA3 [111, 112] или калликреины, которые входят в маркеры PHI и 4Kscore [113, 114], 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 [115];
- из местной канадской когорты: http://sunnybrook.ca/content/?page=occ-prostatecalc (среди прочих).

Поскольку не показано превосходства ни одного из инструментов, их выбор проводится по индивидуальным предпочтениям [116].

5.1.2. 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	Сильная
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	2b	Сильная
Можно рассматривать риск-адаптированную стратегию (в зависимости от исходного уровня ПСА) с анализом ПСА каждые два года у мужчин групп риска: • при уровне ПСА > 1 нг/мл в возрасте 40 лет • при уровне ПСА > 2 нг/мл в возрасте 60 лет У остальных мужчин 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 или при исследовании препарата после трансуретральной резекции (ТУР) ПЖ или аденомэктомии, выполненных по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ).

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 [117]. Положительная прогностическая ценность выявления подозрительных очагов при пальпации у больных с уровнем ПСА ≤ 2 нг/мл составляет 5–30% [118]. Изменения на ПРИ коррелируют с повышенным риском более высокой группы ISUP и поэтому считаются показанием для биопсии ПЖ [119, 120].

5.2.2. Простатический специфический антиген

Введение ПСА в качестве маркера произвело революцию в диагностике РПЖ [121]. ПСА органоспецифический, однако не считается специфическим для рака, поскольку его уровень может быть повышенным при ДГПЖ, простатите и других незлокачественных состояниях. Уровень ПСА в качестве независимого показателя обладает более высокой прогностической ценностью, чем изменения на ПРИ и ТРУЗИ [122].

Единые международные стандарты относительно измерения уровня ПСА не установлены [123]. Уровень ПСА относят к «непрерывным» параметрам, т.е. чем выше его значение, тем больше вероятность наличия РПЖ. У многих мужчин может присутствовать РПЖ, несмотря на низкий уровень ПСА крови [124]. 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 [125].

Таблица 5.2.1. Риск РПЖ при низком уровне ПСА [124]

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) [126];
- время удвоения уровня ПСА, которое выражает экспоненциальное увеличение ПСА с течением времени, отражая относительные изменения [127].

Эти два критерия могут иметь прогностическую ценность у пациентов, которым проводилось лечение по поводу РПЖ [128]. 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. Эти показатели не предоставляют дополнительной прогностической информации к уровню ПСА [129–132].

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) [133]. 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 [134]. По данным систематического обзора, включавшего 14 исследований, общая чувствительность соотношения свободного и общего ПСА при уровне общего ПСА 4–10 нг/мл составляет 70% [135]. 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, ПРИ и результатом 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 [114, 136–138]. При прямом сравнении диагностическая ценность обоих анализов сопоставима [139].

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 зону под кривой операционных характеристик для положительного результата биопсии [140–143].

Показатель ПСА-3 увеличивается с ростом объема ПЖ, однако получены противоречивые данные о том, позволяет ли он прогнозировать группу ISUP, и его использование в качестве инструмента мониторинга при динамическом наблюдении не подтверждено [144]. Основным показанием для оценки ПСА-3 в моче может быть определение необходимости повторной биопсии у мужчин с отрицательным результатом первичной биопсии, однако его экономическая эффективность пока не определена [145]. По данным Wei и соавт., в условиях первичной биопсии при пороговом значении 60 чувствительность ПСА-3 составляет 42% с высокой специфичностью (91%) и положительной прогностической ценностью 80%, что свидетельствует о возможности применения анализа в условиях первичного звена [146].

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 [147].

В 50% случаев РПЖ выявляется TMPRSS2-ERG fusion, слияние трансмембранной протеазы серина 2 (TMPRSS2) и гена ERG [148]. Комбинация определения в моче TMPRSS2-ERG, экспрессии ПСА-3 и уровня ПСА (Mi(chigan)Prostate Score [MiPS]) позволяет улучшить прогнозирование РПЖ [149]. Экзосомы, секретируемые опухолевыми клетками, могут содержать мРНК, характерную для РПЖ высокой степени злокачественности [150, 151]. 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%) [152]. В группе скрининга исследования ERSPC использование PCA3 и 4K позволило увеличить прогностическую ценность калькулятора риска, однако различия под кривой операционных характеристик составляют менее 0,03 [111]. 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 [153]. 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	**УД**	**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; • дополнительные анализы крови или мочи	3	Сильная

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 [154]. Стратификация риска становится важным инструментом для снижения числа ненужных биопсий [154].

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 ТУР, и при отсутствии инфекций мочевыводящих путей) в той же диагностической лаборатории с использованием тех же методов [155, 156]. Назначение эмпирической антибактериальной терапии бессимптомным пациентам с целью снижения уровня ПСА не рекомендуется [157].

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 помощи промежностной биопсии ПЖ без предварительного выполнения магнитно-резонансной томографии (МРТ) сопоставима с таковой при трансректальной биопсии [158], 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 [159].

Не рекомендуется проводить диагностическую ТУР ПЖ для выявления РПЖ [160].

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 [161]. По этой причине прицельная биопсия подозрительных зон под ТРУЗИ-контролем не явля-

ется эффективной заменой систематической биопсии. В настоящее время изучаются новые методы УЗИ, включая соноэластографию и УЗИ с контрастным усилением, однако в литературе отсутствуют данные в пользу их рутинного применения.

5.2.4.2. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография

5.2.4.2.1. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография в выявлении рака предстательной железы группы ISUP ≥ 2

Сравнение с результатами морфологического исследования после радикальной простатэктомии показало, что мультипараметрическая магнитно-резонансная томография (мпМРТ) в режиме Т2-усиления в комбинации не менее чем с одним функциональным режимом, включая диффузионно-взвешенное изображение, динамическое контрастирование и/или Н1-спектроскопию, обладает прекрасной чувствительностью в выявлении и определении локализации РПЖ группы ISUP ≥ 2 (см. табл. 5.2.4.1) [162–164]. Эти данные подтверждены у пациентов, которым выполнялась систематическая биопсия. В недавно проведенном Кохрановском 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) [1]. 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. Как следствие, мпМРТ стали чаще применять для определения локализации подозрительных очагов, из которых можно взять биопсию при так называемой прицельной МРТ/УЗИ fusion-биопсии.

Таблица 5.2.4.1. Частота выявления РПЖ на мпМРТ в зависимости от объема опухоли и группы ISUP [162]

Группа ISUP	**Объем опухоли**		
	< 0,5 см^3	**0,5–2 см^3**	**> 2 см^3**
1	21–29%	43–54%	67–75%
2–3	63%	82–88%	97%
≥ 4	80%	93%	100%

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 см^3, подтвержденных морфологическим исследованием после РПЭ (см. табл. 5.2.4.1) [162]. 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 [1].

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 [1]. Однако 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.

Это подтверждает результаты ранее проведенных систематических обзоров, свидетельствующие о статистически значимо более высокой точности прицельной биопсии по сравнению с систематической биопсией в выявлении клинически значимого РПЖ у пациентов с отрицательным результатом систематической биопсии в анамнезе. Тем не менее в условиях первичной биопсии чувствительность обоих методов сопоставима [165, 166].

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

рандомизировано 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) [167]. 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) [168]. 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 Кохрановском анализе; тем не менее различие не было статистически значимым (отношение выявления 1,11 (0,88–1,40)) [1]. 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) [169]. 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 [1]. 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) [167, 169]. 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 Кохрановского метаанализа этих исследований, исследования MRI-FIRST и 4M свидетельствуют о том, что дополнительная ценность прицельной биопсии в выявлении РПЖ группы ISUP ≥ 2 выше, чем у систематической биопсии (см. табл. 5.2.4.2).

Таблица 5.2.4.2. 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.*

В таблице 5.2.4.2 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) [1]. 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 [167–169].

5.2.4.2.7. Другие вопросы

5.2.4.2.7.1. Воспроизводимость мпМРТ

Несмотря на введение новой системы PIRADS v2 [170], воспроизводимость результатов МРТ между исследователями в лучшем случае остается умеренной [171–174], что ограничивает ее широкое применение вне экспертных центров мпМРТ. В муниципальном госпитале, в котором в 2010 г. запустили программу мпМРТ ПЖ, после введения шкалы PIRADSv2 и многопрофильных заседаний с использованием морфологической корреляции и обратной связи наблюдается повышение показателей выявления РПЖ и снижение количества ложноположительных результатов [175]. В настоящее время слишком рано говорить о том, позволят ли качественные подходы и компьютеризированные системы диагностики улучшить интерпретацию очагов, выявляемых на мпМРТ [176–178].

5.2.4.2.7.2. Точность и воспроизводимость таргетной биопсии

Таргетную биопсию под контролем МРТ можно проводить посредством когнитивного обучения, программного обеспечения для совмещения УЗИ и мпМРТ или под прямым наведением. В контролируемых исследованиях и систематическом обзоре не показано превосходства одной техники над другими [179–183]. Точность большинства систем преимущественно оценивали на фантомах, поэтому данные по точности и воспроизводимости в реальной клинической практике ограничены [183]. По данным исследования, в котором проводилось эластическое совмещение УЗИ и МРТ, медиана трехмерной ошибки составляет 3,8–5,6 мм в зависимости от опыта оператора. Ошибки чаще возникают в области верхушки ПЖ и переднезаднем направлении [184].

Клинически значимый РПЖ, не выявляемый на «пути МРТ», можно пропустить из-за недостатков МРТ (невидимый очаг и неправильная интерпретация) или ошибок при наведении (неправильное прицеливание или недостаточный забор ткани). В исследовании PRECISION показано значительное различие между прицельной и систематической биопсией (отношение выявления 1,46), которое не было подтверждено в исследовании MRI-FIRST (отношение выявления 1,08). Различия могут быть объяснены тем, что в PRECISION проводили забор четырех биоптатов из очага, а в исследовании MRI-FIRST – всего три. В ретроспективном исследовании (n = 211) пациентов с очагом в одной доле по данным мпМРТ прицельная биопсия позволила выявить 73,5% всех клинически значимых РПЖ (группа ISUP ≥ 2); комбинация прицельной и систематической биопсии доли интереса – 96%, а комбинация прицельной биопсии и систематической биопсии противоположной доли – всего 81,6% [185]. Данное различие может отражать ошибки при наведении, приводящие к недостаточному забору ткани из очага. Увеличение количества биоптатов из очага может частично компенсировать неточности наведения, но в настоящее время отсутствуют данные по минимальному количеству прицельных биоптатов в зависимости от объема ПЖ, размера и локализации очага. Кроме того, не определена воспроизводимость прицельной биопсии между операторами.

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 [186]. Плотность ПСА [187–189] или калькуляторы риска [190] позволяют выявить группы пациентов с высоким риском клинически значимого РПЖ, у которых мпМРТ будет иметь низкую отрицательную прогностическую ценность и у которых систематическая биопсия может быть эффективна даже при отрицательном результате мпМРТ. 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, в отборе пациентов, которым может быть показана систематическая и/или прицельная биопсия [191–197].

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, с пограничной дополнительной ценностью к систематической биопсии. 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. 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 вследствие неточностей современных методов наведения [168, 185]. По этой причине крайне важно улучшить данные методы или по крайней мере определить минимальное количество биоптатов, которое необходимо забирать из каждого очага, в зависимости от его размера, локализации и объема ПЖ. Без стандартизации интерпретации результатов мпМРТ и техники прицельной биопсии «путь МРТ» может привести к неоптимальным результатам за пределами крупных (экспертных) центров.

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. Вследствие 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

Резюме по данным литературы	**УД**
Систематическая биопсия является приемлемым подходом, если не доступна 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	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. табл. 5.2.1 для оценки риска);
- изменения, выявляемые на ПРИ, риск 5–30% [117, 118];
- атипичная мелкоацинарная пролиферация (атипичные железы, подозрительные на рак), риск 31–40% [198, 199];
- множественные очаги ПИН высокой степени (в нескольких биоптатах, трех и более); риск около 30% [199, 200];
- несколько атипичных желез, прилежащих к очагам ПИН высокой степени; риск 50% [201];
- внутрипротоковая карцинома в качестве единственной патологии, > 90% риск сопутствующего РПЖ высокой степени злокачественности [202];
- 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 дополнительную информацию можно получить по тесту Progensa (анализ мочи на ПСА03 после

ПРИ), уровню 4К 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 [145]. 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 недавно проведенного многоцентрового исследования, отсутствие метилирования во всех трех генах имеет отрицательную прогностическую ценность 88%, позволяя отказаться от повторной биопсии [203]. Учитывая недостаточное количество данных, в настоящее время нельзя дать рекомендации по рутинному применению этих тестов, 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	
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 [204].*

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 [205]. 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%) [206].

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 [207]. В настоящее время при большем объеме ПЖ рекомендована биопсия из 10–12 точек, поскольку с дальнейшим увеличением количества точек точность метода существенно не изменяется [208, 209].

5.2.6.2. Антибиотики перед биопсией

Рекомендуется применение пероральных или внутривенных антибиотиков. Из препаратов предпочтительнее хинолоны, при этом ципрофлоксацин превосходит по эффективности офлоксацин [210]. Повышение резистентности к хинолонам связано с увеличением числа тяжелых инфекционных осложнений после биопсии [211, 212]. Факторы риска устойчивости к фторхинолонам включают биопсию под контролем ТРУЗИ в анамнезе, постоянный катетер и любой из следующих критериев: инфекция мочеполовой системы, поездки в другие страны или госпитализация в течение 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 [159]. В случае промежностной биопсии, при которой нет контакта с ректальной флорой, достаточно однократного внутривенного введения цефазолина [213, 214].

5.2.6.3. Местная анестезия

Рекомендуется перипростатическая нервная блокада под контролем УЗИ [215]. Локализация депо анестетика (в верхушке или основании) не имеет значения. Интраректальное введение местного анестетика уступает по эффективности перипростатической инфильтрации [216]. Местная анестезия может эффективно применяться при промежностной биопсии под контролем мпМРТ [217]. Пациента укладывают в литотомическое положение. Бупивакаин вводят в кожу промежности и подкожные ткани, а через две минуты проводят перипростатический блок. Затем проводится прицельная биопсия с использованием решетки для брахитерапии или под контролем направляющего устройства, направляющего иглу или при позиционировании «свободной рукой» [217–219].

5.2.6.4. Осложнения

Осложнения биопсии представлены в табл. 5.2.3 [220]. В ранее опубликованных исследованиях частота тяжелой инфекции после биопсии составляла менее чем 1%, но в последнее время этот показатель увеличился вследствие развития резистентности микроорганизмов [221]. Прием аспирина в малых дозах больше не считается абсолютным противопоказанием к выполнению биопсии [222]. По данным систематического обзора, показатели инфекционных осложнений после промежностной биопсии ниже, чем после трансректальной, с сопоставимой частотой гематурии, гематоспермии и острой задержки мочеиспускания [223]. 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 [158].

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% [224]. 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 [225].

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, должны обрабатываться в отдельных контейнерах. Перед обработкой фиксируют количество столбиков в каждой пробирке и длину каждого

столбика. Длина биоптата ПЖ коррелирует с частотой обнаружения РПЖ [226]. Чтобы отдельные столбики были плоскими и ровными, в один контейнер помещают не более трех столбиков и используют губки и бумагу [227, 228]. Для оптимального обнаружения небольших очагов опухоли блоки следует разрезать на три части, а промежуточные срезы сохраняются для иммуногистохимического (ИГХ) исследования [225].

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 [229–231]. При сомнениях в диагнозе можно привлечь для консультации коллег и специалистов сторонней организации [229]. В таблице 5.2.7.1 представлены рекомендации по терминологии для описания результатов биопсии ПЖ [227].

Таблица 5.2.7.1. Рекомендуемые диагностические термины для описания результатов биопсии ПЖ [227]

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 [75]. 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 (индекс 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 [232] и биохимического рецидива [233].

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 [234] и канцероспецифической выживаемости [235].

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 [236–238]. 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 [239]. В протоколах активного наблюдения при РПЖ группы ISUP 1 процент опухоли в одном биоптате > 50% используется как порог для раннего проведения лечения [240].

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

Тест Prolaris (Myriad Genetics) позволяет определить в биопсийном материале РПЖ экспрессию 31 гена, связанного с клеточным циклом. Он может иметь клиническое значение в определении необходимости радикального лечения и возможности его отсрочить [241]. Авторы систематического обзора пришли к выводу, что экспрессия генов, связанных с клеточным циклом, позволяет прогнозировать риск биохимического рецидива после местного лечения и может повлиять на тактику лечения, хотя необходимо оценить экономическое влияние данного метода [242].

Аналогично тест Oncotype Dx основан на РНК и включает 12 связанных с РПЖ генов и 5 референтных генов, и его можно проводить в биопсийном материале для оценки агрессивности РПЖ. В проспективных исследованиях показано, что оба теста дают прогностическую информацию у мужчин с клинически локализованным РПЖ в дополнение к стандартным клинико-морфологическим параметрам, включая группу ISUP и уровень ПСА. В настоящее время ожидаются результаты проспективных многоцентровых исследований, после чего можно будет дать рекомендации по рутинному применению этих маркеров.

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 описывается 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 также 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 [243].

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 [244]. После фиксации верхушку снимают и нарезают ((пара)сагиттальные или радиальные срезы); «бритвенный» метод не рекомендуется [74]. 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 (табл. 5.2.7.1). Учитывая сложность информации, предоставляемой по каждому препарату, при составлении заключения рекомендуется использовать сводную таблицу или контрольный список (табл. 5.2.7.2). Тем самым достигается более четкое и полное изложение результатов патоморфологического исследования [245].

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 (не применимо при изменениях, связанных с лечением)
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) [75] служит самым надежным 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 [246].

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) [247].

5.2.7.4.4. Определение экстрапростатического прорастания

Экстрапростатическое прорастание определяют как карциному, проросшую 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 [248].

Не существует общепринятого международного определения терминов «очаговое», «неочаговое» и «обширное экстрапростатическое прорастание». Одни исследователи к очаговому относят экстрапростатическое прорастание «в нескольких железах» [249] или прорастание опухоли менее чем в одном поле зрения при большом увеличении микроскопа [250], тогда как другие измеряют глубину прорастания в мм [251].

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 [252, 253] 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 по макроскопической оценке [254].

5.2.7.4.5. Объем рака предстательной железы

Мнения о независимой прогностической ценности объема РПЖ в удаленном препарате неоднозначны [250, 255–258]. Тем не менее пороговый объем РПЖ 0,5 см3 продолжают использовать как важный критерий дифференциации клинически значимых и незначимых опухолей [255]. 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 [254].

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 [256] или на неокрашенной поверхности ткани. Если на ткани имеются серьезные повреждения (как правило, в верхушке), определить состояние хирургического края не всегда возможно [260].

Состояние хирургического края не зависит от стадии рака, а положительный край не свидетельствует о наличии экстрапростатического прорастания [261]. К настоящему времени не получено убедительных данных о связи между размером положительного края и риском рецидива [250]. Однако необходимо указывать (мульти)фокальность и размер положительного края, например линейный размер прорастания в миллиметрах (фокальное ≤ 1 мм или обширное > 1 мм [262]) или количество блоков с положительным краем. Необходимо указывать индекс Глисона в положительном крае, поскольку он коррелирует с прогнозом [263].

5.2.8. Рекомендации по диагностике рака предстательной железы

Рекомендации	УД	СР
Показания к биопсии определяются по уровню ПСА и ПРИ	2b	Сильная
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 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
Степень злокачественности РПЖ необходимо определять согласно модифицированной системе ISUP 2014 г.	2a	Сильная
ТУР ПЖ не рекомендуется в качестве метода диагностики РПЖ	2a	Сильная

5.3. Диагностика: стадирование

Оценка распространенности РПЖ обычно проводится при помощи ПРИ, определения уровня ПСА и дополнительно мпМРТ, остеосцинтиграфии и компьютерной томографии (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 [264]. Различные варианты ТРУЗИ (трехмерное, режим цветного допплера) не позволяют дифференцировать опухоли стадии T2 и T3 с достаточной точностью, чтобы можно было рекомендовать их для рутинного стадирования [197, 265, 266].

5.3.1.2. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография

Наиболее полезным для определения местного распространения опухоли на МРТ остается режим T2-усиления. На аппарате мощностью 1,5 T мпМРТ 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 [267]. 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 [268]. Чувствительность, специфичность и точность МРТ в определении стадии pT3 составляют соответственно 40, 95 и 76% для фокальной (микроскопической) инвазии и 62, 95 и 88% для обширного экстрапростатического прорастания [269].

Повышение мощности (3 T) и функциональные режимы позволяют получить высокое разрешение в режиме T2-усиления, что позволяет улучшить чувствительность в отношении экстракапсулярного прорастания или инвазии в семенные пузырьки [267], хотя огромное значение имеет опыт оператора [270], но согласованность между исследователями остается умеренной, с показателем каппа от 0,41 от 0,68 [271]. Хотя эффективность МРТ для локального стадирования не идеальна, метод позволяет улучшить прогнозирование патоморфологической стадии при комбинировании с клиническими данными [272, 273]. Другие параметры МРТ, включая объем опухоли или длину контакта с капсулой [274–276], или группа ISUP, определенная при биопсии под контролем МРТ [277], позволяют улучшить местное стадирование.

Учитывая низкую чувствительность в выявлении микроскопической инвазии, МРТ не рекомендуется для локального стадирования пациентов с РПЖ низкого риска [272, 278, 279], но ее можно применять для планирования лечения в отдельных случаях.

5.3.2. Определение стадии N

5.3.2.1. Компьютерная томография и магнитно-резонансная томография

КТ органов брюшной полости и МРТ в режиме Т1- и Т2-усиления позволяют косвенно оценить поражение ЛУ путем измерения размера и морфологии ЛУ. В различных областях тела нормальные размеры неизмененных ЛУ варьируют и могут перекрываться с размерами положительных ЛУ. Как правило, положительными считаются ЛУ с короткой осью > 8 мм в малом тазу и > 10 мм за пределами малого таза. Снижение пороговых значений повышает чувствительность, но снижает специфичность, вследствие чего оптимальный порог до конца не определен [280, 281]. Чувствительность КТ или МРТ составляет < 40% [282, 283]. 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%) [280]. По данным анализа многоцентровой базы данных, включающей 1091 пациента, перенесших ТЛД, чувствительность и специфичность КТ составляют 8,8 и 98% соответственно [284]. 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 составляет < 1% [285–287].

Диффузионно-взвешенная МРТ позволяет выявить метастазы в ЛУ нормального размера, но ее отрицательный результат не исключает поражения ЛУ [281, 288].

5.3.2.2. ПЭТ/КТ с холином

В метаанализе 609 пациентов объединенная чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с холином в выявлении метастазов в тазовые ЛУ составила 62% (95% ДИ 51–66%) и 92% (95% ДИ 89–94%) соответственно [289]. 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% в анализе, основанном на пациентах. Эти показатели слишком низкие, чтобы представлять клинический интерес [290]. Чувствительность ПЭТ/КТ повышается до 50% при РПЖ высокого риска и 71% при РПЖ очень высокого риска, превосходя показатели КТ с контрастным усилением [291]. Сравнение ПЭТ/КТ с 11С-холином и диффузионно-взвешенной МРТ при РПЖ промежуточного и высокого риска показало противоречивые результаты: чувствительность ПЭТ/КТ превосходит [292], сопоставима [293, 294] или уступает [290] 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 6.1.2.1.1).

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 (PSMA ПЭТ/КТ), поскольку метод имеет прекрасное отношение «контраст/шум», что позволяет улучшить выявляемость очагов. PSMA 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 [295–298].

По предварительным данным, метод обладает прекрасной чувствительностью в диагностике поражения ЛУ. В недавно проведенном метаанализе пяти ретроспективных исследований, выполненных в условиях первичного стадирования и/или рецидива РПЖ, показатели комбинированной чувствительности и специфичности составили 86% (95% ДИ 37–98%) и 86% (95% ДИ 3–100%) на уровне пациента и 80% (95% ДИ 66–89%) и 97% (95% ДИ 92–99%) на уровне метастазов [299] при использовании в качестве сравнения ТЛД. В многоцентровом проспективном исследовании сравнивали результаты PSMA ПЭТ/КТ и ТЛД у 51 пациента с РПЖ высокого риска и отрицательным результатом остеосцинтиграфии. На уровне пациента чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ составили 53 и 86% соответственно. Средняя максимальная длина выявленных и пропущенных метастазов в ЛУ составила 13,1 ± 7,7 и 3,9 ± 2,7 мм соответственно [300]. В другом проспективном одноцентровом исследовании также показано, что средний размер пропущенных на PSMA ПЭТ/КТ пораженных ЛУ составил < 5 мм [301]. На захват маркера также влияет группа ISUP и уровень ПСА. В группе из 90 пациентов с первичным РПЖ захват маркера в опухолях группы ISUP 1–3 был статистически значимо ниже, чем в опухолях группы ISUP ≥ 4. Аналогично у больных с уровнем ПСА ≥ 10 нг/мл захват был выше, чем при уровне ПСА < 10 нг/мл [302].

При сравнении ПЭТ/КТ с PSMA и мпМРТ в группе из 42 последовательных пациентов с РПЖ промежуточного и высокого риска получены сопоставимые результаты [303]. В другом проспективном исследовании (n = 36) описана более высокая чувствительность ПЭТ/КТ с PSMA по сравнению с мпМРТ в выявлении поражения ЛУ при РПЖ высокого риска [304]. ПЭТ/КТ с PSMA

превосходит по чувствительности КТ органов брюшной полости с контрастным усилением и ПЭТ/КТ с холином в выявлении метастазов в ЛУ. Тем не менее при ПЭТ/КТ с PSMA можно пропустить метастазы в ЛУ небольшого объема.

5.3.3. Определение стадии M

5.3.3.1. Остеосцинтиграфия

Остеосцинтиграфия с 99mTc является наиболее часто применяемым методом диагностики метастазов РПЖ в кости. По данным недавно проведенного метаанализа, комбинированная чувствительность и специфичность составляют 79% (95% ДИ 73–83%) и 82% (95% ДИ 78–85%) на уровне пациента и 59% (95% ДИ 55–63%) и 75% (95% ДИ 71–79%) на уровне метастазов [305]. 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 [306]. 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 были 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 [280]. По данным двух исследований, преобладание паттерна 4 является прогностическим фактором положительного результата остеосцинтиграфии [307, 308].

Остеосцинтиграфию следует проводить у пациентов с симптомами поражения костей, вне зависимости от уровня ПСА, индекса Глисона или клинической стадии [280].

5.3.3.2. ПЭТ и ПЭТ/КТ с фторидом, ПЭТ/КТ с холином и МРТ

18F-фторид ПЭТ или ПЭТ/КТ имеет более высокую чувствительность по сравнению с остеосцинтиграфией [309, 310]. Однако в отличие от ПЭТ/КТ с холином она не позволяет выявлять метастазы в ЛУ, и экономически метод менее эффективен, чем остеосцинтиграфия [309].

Остается неясным, превосходит ли ПЭТ/КТ с 11C-холином по чувствительности остеосцинтиграфию, но ее специфичность выше, и она показывает меньше неопределенных очагов [289, 311, 312].

Диффузионно-взвешенная МРТ всего тела и МРТ в аксиальной плоскости превосходят по чувствительности остеосцинтиграфию и прицельную стандартную рентгенографию в выявлении костных метастазов при РПЖ высокого риска [313, 314]. МпМРТ всего тела обладает более высокой чувствительностью по сравнению с комбинацией остеосцинтиграфии, таргетной рентгенографии и КТ органов брюшной полости и малого таза [315]. В недавно проведенном 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 [305].

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-PSMA при первичной диагностике. В систематическом обзоре, включавшем 12 исследований (n = 322), описаны сильные различия по чувствительности (33–99%, медиана на уровне метастазов 33–92%, на уровне пациента – 66–91%) и хорошая специфичность (на уровне метастазов – 33–92%, на уровне пациента – 67–99%). В большинстве исследований выявляемость метастазов была выше по сравнению со стандартными методами диагностики (остеосцинтиграфия и КТ) [316]. 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 [316]

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 PSMA ПЭТ/КТ у 108 пациентов с РПЖ промежуточного и высокого риска, направленных для первичного стадирования. По сравнению со стандартным стадированием в 25 и 6% случаев соответственно выявлено дополнительное поражение ЛУ и костные/висцеральные метастазы. У 21% пациентов эти результаты привели к изменению тактики [317].

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, PSMA ПЭТ/КТ 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 [318].

Прогноз и оптимальная тактика лечения больных с выявленными с помощью новых методов метастазами неизвестны. Непонятно, противопоказано ли пациентам с выявленными только на ПЭТ/КТ или МРТ метастазами местное лечение и следует ли им назначить системную терапию, или им необходимо провести агрессивное местное лечение и терапию, направленную на метастазы [319].

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, PSMA ПЭТ/КТ и МРТ, прежде чем можно будет дать рекомендации, следует ли лечить этих больных на основании их результатов [320].

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

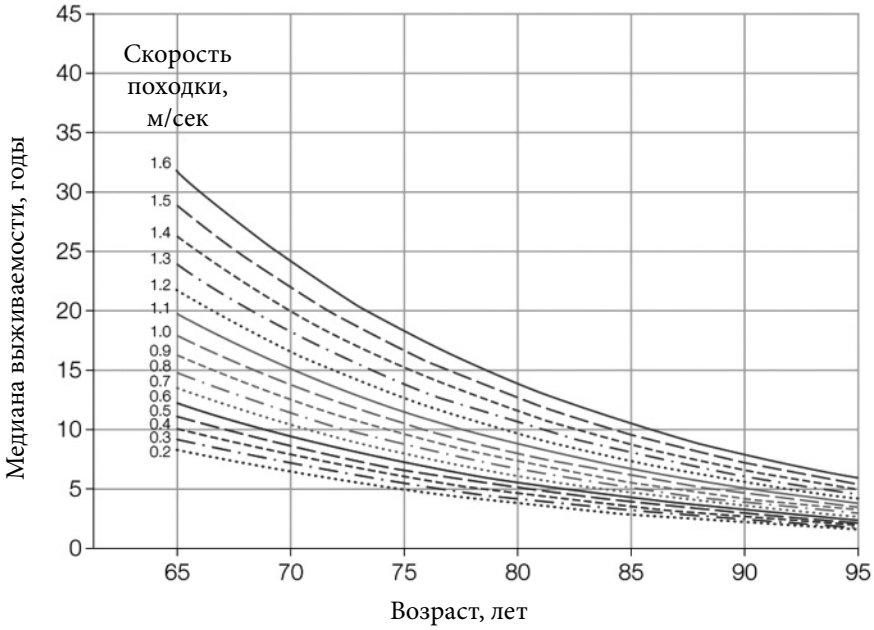
Оценка состояния здоровья и ожидаемой продолжительности имеет важное значение при определении тактики скрининга, диагностики и лечения РПЖ, который часто встречается у мужчин пожилого возраста, с медианой возраста при диагностике 68 лет. К 2030 г. в Европе и США ожидается увеличение ежегодной выявляемости РПЖ у больных старше 65 лет на 70% [321, 322].

Активное лечение приносит наибольшую пользу пациентам с РПЖ промежуточного и высокого риска и высокой ожидаемой продолжительностью жизни. При локализованном РПЖ ожидаемая продолжительность жизни более 10 лет является обязательной для достижения эффекта местного лечения. Пожилой возраст и исходное плохое состояние здоровья связаны с менее выраженным преимуществом в канцероспецифической смертности и общей выживаемости для хирургического вмешательства по сравнению с активным наблюдением [323]. Хотя в рандомизированном исследовании преимущество РПЭ перед выжидательной тактикой (ВТ) в показателях смертности от РПЖ было наиболее выраженным у мужчин < 65 лет (относительный риск 0,45), РПЭ связана с более низким риском метастазов и более редким проведением гормональной терапии (ГТ) у мужчин пожилого возраста (относительный риск 0,68 и 0,60 соответственно) [324]. Эффективность ДЛТ не зависит от возраста при условии дозы > 72 Гр и использовании лучевой терапии, модулированной по интенсивности (ЛТМИ), или лучевой терапии под контролем визуализации [325].

Несмотря на высокую встречаемость и смертность у пожилых мужчин, они не получают достаточного лечения [326, 327]. По данным литературы, 71% летальных исходов, связанных с РПЖ, возникают у мужчин в возрасте 75 лет и старше [328], что, возможно, связано с более высокой встречаемостью распространенного/метастатического рака в этой возрастной группе, несмотря на более высокую смертность от сопутствующих заболеваний [329331]. В США только 41% мужчин в возрасте > 75 лет с РПЖ промежуточного и высокого риска проводят радикальное лечение по сравнению с 88% у пациентов в возрасте от 65 до 74 лет [332].

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 [333].



** 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* [333]

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) (табл. 5.4.1) [334]. 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) [334]. 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 [335].

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 [336, 337]. Через 10 лет большинство мужчин с показателем Чарльсона > 2 баллов, которым не проводится лечение, умирают от сопутствующих заболеваний, вне зависимости от возраста или агрессивности опухоли [336]. В настоящее время используется кумулятивная ге-

риатрическая шкала коморбидности (Cumulative Illness Score Rating-Geriatrics (CISR-G; табл. 5.4.2)) [338, 339] и индекс сопутствующих заболеваний Чарльсона [340].

5.4.3.2. Нарушение питания

Статус питания устанавливают в зависимости от отклонений в весе за последние три месяца (хорошее питание: < 5% потери веса; риск нарушения питания: потеря веса 5–10%; тяжелые нарушения питания: потеря веса > 10%) [341].

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 [342–344].

5.4.3.4. Физическое состояние

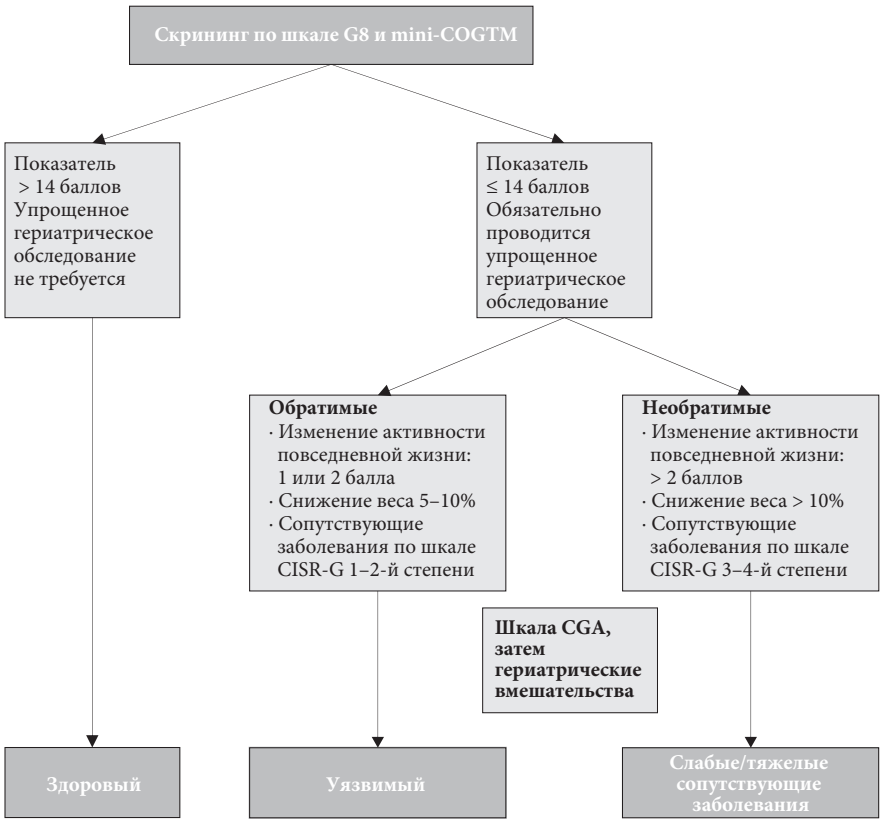
Для оценки общего физического состояния используют шкалу Карновского и шкалу ECOG [345]. Зависимость при повседневной активности определяют по шкале активности в повседневной жизни (Activities of Daily Living, ADL; основная активность) и шкале инструментальной активности в повседневной жизни (Instrumental Activities of Daily Living, IADL; активность, требующая высоких когнитивных функций и мышления) [346–348].

5.4.4. Заключение

Ожидаемая продолжительность жизни, состояние здоровья и сопутствующие заболевания должны определять тактику лечения при скрининге, диагностике и лечении РПЖ. Чаще всего в качестве порога для эффективности местного лечения используется ожидаемая продолжительность жизни 10 лет. Следует отметить, что мужчины пожилого возраста получают недостаточное лечение. При устранении 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 [349])

	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**



Mini-COGTM – когнитивный тест mini-COGTM; CIRS-G – кумулятивная гериатрическая шкала коморбидности; CGA – комплексная гериатрическая шкала.

Рис. 5.4.1. Тактика определения состояния здоровья (у пациентов старше 70 лет)* [304]

** Воспроизведено с разрешения Elsevier из Droz J.-P. et al. Eur. Urol. 2017 (перед публикацией) [304].*

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 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. 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 [350]. Кроме того, многим мужчинам с локализованным РПЖ радикальное лечение не принесет пользы [351]. Смертность от РПЖ группы ISUP 1–2, выявленного при скрининге, в течение 15 лет наблюдения может не превышать 7% [351]. 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. табл. 6.1.1).

Таблица 6.1.1. Критерии активного наблюдения и выжидательной тактики [351]

	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

6.1.1.1. 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 [352]. 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 с появлением клинических симптомов, после чего назначается паллиативное лечение для поддержания качества жизни.

6.1.1.2. Активное наблюдение

К настоящему времени не доступны результаты рандомизированных исследований, в которых сравнивали активное наблюдение и стандартное лечение. Исследование ProtecT [321] обсуждается ниже, поскольку формально относится не к активному наблюдению, а скорее к активному мониторингу, который представляет собой «очень легкую» стратегию активного наблюдения с менее строгими критериями наблюдения, визуализации и повторного выполнения биопсии [353].

Активное наблюдение локализованного РПЖ изучали в ряде исследований, результаты которых суммированы в систематическом обзоре [354]. Недавно опубликованы крупные проспективные исследования пациентов с РПЖ низкого риска, которым проводили активное наблюдение [355]. В таблице 6.1.2 приводятся результаты отдельных исследований по активному наблюдению. Очевидно, что при активном наблюдении получены очень высокие отдаленные показатели общей и канцероспецифической выживаемости. Тем не менее более чем в одной трети случаев проводится изменение классификации РПЖ во время наблюдения, и большинству таких пациентов требуется радикальное лечение вследствие повышения стадии, степени злокачественности, прогрессирования или предпочтений. Наблюдаются значительные вариации между исследованиями по отбору пациентов, схеме наблюдения (включая частоту проведения и методы визуализации, например мпМРТ, тип и частоту повторных биопсий ПЖ, например, прицельная МРТ/УЗИ fusion-биопсия или промежностная шаблонная биопсия, использование кинетики и плотности ПСА и интервалы для обследования), показаниям к активному лечению (критерии изменения классификации) и приоритетным оцениваемым критериям [352]. В разделе 6.2.1 представлены и обсуждаются результаты исследований.

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. Введение

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% [362–357] до 80–95% при стадии опухоли T1-T2 и группе ISUP ≤ 2 [368]. В трех исследованиях с периодом наблюдения свыше 15 лет общая выживаемость составила 80, 79 и 58% соответственно [364, 366, 367]. В двух из них 20-летняя канцероспецифическая выживаемость составила 57 и 32% соответственно [364, 366]. 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 составила 91, 90 и 74% соответственно, что коррелирует с результатами объединенного анализа [368]. Наблюдение является наиболее целесообразным у мужчин в возрасте 65–75 лет с РПЖ низкого риска [369].

Согласно результатам анализа 10-летних показателей 19 639 пациентов в возрасте > 65 лет, которым не проводилось радикальное лечение, 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. У мужчин с одним сопутствующим заболеванием или без них показан низкий риск смерти в течение 10 лет, особенно при хорошо или умеренно дифференцированном РПЖ [336]. Это отражает важность проведения исходной оценки сопутствующих заболеваний и вероятности выживания перед принятием решения о проведении биопсии.

6.1.1.3.2. Сравнение выжидательной тактики и активного лечения

В рандомизированном исследовании SPCG-4 сравнивали ВТ и РПЭ (табл. 6.1.3) [324] до введения скрининга ПСА. Согласно результатам, РПЭ превосходила ВТ в отношении 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 проведено схожее сравнение у 731 пациента (в 50% случаев рак не пальпировался) [339] 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 наблюдалось преимущество в общей выживаемости в группе РПЭ, с относительным снижением риска смерти на 33 и 31% соответственно. У больных, которым проводилась РПЭ, была ниже частота развития метастазов в кости (4,7 и 10,6%). В течение первых лет не отмечается выраженных изменений качества жизни, связанного со здоровьем, и психологического самочувствия [371]. Однако одним из критикуемых фактов исследования PIVOT являются относительно высокие показатели общей смертности в группе ВТ (почти 50% при медиане наблюдения 10 лет) по сравнению с современными исследованиями.

Таблица 6.1.3. Результаты исследования группы Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4 (SPCG-4) после 15 лет наблюдения [324]

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 активного лечения (РПЭ и ДЛТ) и активного наблюдения [353]. 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 было контрольных систематических биопсий. 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 остальных пациентов был преимущественно РПЖ промежуточного риска. После 10 лет наблю-

дения канцероспецифическая и общая выживаемость в группе активного лечения и наблюдения были сопоставимы (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 активное наблюдение обладает аналогичной с активным лечением эффективностью при наблюдении 10 лет, ценой повышенного риска прогрессирования и удвоенного риска развития метастазов. В группе активного мониторинга метастазы развиваются достаточно редко (6%), но чаще, чем в протоколах активного наблюдения с отбором больных. Важно отметить, что группа активного мониторинга в исследовании отличается от современных протоколов активного наблюдения, поскольку пациентам определяли только уровень ПСА; мпМРТ не выполнялась пациентам ни при включении в исследование, ни при наблюдении; кроме того, протокол не подразумевал выполнение повторной биопсии ПЖ с регулярными интервалами. Кроме того, примерно у 40% рандомизированных пациентов был РПЖ промежуточного риска.

Однако несмотря на эти особенности, исследование ProtecT усилило роль отсроченного активного лечения (как активного наблюдения, так и некоторых видов 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. В литературе отсутствуют данные наблюдения более 10 лет, и активное наблюдение, возможно, безопаснее, в том числе у более молодых пациентов, в зависимости от критериев отбора, наблюдения, 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, вероятно, представляют собой очень хорошие варианты.

6.1.2. Радикальная простатэктомия

Цель выполнения РПЭ независимо от доступа – удаление опухоли с сохранением механизма удержания мочи и, если это возможно, эректильной функции [372]. Операция включает удаление всей предстательной железы с интактной капсулой и семенными пузырьками с последующим созданием пузырно-уретрального анастомоза. Техника операции изменилась с момента первого описания в 1905 г. Оценка ожидаемой продолжительности жизни имеет крайне важное значение при консультировании пациентов по поводу РПЭ [362] (см. раздел 5.4 «Оценка состояния здоровья и ожидаемой продолжительности жизни»). В таблице 6.1.4 представлены основные 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 18 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)

6.1.2.1. Хирургические подходы

РПЭ можно выполнить открытым, лапароскопическим или робот-ассистированным доступом. По данным рандомизированного исследования III фазы, робот-ассистированная РПЖ связана с более низкими показателями регоспитализации и кровопотери, без преимущества в ранних (через 12 недель) функциональных или онкологических результатах [374]. В обновленном анализе при наблюдении 24 месяца не выявлено статистически значимых различий в функциональных результатах между разными доступами [375]. При накоплении опыта снижается частота осложнений и повышается радикальность вмешательства [366–369]. 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 [376–378]. В литературе отсутствуют исследования с длительным наблюдением, в которых бы сравнивали различные хирургические методики [365, 370, 371, 379]. В первом систематическом обзоре и метаанализе нерандомизированных исследований показано, что робот-ассистированная РПЭ связана с более низкой частотой периоперационных осложнений и положительного хирургического края, чем лапароскопическая простатэктомия, хотя в исследованиях были значительные методологические недостатки [380]. По результатам анализа, через 12 месяцев после операции отсутствуют различия в частоте недержания мочи. Кроме того, полученных данных недостаточно, чтобы сделать вывод по различиям в онкологических показателях, исходах, описываемых пациентами, или эректильной дисфункции. В другой систематический обзор и метаанализ [381] 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. Однако в недавно проведенном Кохрановском 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 [382]. По этой причине ни один из доступов нельзя считать более предпочтительным.

6.1.2.1.1. Тазовая лимфодиссекция

В недавно проведенном систематическом обзоре не показано преимущества выполнения любого варианта ТЛД во время РПЭ ни по одному из онкологических показателей, включая выживаемость [383]. Общепризнано, что расширенная ТЛД дает прогностически важную информацию, которую нельзя получить другими доступными в настоящее время способами [383]. Индивидуальный риск поражения ЛУ можно рассчитать с помощью дооперационных номограмм. По данным недавно опубликованного систематического обзора и метаанализа, прогностическая ценность номограмм Briganti, Partin и Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) в отношении поражения ЛУ сопоставима [384]. Следует отметить, что лишь небольшое число номограмм основаны на расширенной ТЛД. Показанием к выполнению расширенной ТЛД является риск поражения ЛУ более 5% (номограмма Briganti [385, 386] или формула Роуча [387], которая имеет почти аналогичную прогностическую ценность с номограммой) [388–390]. Расширенная ТЛД включает удаление ЛУ, локализованных 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 [391]. Однако к настоящему времени не достигнуто консенсуса по рекомендованному минимального количеству ЛУ, которое необходимо удалять, вследствие отсутствия стандартизированной техники ТЛД и морфологического исследования.

6.1.2.1.2. Анализ сигнальных лимфоузлов

Основанием для биопсии сигнальных ЛУ является концепция того, что сигнальный ЛУ первым поражается мигрирующими клетками опухоли. По этой причине, если в этом ЛУ нет метастазов, расширенная ТЛД не показана. Следует отметить вариации в технике оценки сигнальных ЛУ (например, оптимальном маркере), но многопрофильная объединенная группа попыталась стандартизировать определения, пороговые значения и стратегии биопсии сигнальных ЛУ путем достижения консенсуса [392]. По данным систематического обзора, биопсия сигнальных ЛУ имеет чувствительность 95,2% и отрицательную прогностическую ценность 98,0% в выявлении микрометастазов при расширенной ТЛД [393]. Учитывая отсутствие убедительных данных по онкологической эффективности, биопсия сигнальных ЛУ по-прежнему остается экспериментальным методом стадирования.

6.1.2.1.3. Нервосберегающая простатэктомия

У большинства пациентов, которым проводят РПЭ, можно успешно провести нервосберегающую операцию [394, 395]. Относительные противопоказания к нервосберегающей РПЭ включают высокий риск экстракапсулярного прорастания, например РПЖ стадии cT2c или cT3 и группу ISUP > 3 на биопсии. Для определения показаний можно использовать номограммы, которые прошли внешнюю валидацию и позволяют прогнозировать экстракапсулярное прорастание [396, 397]. Если остаются сомнения относительно резидуальной опухоли, хирург должен удалять СНП. В качестве альтернативы для принятия решения можно использовать метод замороженных срезов или результаты МРТ [398, 399].

6.1.2.1.4. Неоадъювантная гормональная терапия

В ряде рандомизированных исследований оценивали влияние неоадъювантной ГТ перед РПЭ (в большинстве случаев длительностью три месяца). Основные результаты представлены в Кохрановском обзоре [400]. Неоадъювантная ГТ снижает частоту стадии T3 (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.

6.1.2.1.5. 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 [401]. Вследствие этого исследование замороженных срезов не играет роли для оценки поражения ЛУ.

6.1.2.2. Сравнение эффективности радикальной простатэктомии и других методов лечения локализованного рака предстательной железы

6.1.2.2.1. Радикальная простатэктомия и отсроченное лечение

К настоящему времени в трех крупных проспективных рандомизированных исследованиях сравнивали РПЭ и отсроченное лечение (см. раздел 6.1.2). В целом, получены противоречивые данные по эффективности РПЭ. Единственное исследование, в котором показано преимущество РПЭ над ВТ (SPCG-4) [324], было проведено до появления скрининга ПСА. При сравнении РПЭ и ВТ [370] или активного мониторинга [353] 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.

6.1.2.2.2. Радикальная простатэктомия и лучевая терапия

В исследовании ProtecT сравнивали РПЭ, активный мониторинг и ДЛТ (в комбинации с 6 месяцами ГТ) [353]. При медиане наблюдения 10 лет не выявлено различий между РПЭ и ДЛТ ни по одному из онкологических показателей.

6.1.2.3. Ранние осложнения радикальной простатэктомии

После РПЭ часто развиваются недержание мочи и эректильная дисфункция. Основным вопросом является то, позволяют ли новые методики, такие как робот-ассистированная РПЭ, уменьшить риск этих осложнений. В недавно проведенных систематических обзорах описаны показатели осложнений после робот-ассистированной РПЭ [380, 402–405], которые можно сравнивать с современными результатами РПЭ [406]. По данным этих исследований, средние показатели удержания мочи через 12 месяцев после робот-ассистированной РПЭ составляют 89–100%, после позадилонной РПЭ – 80–97%. К настоящему времени в ретроспективных исследованиях не выявлено различий в показателях недержания мочи через 12 месяцев, и поэтому недостаточно данных, чтобы сделать выводы по эректильной дисфункции, связанной с РПЖ или описанной пациентами. Основными ограничениями включенных исследований были преимущественно ретроспективный характер и использование различных шкал для оценки, что не позволяет адекватно сравнивать разные методы и серии. 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. Скорректированное отношение риска (ОР) составило 1,08 (95% ДИ 0,87–1,34). Частота эректильной дисфункции составила 70,4 и 74,7% соответственно, со скорректированным ОР 0,81 (95% ДИ 0,66–0,98) [407]. В рандомизированном исследовании, в котором сравнивали робот-ассистированную и позадилонную РПЭ, представлены результаты 326 пациентов при длительности наблюдения 2 года [374]. Интра- и послеоперационные осложнения позадилонной и робот-ассистированной РПЭ представлены в табл. 6.1.5. Раннее назначение ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа для реабилитации полового члена остается противоречивой стратегией, вследствие чего нельзя дать убедительных рекомендаций (см. раздел 8.3.2).

Таблица 6.1.5. Интра- и периоперационные осложнения позадилонной и робот-ассистированной РПЭ (изменено из [380])

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

6.1.2.3.1. Ранние осложнения расширенной тазовой лимфодиссекции

Расширенная ТЛД повышает травматичность лечения РПЖ [383]. 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 приемлемую частоту осложнений [408]. В исследованиях по робот-ассистированной РПЭ описаны сопоставимые показатели лимфоцеле, однако в одном анализе подгрупп лимфоцеле чаще наблюдалось при внебрюшинном доступе (19%) по сравнению с чрезбрюшинным доступом (0%) [409, 410]. Briganti и соавт. [411] показали более высокую частоту осложнений после расширенной ТЛД по сравнению с ограниченной. Общая частота осложнений после расширенной ТЛД составила 20%, а тромбоэмболические осложнения развивались менее чем в 1% случаев.

6.1.3. Лучевая терапия

Золотым стандартом ДЛТ стала 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 более

коротком времени 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 ЛТ при 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 процесс официального контроля качества.

При эскалации дозы ЛТМИ основной проблемой становится подвижность органа, влияющая и на эффективность, и на осложнения лечения. Данные технологии будут совершенствоваться в направлении комбинирования ЛТМИ с формой ЛТ с визуальным контролем, которая позволяет визуализировать подвижность органа и корректировать поле облучения в режиме реального времени, хотя оптимальный способ решения этой задачи пока неизвестен [412]. 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) оказывает достоверное влияние на пятилетнюю ВСБР [413–419]. В эти исследования обычно включали больных различных групп риска, с различным применением адъювантной/неоадъювантной ГТ (см. табл. 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, но не больных РПЖ низкого риска [420]. В клинической практике при сочетании ДЛТ и ГТ рекомендуется минимальная доза ≥ 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% [416, 419, 421–434].

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 [414]	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 [415]	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 [435]	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 [419]	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 [418]	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 [413]	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 [436]. В метаанализе 25 исследований, включавших более 14 000 пациентов, авторы пришли к выводу, что для РПЖ благодаря медленному росту отношение α/β составляет около 1,5 Гр. Принимая этот показатель, гипофракционированная ЛТ может быть более эффективной, чем стандартные фракции по 1,8–2 Гр [437]. 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 [438–446]. Авторы систематического обзора пришли к выводу, что в исследованиях по умеренному гипофракционированию (2,5–4 Гр), в которых использовали стандартную 3-D КЛТ/ЛТМИ, период наблюдения был достаточным, чтобы подтвердить безопасность такого режима, хотя отдаленные данные по эффективности по-прежнему отсутствуют [447]. Умеренное гипофракционирование следует проводить опытными специалистами при использовании высококачественной ДЛТ с помощью ЛТМИ или ЛТ с визуальным контролем, с соблюдением опубликованных протоколов исследований III фазы (табл. 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 [442]	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 [438] и 2016 [443]	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 [441], 2016 [444, 445]	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 [446]	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.

ЛТ > 3,4 Гр за фракцию относится к крупнофракционному облучению [448]. 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 со стороны органов МПС и прямой кишки высокой степени, а отдаленные осложнения до конца не изучены [447, 449, 450]. 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, месяцы**	**Риск, индекс Глисона или NCCN**		**Режим**	**Результаты**
Freeman и соавт., 2014 [451]	1743	Не указано	РПЖ низкого риска – 41% РПЖ промежуточного риска – 42% РПЖ высокого риска – 10% Данные отсутствуют – 7%	Преимущественно роботическая система для ЛТ с визуальным контролем	35–40 Гр/4–5 фракций (8% буст-доза стереотаксической ЛТ 19,5–21,8 Гр/3 фракции после 45–50 Гр ДЛТ)	Двухлетняя выживаемость без биохимического рецидива 92% РПЖ низкого риска – 99% РПЖ промежуточного риска – 97–85% РПЖ высокого риска – 87%
Katz и соавт., 2014 [452]	515	72	РПЖ низкого риска – 63% РПЖ промежуточного риска – 30% РПЖ высокого риска – 7%	Преимущественно роботическая система для ЛТ с визуальным контролем	35–36,25 Гр/5 фракций	Семилетняя выживаемость без биохимического рецидива 96% Пятилетняя выживаемость без биохимического рецидива 90,6% РПЖ низкого риска – 89% РПЖ промежуточного риска – 89% РПЖ высокого риска – 69%

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) над ЛТ в режиме монотерапии с отсроченной ГТ в случае рецидива [453–457] (табл. 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 [454]	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 [458]	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 [455]	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 [456]	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 [459]	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 [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 22863, 2010 [453]	T1-2 плоходифференцированный 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 [457]	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 [461]	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. табл. 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 [462]	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 [464] и 2015 [465]	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 [466]	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. [467] провели ретроспективный анализ результатов лечения 571 пациента с РПЖ низкого риска (22,4%), 1074 с РПЖ промежуточного риска (42,1%) и 906 с РПЖ высокого риска (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. Дозы более 81 Гр подводились в течение последних 10 лет с использованием ЛТМИ с визуальным контролем. По усмотрению лечащего врача допускалось проведение ГТ (максимальная андрогенная блокада, включая аналог ЛГРГ и пероральный антиандроген), которую получали 623 пациента с РПЖ высокого риска (69%), 456 с РПЖ промежуточного риска (42%) и 170 с РПЖ низкого риска (30%). Длительность ГТ составила 3 месяца у пациентов с РПЖ низкого риска и 6 месяцев у больных промежуточного и высокого риска. ГТ начинали за 3 месяца до ЛТ. При эскалации дозы наблюдалось статистически значимо улучшение 10-летней ВСБР: > 75,6 Гр при РПЖ низкого риска и > 81 Гр при РПЖ промежуточного и высокого риска. У пациентов с РПЖ промежуточного и высокого риска 6-месячный курс ГТ также оказывал влияние на ВСБР. Многофакторный анализ показал, что ни доза облучения > 81 Гр, ни ГТ не влияли на общую выживаемость.

В трех рандомизированных исследованиях показано, что 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 [426].
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 [468].
3. По данным исследования EORTC 22991, при РПЖ промежуточного риска и локализованном РПЖ высокого риска большого объема ГТ в течение 6 месяцев повышает ВСБР и выживаемость без клинических признаков рецидива, вне зависимости от дозы ЛТ (70, 74, 78 Гр) [469].

6.1.3.2. Протонная лучевая терапия

Теоретически протонная терапия – это перспективная альтернатива фотонной ЛТ РПЖ, потому что протоны выделяют почти всю энергию в конечной точке своего пути (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 означает 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) использовали протонную терапию для буст-дозы 19,8 и 28,8 Гр. В исследовании показано преимущество более высокой дозы, но эти результаты нельзя использовать в качестве подтверждения превосходства протонной терапии как таковой [415]. Таким образом, по-прежнему отсутствуют убедительные данные о преимуществе протонной терапии над ЛТМИ. В исследованиях базы SEER и данных из Гарварда [470, 471], в которых оценивали токсичность и исходы, описываемые пациентами, не было сделано акцента на превосходстве протонной терапии. При этом протонная терапия может даже уступать ЛТМИ в отношении длительной токсичности со стороны ЖКТ [471].

В настоящее время проводится рандомизированное исследование, в котором используют эквивалентные дозы протонной терапии и ЛТМИ. В настоящее время 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 [472]: 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 данные урофлоуметрии (максимальная скорость мочеиспускания > 15 мл/сек) [473].

Единственное рандомизированное исследование, в котором сравнивали РПЭ и брахитерапию в режиме монотерапии, было закрыто вследствие недостаточного набора пациентов [474]. Данные по эффективности получены в нескольких крупных популяционных когортах с достаточным

периодом наблюдения [475–482]. Показатели пяти- и десятилетней безрецидивной выживаемости при РПЖ группы ISUP 1 составляют от 71 до 93% и от 65 до 85% соответственно [475–482]. Описана статистически значимая корреляция между имплантируемой дозой и биохимическим контролем [483]. При D90 (доза, охватывающая 90% ткани ПЖ) > 140 Гр показано преимущество в показателях биохимического контроля (уровень ПСА < 1,0 нг/мл) через 4 года наблюдения (92 и 68%). Неоадъювантная или адъювантная ГТ не повышает эффективности низкодозной брахитерапии [475].

У пациентов с локализованным РПЖ промежуточного или высокого риска возможно применение брахитерапии в комбинации с дополнительной ДЛТ и ГТ (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 табл. 6.1.11. Необходимо соблюдать опубликованные рекомендации по клиническим и техническим вопросам [484]. Высокодозную брахитерапию можно подводить за один или несколько сеансов, и ее часто комбинируют с ДЛТ в дозе не менее 45 Гр [485]. Опубликованы результаты рандомизированного исследования, в ходе которого сравнивали ДЛТ и ее комбинацию с высокодозной брахитерапией [486]. 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 ($p = 0,04$), с показателями биохимического контроля через 5 и 10 лет 75 и 46% в группе комбинированной терапии по сравнению с 61 и 39% в группе монотерапии ДЛТ. Однако в группе ДЛТ наблюдался необычно высокий показатель ранних рецидивов даже через два года, возможно из-за применения более низкой дозы, чем рекомендуется по современным стандартам [486]. 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 [487].

Больным РПЖ низкого и промежуточного риска можно проводить фракционированную высокодозную брахитерапию в качестве монотерапии, однако следует информировать их о том, что опубликованы результаты небольшого количества исследований из высокоспециализированных центров [488, 489]. Показатели ВСБР составляют более 90%, с показателями токсичности со стороны МПС 3+ степени < 5% и отсутствием или очень низкими показателями гастроинтестинальной токсичности 3+ степени [488, 489].

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 функции мочеиспускания. В исследовании EORTC 22991 примерно у 50% пациентов описаны ближайшие осложнения со стороны мочеполовой системы 1-й степени, у 20% – 2-й степени и 2% – 3-й степени. В том же исследовании примерно у 30% пациентов развились ближайшие осложнения со стороны ЖКТ 1-й степени, у 10% – 2-й степени и < 1% – 3-й степени. Основные осложнения включали дизурию, учащенное мочеиспускание, задержку мочи, гематурию, диарею, ректальное кровотечение и проктит [425]. Кроме того, часто встречаются общие побочные эффекты, например усталость. Следует отметить, что частота ближайших осложнений выше, чем отдаленных (см. раздел 8.2.2.1), свидетельствуя о том, что большинство ранних осложнений купируются. В рандомизированном исследовании, посвященном сравнению стандартной дозы ДЛТ и ДЛТ в комбинации с низкодозной брахитерапией, в комби-

нированной группе была ниже частота острого проктита, хотя показатели других осложнений была сопоставимы [490]. В рандомизированных исследованиях не описаны ранние осложнения высокодозной брахитерапии, но в ретроспективных публикациях подтверждено снижение частоты осложнений со стороны мочеполовой системы по сравнению с ДЛТ и осложнений 3-й степени < 10%, несмотря на более высокие показатели острой задержки мочеиспускания [491]. Аналогичные данные получены для ДЛТ в режиме гипофракционирования. Например, в объединенном анализе пациентов (n = 864), которым проводилась стереотаксическая ЛТ с крайним гипофракционированием, через 3 месяца отмечалось снижение показателей домена мочеиспускания и функции кишечника, но они возвращались к исходному уровню или выше через 6 месяцев [492].

6.1.4. Гормональная терапия

6.1.4.1. Введение

6.1.4.1.1. Различные виды гормональной терапии

ГТ можно вызвать подавлением секреции андрогенов яичками или ингибированием действия циркулирующих андрогенов на уровне их рецепторов, используя конкурентные ингибиторы, известные как антиандрогены. Кроме того, эти два метода андрогенной депривации можно комбинировать для достижения так называемой максимальной (или полной) андрогенной блокады (МАБ) [493].

6.1.4.1.1.1. Терапия, направленная на снижение уровня тестостерона (кастрация)

6.1.4.1.1.1.1. Кастрационный уровень

Хирургическая кастрация до сих пор считается золотым стандартом ГТ, в сравнении с которой оценивается эффективность всех остальных методов. Она приводит к достоверному снижению уровня тестостерона и вызывает гипогонадизм, известный как 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 [494]. В связи с этим более точный уровень определяется < 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 [495–497]. При этом кастрационный порог, рассматриваемый регуляторными органами и используемый в клинических исследованиях по ГТ при РПЖ, по-прежнему остается < 50 нг/дл (1,7 ммоль/л).

6.1.4.1.1.1.2. Двусторонняя орхидэктомия

Двусторонняя орхидэктомия, тотальная или субкапсулярная, – простая и экономически доступная хирургическая операция, которая проводится под местной анестезией и практически не имеет осложнений. Это наиболее быстрый (< 12 часов) способ достичь кастрационного уровня тестостерона. Орхидэктомия необратима и не позволяет проводить интермиттирующее лечение [498].

6.1.4.1.1.2. Эстрогены

Терапия эстрогенами приводит к снижению уровня тестостерона, но она не связана со снижением минеральной плотности костной ткани (МПКТ) [499]. В ранних исследованиях изучали пероральный прием диэтилстилбестрола (ДЭС) в различных дозах. Вследствие тяжелых побочных эффектов, особенно тромбоэмболических осложнений, даже при более низких дозах [500–502] 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 рилизинг-гормона лютеинизирующего гормона (ЛГРГ) длительного действия стали основной формой ГТ. Данные препараты представляют собой синтетические аналоги ЛГРГ, в основном вводимые как депо-инъекции один раз в 1, 2, 3, 6 месяцев или в год. После первого введения они стимулируют ЛГРГ-рецепторы, вызывая транзиторное повышение выброса ЛГ и ФСГ. Это в свою очередь вызывает повышение синтеза тестостерона («волны» тестостерона или эффект «вспышки»), которое начинается через 2–3 дня после первой инъекции и продолжается в течение примерно одной недели. Эффект «вспышки» может привести к потенциально пагубному воздействию, которое проявляется повышением 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 [503]. Риск развития клинических «вспышек» повышен у пациентов с симп-

томатическими метастазами в кости 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» [504].

Постоянное действие аналогов ЛГРГ постепенно приводит к снижению регуляции ЛГРГ-рецепторов, подавлению секреции ЛГ и ФСГ и синтеза тестостерона, поэтому его уровень снижается до кастрационного обычно в течение 2–4 недель [505]. Хотя не проводилось прямого сравнения различных аналогов ЛГРГ, они считаются одинаково эффективными [506] и сопоставимыми по эффективности с орхидэктомией [507].

Различные препараты обладают практическими отличиями, которые необходимо учитывать в клинической практике, включая температуру хранения, готовность препарата для введения или необходимость его разведения, подкожный или внутримышечный путь введения.

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». Однако практическим ограничением использования этих препаратов считается отсутствие депо-форм длительного действия, и в настоящее время доступны только препараты для ежемесячного введения.

Дегареликс – антагонист ЛГРГ, который вводится п/к один раз в месяц. Стандартная доза дегареликса составляет 240 мг в первый месяц, с последующим введением по 80 мг ежемесячно. В группе дегареликса более чем у 95% пациентов был достигнут кастрационный уровень тестостерона на третий день терапии [508]. Опубликованы результаты длительного наблюдения, которые свидетельствуют о более высокой ВБП по сравнению с лейпрорелином (при введении один раз в месяц) [509]. В систематическом обзоре не показано больших различий между аналогами ЛГРГ и дегареликсом, и авторы отмечают недостаточное количество данных по наблюдению более 12 месяцев, а также отсутствие результатов по выживаемости [510]. В целом 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 сохраняется на нормальном или даже немного повышенном уровне. 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. В рандомизированном исследовании [511] показана более низкая общая выживаемость в группе ЦПА по сравнению с аналогами 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 [512]. Хотя проводились другие исследования монотерапии ЦПА, методологические недостатки не позволяют сделать убедительные выводы.

6.1.4.1.1.5.2. Нестероидные антиандрогены

В связи с более высоким качеством жизни по сравнению с кастрацией растет использование нестероидных антиандрогенов в режиме монотерапии. Они не подавляют секрецию тестостерона, поэтому при терапии антиандрогенами сохраняется либидо, общее физическое самочувствие и МПКТ [513]. Описаны различия в нефармакологических побочных эффектах, при этом у бикалутамида более благоприятный профиль безопасности и переносимости, чем у флутамида и нилутамида [514]. 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 исследования по сравнению монотерапии нилутамидом с кастрацией, и он 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 [513, 515].

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 рецептора андрогенов (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 [516]. 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 гормон-чувствительном КР РПЖ в комбинации с ГТ. Апалутамид одобрен Европейским медицинским агентством (EMA) для лечения пациентов с неметастатическим КР РПЖ и высоким риском развития метастазов [517].

6.1.4.1.1.6.1. Абиратерона ацетат

Абиратерона ацетат – это ингибитор фермента CYP17 (одновременное ингибирование 17-гидролазы и 17-2-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 анитандроген с более высокой аффинностью к рецептору андрогенов 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 антиандрогеном, близким по структуре к энзалутамиду, с аналогичным механизмом действия. В отличие от энзалутамида апалутамид не пересекает гематоэнцефалический барьер.

6.1.5. Экспериментальные методы лечения

6.1.5.1. Введение

Наряду с РПЭ, ДЛТ и/или брахитерапией также развиваются альтернативные методы лечения клинически локализованного РПЖ [518–521]. В этом разделе мы будем рассматривать методы абляции всей железы и фокальную терапию, с подробным описанием высокоинтенсивного сфокусированного ультразвука (HIFU), криоабляции и фокальной фотодинамической терапии. По этим методам получено достаточно данных, чтобы сформировать основу для рекомендаций по лечению РПЖ. Другие методы лечения, такие как радиочастотная абляция и электропорация (среди прочих), находятся еще в ранней фазе оценки [522]. Кроме того, относительно новым подходом является фокальная аблативная терапия [522, 523], при которой проводится прицельная абляция в органосохраняющем режиме. Данные методы разрабатывались для малоинвазивного лечения с целью обеспечения сопоставимой онкологической эффективности, снижения частоты осложнений и улучшения функциональных результатов.

6.1.5.2. Криоабляция предстательной железы

Метод основан на замораживании, которое вызывает клеточную смерть за счет дегидратации, приводящей к денатурации белков, прямого разрыва клеточных мембран кристаллами льда и сосудистого стаза и образования микротромбов, что приводит к нарушению микроциркуляции с развитием ишемии и апоптоза [518–521]. Для замораживания ПЖ в нее устанавливают 12–15 криозондов размером 17G под ТРУЗИ-контролем, вводят термосенсоры в область наружного сфинктера и шейки мочевого пузыря и уретральный нагреватель. Под ТРУЗИ-контролем проводят два цикла замораживания-оттаивания, за счет чего температура в середине ПЖ и на уровне СНП снижается до -40 °С. В настоящее время преимущественно используются аппараты для криохирургии 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 эректильную дисфункцию (18%), недержание мочи (2–20%), отхождение слущенной ткани (0–38%), ректальную боль или кровотечение (3%) и образование ректоуретральных свищей (0–6%) [524]. 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 [524].

6.1.5.3. HIFU-терапия

HIFU-терапия представляет собой сфокусированные ультразвуковые волны, испускаемые преобразователем, которые вызывают повреждение ткани за счет механического и термического эффекта, а также эффекта кавитации [525]. Цель HIFU-терапии – повысить температуру ткани опухоли выше 65 °С, чтобы произошло ее разрушение посредством достижения коагуляционного некроза. HIFU-терапия проводится под общей или спинальной анестезией в латеральном положении или положении на спине. HIFU-терапия ранее широко применялась для воздействия на всю ПЖ. Основные осложнения включают острую задержку мочеиспускания (10%), эректильную дисфункцию (23%), стриктуры уретры (8%), ректальную боль или кровотечение (11%), образование ректоуретральных свищей (0–5%) и недержание мочи (10%) [524]. К недостаткам метода относится сложность достижения полной абляции ПЖ, особенно при размере более 40 см3, и наведения на раки, локализованные в передней зоне ПЖ. Аналогично криотерапии отсутствие проспективных сравнительных отдаленных онкологических результатов не позволяет рекомендовать HIFU-терапию в качестве приемлемой альтернативы радикальным методам лечения [524].

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. Она оказала влияние на выявление РПЖ меньшего размера на ранних стадиях, когда рак занимает всего 5–10% объема ПЖ, чаще всего с одиночным очагом или односторонним поражением [526–528]. Большинство современных методов фокальной терапии основано на технологиях абляции ткани – криотерапии, HIFU- или фотодинамической терапии, электропорации, фокальной ЛТ (брахитерапии), технологии киберножа (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 [529–531].

В систематическом обзоре и сетевом метаанализе [524] 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 криоабляции,

три – по фокальной HIFU-терапии, 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-терапии и РПЭ или ДЛТ в литературе отсутствуют сопоставимые данные по онкологическим и функциональным показателям (удержанию мочи и эректильной функции) через год наблюдения и более. Совсем недавно Valerio и соавт. [523] 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-терапия, 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 вследствие 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.

В другом рандомизированном исследовании сравнивали фокальную терапию (сосудистая таргетная фотодинамическая терапия с препаратом паделопорфин) и активное наблюдение у пациентов с РПЖ низкого риска [532]. 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, отрицательный результат биопсии через два года получен у большей пропорции больных в группе фотодинамической терапии, чем в группе активного наблюдения (скорректированное ОР 3,67, 95% ДИ 2,53–5,33). 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). Недавно опубликованы результаты проспективного неконтролируемого исследования с одной группой по фокальной HIFU-терапии у пациентов с локализованным РПЖ промежуточного риска [533]. Учитывая отсутствие убедительных сравнительных средне- и долгосрочных онкологических показателей для фокальной терапии и радикальных методов (РПЭ или ДЛТ), фокальная терапия остается экспериментальным методом лечения; необходимо провести хорошо спланированные проспективные исследования с описанием стандартизированных показателей [534], прежде чем можно будет дать рекомендации по применению фокальной терапии в рутинной клинической практике [522, 533, 534].

6.1.5.5. Общие рекомендации по активному лечению

Рекомендации	**СР**
Информируйте пациентов, что ни один из методов лечения не превосходит активное наблюдение в отношении выживаемости	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	Сильная
Если показана ТЛД, проводите расширенную ТЛД	Сильная
Нервосберегающая РЭ не показана при риске экстракапсулярного прорастания (на основании стадии cT, группы ISUP, номограмм, мпМРТ)	Сильная
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-терапию следует предлагать только в рамках клинических исследований	Сильная
Фокальную терапию РПЖ следует предлагать только в рамках клинических исследований	Сильная

6.1.6. Обсуждение вариантов лечения

Тактику лечения следует определять после 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. Наиболее часто используемые критерии отбора для активного наблюдения включают группу ISUP 1, наличие < 2–3 положительных биоптатов с протяженностью рака < 50% в каждом из них, клиническую стадию T1c или T2a, уровень ПСА < 10 нг/мл и плотность ПСА < 0,15 нг/мл/см3 [354, 535]. Последний показатель остается противоречивым [535, 536]. На согласительной конференции предложено исключать пациентов при наличии одного из следующих критериев: преимущественно внутрипротоковая карцинома (включая чистую внутрипротоковую карциному), саркоматоидная карцинома, мелкоклеточная карцинома, экстрапростатическое прорастание или лимфососудистая инвазия на биопсии [537] и периневральная инвазия [538]. Канадская согласительная группа установила, что активное наблюдение является методом выбора при РПЖ низкого риска, без стратификации по результатам биопсии, хотя она настоятельно рекомендует тщательно наблюдать пациентов в возрасте < 55 лет на предмет РПЖ большого объема группы ISUP 1 [539]. Аналогичной позиции придерживается ASCO [540]. В настоящее время по-прежнему считается обязательной повторная биопсия в течение 6–12 месяцев для исключения ошибок в заборе [535, 539], даже если в будущем ее можно будет заменить [541]. В систематическом обзоре и метаанализе [542] определено три клинико-морфологических параметра, которые статистически значимо связаны с изменением классификации РПЖ: плотность ПСА, ≥ 2 положительных биоптатов и афроамериканская раса. В заключение, отмечаются значительные различия по критериям отбора и включения пациентов в программы активного наблюдения [8].

6.2.1.1.2. Биомаркеры

Биомаркеры, включая PCA3 в моче, трансмембранную протеазу, serine 2-TMPRSS2-ERG fusion и изоформы ПСА, выглядят перспективными, поскольку геномику проводят на ткани ПЖ, полученной при биопсии [543–545]. Однако необходимо получить больше данных перед тем, как можно будет рекомендовать эти маркеры в стандартной клинической практике [153].

6.2.1.1.3. Роль методов визуализации при выборе тактики лечения

6.2.1.1.3.1. мпМРТ у пациентов, включенных в протокол активного наблюдения по результатам систематической биопсии

Согласно результатам недавно проведенного метаанализа, пропорция пациентов, включенных в протокол активного наблюдения по результатам систематической биопсии, у которых была повышена стадия после контрольной систематической и прицельной МРТ/УЗИ fusion-биопсии, составляет 27% [546]. Прицельная биопсия позволила повысить стадию в 17% случаев (95% ДИ 10–26%), а систематическая биопсия под контролем ТРУЗИ – в 20% случаев (95% ДИ 16–25%). У 10% больных стадия была повышена по результатам обоих методов. Таким образом, 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.

Примечательно, что в недавно опубликованном рандомизированном исследовании больных, которым проводилось активное наблюдение и планировалась контрольная биопсия, не показано пользы от дополнительного выполнения прицельной биопсии (ASIST trial) [547]. Пациентов

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. РПЖ группы ISUP ≥ 2 был выявлен в 23% случаев (31/136) в группе систематической биопсии и 21% случаев (29/137) в группе комбинированной биопсии. При этом в центре, из которого включено 55% пациентов и который обладает самым большим опытом по мпМРТ и прицельной биопсии, РПЖ группы ISUP ≥ 2 был диагностирован в 20% (14/71) случаев в группе систематической биопсии и 33% случаев (24/71) в группе комбинированной биопсии (p = 0,09). В двух центрах с меньшим опытом показатели для систематической биопсии составили 29 и 26% и были неожиданно выше, чем для комбинированной биопсии (10 и 8% соответственно). Это подчеркивает необходимость наличия опыта выполнения мпМРТ и прицельной биопсии при данных показаниях.

6.2.1.1.3.1.1. Снижение количества систематических биопсий у пациентов, которым проводится активное наблюдение, при отсутствии очагов на МРТ

При активном наблюдении следует акцентировать внимание не только на изменении группы риска, но и на ограничении количества биопсий, поскольку отказ от биопсии при отсутствии очагов на МРТ является привлекательной стратегией. В указанном выше систематическом обзоре [546] у 30% пациентов, подходящих для активного наблюдения, не было изменений на мпМРТ, что свидетельствует о возможности снизить количество биопсий. Тем не менее у 12% пациентов с отрицательным результатом мпМРТ по результатам систематической биопсии было повышение группа риска от низкого до промежуточного и высокого. По данным другого обзора, частота повышения группы ISUP при отрицательном результате мпМРТ после РПЭ составляет 27%, свидетельствуя о том, что одних методов визуализации недостаточно для мониторинга пациентов, которым проводится активное наблюдение [548]. Необходимо с осторожностью экстраполировать эти данные ко всем пациентам в протоколах активного наблюдения, поскольку у больных, которым проводится РПЭ, выше вероятность наличия опухоли большого объема по сравнению со средними показателями.

В некоторых случаях при отсутствии изменений на МРТ можно отказаться от выполнения биопсии под контролем ТРУЗИ, взвешивая риски и пользу. В других случаях такой подход неприемлем, что требует соблюдения стратегии, основанной на объективной оценке всех значимых факторов риска [549, 550].

6.2.1.1.3.1.2. Многофакторное прогнозирование риска при контрольной биопсии

Повышение группы ISUP происходит почти в 3 раза чаще при наличии изменений на мпМРТ по сравнению с их отсутствием (ОР 2,77, 95% ДИ 1,76–4,38) [546]. По этой причине положительный результат мпМРТ может стать прогностическим фактором изменения группы ISUP при выполнении контрольной биопсии. При этом 11% пациентов с наличием изменений на мпМРТ группа ISUP изменяется после проведения систематической биопсии, вероятнее всего вследствие неоднородной структуры опухоли. Кроме того, показатель шкалы PI-RADS ≥ 4 баллов и размер очага > 10 мм сильно коррелируют с выходом пациента из протокола активного наблюдения [551]. Это поддерживает стратегию, основанную на объективной оценке всех значимых факторов риска, с целью не пропустить выявление всех РПЖ высокой степени злокачественности [549, 550, 552]. При отсутствии изменений на МРТ в сочетании со стабильными показателями других прогностических факторов (низкая кинетика ПСА, низкая плотность ПСА) можно отказаться от контрольной систематической биопсии под контролем ТРУЗИ, по крайней мере после информированной беседы. У мужчин с очагами по шкале PI-RADS 3 балла частота изменения группы ISUP при контрольной биопсии является достаточно высокой и составляет 17% (от 9 до 31%) [553]. ВБП при отрицательном результате мпМРТ, включая показатель шкалы PI-RADS 1–3 балла, составила 99, 90 и 86% через 1, 2 и 3 года соответственно [554], подчеркивая необходимость выполнения прицельной биопсии при очагах 3 балла.

6.2.1.1.3.2. Контрольная мпМРТ у пациентов, включенных в протокол активного наблюдения по результатам мпМРТ, систематической и прицельной биопсии

Ряд авторов представили данные по последовательному выполнению МРТ, рассматривая увеличение балла или размера образования на мпМРТ в качестве признака прогрессирования. В когортах наблюдения, суммированных в обзоре [550], общая частота повышения группы ISUP с 1 до ≥ 2 после комбинированной биопсии составила 30% (81/269). Изменение группы ISUP наблюдалось у 39% с увеличением очагов на МРТ и 21% пациентов со стабильными изменениями или их регрессией.

Еще меньше данных опубликовано по комбинированной оценке динамики 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 [555]. Повторная биопсия по протоколу при отсутствии изменений мпМРТ или уровня ПСА позволила выявить прогрессирование у 6 пациентов из 87 (6,9%). При взятии биоптатов из подозрительных на мпМРТ очагов у пациентов, входящих в протокол активного наблюдения, группа ISUP повышается чаще, чем при проведении систематической биопсии [556].

В литературе представлены крайне ограниченные данные по пациентам, у которых при повторной мпМРТ по-прежнему отсутствуют изменения. В небольшом исследовании, включавшем 75 пациентов в PRIAS, мпМРТ выполнялась исходно, и у 46 больных (61%) результат был отрицательным (показатель 1–2 балла). Из них 12 пациентам (26%) по результатам систематической биопсии через 12 месяцев была изменена группа ISUP [557]. При этом из 29 пациентов (39%) с наличием очагов на исходной мпМРТ группа ISUP через 12 месяцев была изменена у 21 больного (72%).

Несмотря на то что мпМРТ эффективна для первичного отбора пациентов для активного наблюдения, метод не может рассматриваться в качестве основного при динамическом наблюдении [558].

6.2.1.1.3.3. Рекомендации по методам визуализации у пациентов, которым проводится активное наблюдение

Рекомендации для пациентов, которым проводится активное наблюдение	**УД**	**СР**
Перед контрольной биопсией необходимо проводить мпМРТ, если ее не проводили перед первичной биопсией.	1a	Сильная
При контрольной биопсии необходимо проводить систематическую и прицельную биопсию (очаги ≥ 3 баллов по шкале PI-RADS).	2a	Сильная

6.2.1.1.4. Наблюдение

Тактика активного наблюдения включает ПРИ (не реже чем раз в год), повторное измерение уровня ПСА (как минимум один раз каждые 6 месяцев) и повторные биопсии (с минимальным интервалом 3–5 лет). На основании результатов двух небольших одноцентровых исследований [559, 560], не у всех пациентов с прогрессированием/изменением группы ISUP на биопсии определяются рентгенологические признаки прогрессирования, и наоборот. По этой причине нельзя использовать результаты мпМРТ в качестве единственного показания к повторной биопсии при наблюдении, хотя в настоящее время предпринимаются попытки определить и стандартизировать рентгенологические признаки прогрессирования у больных, входящих в протокол активного наблюдения [558].

В настоящее время изучается прогнозирование риска во время активного наблюдения для снижения числа ненужных биопсий и неправильной классификации пациентов [539]. В когорте активного наблюдения, включавшей 259 пациентов с РПЖ группы ISUP 1 и 2, выявленным на прицельной и систематической биопсии, независимые прогностические факторы повышения степени злокачественности через 3 года включали группу ISUP 2, плотность ПСА ≥ 0,15 нг/мл/см^3 и очаги 5 баллов на МРТ [561]. Таким образом, необходимо изучать роль мпМРТ в прогнозировании риска.

6.2.1.1.5. Переход к активному лечению

Переход к активному лечению должен происходить при изменении результатов биопсии (группы ISUP, числа положительных биоптатов, протяженности опухоли в биоптате) или повышении стадии Т. Эти критерии использовали во всех опубликованных когортах. Изменение уровня ПСА (особенно время удвоения ПСА < 3 лет) является менее важным показателем для изменения тактики, учитывая его слабую связь с прогрессированием [562, 563]. Кроме того, активное лечение может проводиться по желанию пациента, что наблюдается примерно в 10% случаев [564]. В недавно опубликованном систематическом обзоре по протоколам активного наблюдения показано отсутствие консенсуса по критериям изменения классификации РПЖ.

Учитывая значительные различия и неточности критериев и пороговых показателей для отбора пациентов, методов визуализации, повторных биопсий, частоты и времени наблюдения, изменения классификации и первичных оцениваемых критериев в протоколах активного наблюдения, необходимо достичь официального консенсуса относительно основных доменов, чтобы стандартизировать практику для проспективных программ и исследований, в которых активное наблюдение будут сравнивать с методами активного лечения. В настоящее время предпринимаются попытки для восполнения данного пробела в знаниях, имеющего важное значение [565].

6.2.1.2. Активное лечение

Пациентам с РПЖ, не подходящим под критерии или отказывающимся от активного наблюдения, или больным с прогрессированием РПЖ во время наблюдения показано активное лечение.

6.2.1.2.1. Радикальная простатэктомия

В исследовании ProtecT, в котором у 60% пациентов был локализованный РПЖ низкого риска, при длительности наблюдения 10 лет показано преимущество в выживаемости без метастазов и без прогрессирования, при сопоставимых показателях канцероспецифической и общей выживаемости в группе РПЖ и активного наблюдения [353]. В исследовании SPGG-4 [363] через 18 лет после РПЭ обнаружено статистически значимое снижение смертности по любой причине заболевания и частоты отдаленных метастазов при РПЖ низкого риска. При этом не наблюдалось снижения канцероспецифической смертности. В исследовании PIVOT в заранее запланированном анализе подгрупп мужчин с РПЖ низкого риска показано, что РПЭ не снижает 10-летнюю смертность по всем причинам заболевания или смертность от РПЖ [370].

Решение о выполнении РПЭ при РПЖ низкого риска необходимо принимать с учетом вероятности клинического прогрессирования, относительного риска операции и возможного преимущества в выживаемости [566]. При определении тактики всегда необходимо учитывать индивидуальные предпочтения пациентов. Пациентам с локализованным РПЖ низкого риска не обязательно выполнять расширенную ТЛД, поскольку установленный риск поражения опухолью ЛУ не превышает 5% [567].

6.2.1.2.2. Стратегия проведения лучевой терапии

В исследовании ProtecT также подтверждено, что ЛТ в комбинации с 6 месяцами ГТ не повышает ни канцероспецифическую, ни общую выживаемость у пациентов с РПЖ, выявленным при скрининге ПСА, но увеличивает ВБП, как и РПЭ [353]. Аналогично РПЭ решение проводить ЛТ зависит от риска клинического прогрессирования, осложнений и потенциального преимущества в выживаемости [566]. При принятии информированного решения следует всегда учитывать индивидуальные предпочтения пациентов. При выполнении ЛТ в этой группе показана ЛТМИ с эскалацией дозы (74–80 Гр) без ГТ или умеренное гипофракционирование (см. раздел 6.1.3.1.3). Низкодозная брахитерапия является приемлемой альтернативой, если пациенты соответствуют требуемым критериям (см. раздел 6.1.3.3.1).

6.2.1.3. Другие методы лечения

Все другие методы лечения следует рассматривать в качестве экспериментальных. Ни воздействие на всю ПЖ, ни фокальная терапия не являются стандартом лечения (см. раздел 6.1.5). В идеале их можно проводить только в рамках клинических исследований.

6.2.1.4. Рекомендации по лечению рака предстательной железы низкого риска

Рекомендации	**СР**
Выжидательная тактика	
Показана пациентам без клинических симптомов с ожидаемой продолжительностью жизни < 10 лет (вследствие сопутствующих заболеваний)	Сильная
Тактика активного наблюдения	
Активное наблюдение показано пациентам с РПЖ низкого риска, которые подходят для радикального лечения	Сильная
Перед контрольной биопсией необходимо проводить мпМРТ, если ее не проводили перед первичной биопсией	Сильная
Контрольная биопсия должна включать систематическую и прицельную биопсию	Сильная
Наблюдение должно включать ПРИ, определение уровня ПСА и повторную биопсию.	Сильная
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-терапию и др.), в том числе фокальную терапию, можно проводить только в рамках клинических исследований	Сильная

6.2.2. Локализованный рак предстательной железы промежуточного риска

При отсутствии радикального лечения показатели 10- и 15-летней смертности от РПЖ составляют 13 и 19,6% соответственно [568].

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 [353]. К настоящему времени не опубликованы данные со стратификацией по группе риска. По мнению Канадской согласительной группы, активное наблюдение допустимо проводить при РПЖ небольшого объема группы ISUP 1 (< 10% паттерна Глисона 4). Эти рекомендации также опубликованы Американским обществом клинической онкологии (ASCO) [540]. При этом последние данные свидетельствуют о том, 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 [539, 569, 570]. Включение мпМРТ и систематической повторной биопсии (в будущем прицельной) позволит улучшить точность стадирования. Тем не менее к настоящему времени не получено убедительных данных по безопасности активного наблюдения при РПЖ промежуточного риска, вследствие чего 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% [567]. При РПЖ промежуточного риска рекомендуется проводить расширенную ТЛД, если риск стадии pN+ превышает 5% [567]. 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) [571–573]. 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 с РПЖ промежу-

точного риска, хотя их следует информировать, что результаты получены только в небольших исследованиях, проведенных в экспертных центрах. Показатели ВСБР составляют более 90%, с частотой поздних осложнений со стороны органов мочеполовой системы 3+ степени < 5% и отсутствием или очень низкой частотой осложнений со стороны ЖКТ 3+ степени [488, 574]. 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)

Все другие методы лечения следует рассматривать в качестве экспериментальных. Недавно опубликованы результаты проспективного исследования по фокальной HIFU-терапии у пациентов с локализованным РПЖ промежуточного риска [533], но результаты получены в неконтролируемых сериях наблюдений без контрольной группы. Ни воздействие на всю ПЖ, ни фокальная терапия не являются стандартом лечения (см. раздел 6.1.5). В идеале их можно проводить только в рамках клинических исследований [575].

6.2.2.5. Рекомендации по лечению рака предстательной железы промежуточного 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 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 лечения	
Другие варианты лечения (криоаблацию и HIFU-терапию), в том числе фокальную терапию, можно проводить только в рамках клинических исследований	Сильная
ГТ в режиме монотерапии не показана пациентам без клинических проявлений с РПЖ промежуточного риска и противопоказаниями к местному лечению	Сильная

6.2.3. Лечение локализованного рака предстательной железы высокого риска

Пациенты с РПЖ высокого риска имеют повышенный 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 [576]. При отсутствии радикального лечения показатели 10- и 15-летней смертности от РПЖ высокого риска составляют 28,8 и 35,5% соответственно [568]. Не достигнуто консенсуса по оптимальному лечению пациентов с РПЖ высокого риска.

6.2.3.1. Радикальная простатэктомия

При условии, что опухоль не фиксирована к стенке таза или нет инвазии в сфинктер уретры, РПЭ представляет собой целесообразный метод лечения отобранных пациентов с опухолями небольшого размера. Пациентам с РПЖ высокого риска во всех случаях необходимо выполнять расширенную ТЛД, так как установленный риск поражения ЛУ составляет 15–40% [567]. 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 [577]. 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% [324, 374, 578, 579].

6.2.3.1.2. Уровень ПСА > 20 нг/мл

Согласно результатам исследований пациентов с уровнем ПСА > 20 нг/мл, которым проводилась РПЭ в качестве первого этапа мультимодального лечения, 15-летние показатели канцероспецифической выживаемости составляют более 70% [324, 374, 381, 580–582].

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 после РПЭ выявлено поражение ЛУ (pN1), составляют 45 и 42% [583–589]. Однако эта группа пациентов очень неоднородна, и необходимо проводить индивидуализированное лечение на основании факторов риска (см. раздел 6.2.4.5).

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 показывает необходимость проведения комбинированного лечения, состоящего из ЛТМИ или VMAT с эскалацией дозы (включая облучение тазовых ЛУ) 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 в ряде исследований показано, что комбинация ДЛТ с коротким курсом ГТ не оказывает влияния на общую выживаемость при локализованном РПЖ высокого риска [455, 456, 458], поэтому в настоящее время в этой группе рекомендуется длительная ГТ.

6.2.3.2.2. Облучение тазовых лимфоузлов при клинической стадии cN0

В литературе отсутствуют данные 1-го уровня доказательности 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) [590–592]. В исследовании RTOG 94-13 [458] не показано различий в ВБП у пациентов, которым проводилось облучение всего таза или только ПЖ, но в анализе подгрупп выявлено взаимодействие ЛТ всего таза и длительности 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. Вследствие отсутствия данных 1-го уровня доказательности 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 [593]. 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 у пациентов с РПЖ промежуточного или высокого риска в течение 12 месяцев [594]. В группе комбинированной терапии отмечалось повышение 5- и 7-летней 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%) [595]. 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 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
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 данных 1-го уровня доказательности нельзя определить стандартное лечение. Наилучшие результаты получены при комбинации местного и системного лечения, при условии желания пациента и отсутствия противопоказаний к обоим вариантам терапии. В литературе сохраняются противоречия по оптимальному виду местного лечения. 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 [577, 596, 597]. 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) [598]. По данным ретроспективных исследований, 15-летняя канцероспецифическая выживаемость превышает 60%, а 10-летняя общая выживаемость – 75% [574, 577, 596, 597, 599–602]. В когортных исследованиях показатели 10-летней канцероспецифической выживаемости при стадии cT3b-T4 составили более 87%, а общей выживаемости – 65% [603–605]. Показания для выполнения РПЭ при всех вышеописанных стадиях подразумевают отсутствие клинически определяемого поражения ЛУ (cN0). В случае выявления увеличенных ЛУ во время РПЭ (при предоперационной стадии cN0) не следует останавливать РПЭ, поскольку она обеспечивает преимущество в выживаемости. Исследование замороженных срезов в таких случаях не показано [401]. В литературе представлены ограниченные данные по РПЭ у пациентов с опухолевым поражением ЛУ (стадия N+). В недавно проведенном исследовании Hsu и соавт. сравнивали результаты лечения 50 пациентов с РПЖ стадии cN+ с 252 больными со стадией pN1, у которых до операции установлена стадия cN0. Стадия cN+ не является статистически значимым прогностическим фактором канцероспецифической смертности [606]. 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 табл. 6.1.9 и 6.1.10). При РПЖ стадии cN+ или pN+ ЛТ в режиме монотерапии имеет низкую эффективность [460], вследствие чего показана ЛТ в комбинации с длительной ГТ. В анализе подгрупп рандомизированного исследования III фазы

RTOG 85-31 показано, что при среднем периоде наблюдения 6,5 года у 95 из 173 пациентов с РПЖ стадии pN1 ДЛТ в комбинации с ранней ГТ дает преимущество в 5- и 9-летних показателях ВБП (уровень ПСА < 1,5 нг/мл), которые составили 54 и 10% соответственно по сравнению с 33 и 4% у пациентов, которым проводили ДЛТ в режиме монотерапии, с назначением ГТ при развитии рецидива (p < 0,0001). По данным многофакторного анализа, эта комбинация также оказывает статистически значимое влияние на общую выживаемость [454]. Данные результаты подтверждены в контрольной группе исследования STAMPEDE (ОР 0,48; 95% ДИ 0,29–0,79), хотя оно не было рандомизированным [607].

6.2.4.3. Другие варианты первичного лечения, кроме радикальной простатэктомии и лучевой терапии

В настоящее время криоаблация, HIFU- и фокальная терапия не показаны для лечения местнораспространенного РПЖ.

Отсроченное лечение местнораспространенного РПЖ описано в исследовании EORTC 30891 [567]. Всего 985 пациентов с РПЖ стадии T0-4 N0-2 M0 рандомизировали в группу ранней ГТ и в 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 [567, 608] или при наличии симптомов. Медиана интервала от включения в исследование до начала отсроченного лечения составила 7 лет, и 25,6% пациентов умерли до возникновения необходимости лечения РПЖ.

6.2.4.4. 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) 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	
При местнораспространенном РПЖ стадии N0 показана ДЛТ в комбинации с длительным курсом ГТ	Сильная
Показана длительная ГТ в течение 2–3 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 показана пациентам, которые отказываются или которым нельзя провести местное лечение, вне зависимости от наличия симптомов, но при условии времени удвоения ПСА < 12 месяцев, уровня ПСА < 50 нг/мл или при низкодифференцированном РПЖ	Сильная

6.2.5. Адъювантная терапия после радикальной простатэктомии

6.2.5.1. Введение

Адъювантная терапия по определению 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 вследствие положительного края (наибольшее влияние), разрыва капсулы и/или инвазии в семенные пузырьки являются факторами риска рецидива, частота которого достигает 50% в течение 5 лет [609]. Вне зависимости от стадии число удаленных ЛУ [394, 610–616], объем опухоли в ЛУ и перфорация капсулы ЛУ являются прогностическими факторами раннего рецидива после РПЭ у пациентов со стадией pN+ [395]. Плотность ЛУ (определяется

как процент положительных ЛУ от общего числа проанализированных/удаленных ЛУ) более 20% связана с неблагоприятным прогнозом [617]. Наконец, важным прогностическим фактором рецидива является число пораженных ЛУ [611, 612, 618], с пороговым значением менее трех ЛУ при выполнении расширенной ТЛД [383, 611, 618]. Тем не менее 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 трех проспективных рандомизированных исследованиях оценивали роль ранней послеоперационной ДЛТ (табл. 6.2.5.1). Необходимо подчеркнуть, что неопределяемый уровень ПСА был критерием включения только в исследовании ARO 96-02, что представляет важное ограничение при интерпретации, поскольку при определяемом уровне ПСА ЛТ является спасительной, а не адъювантной [619]. 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 [619–621] после восстановления функции мочеиспускания;
- клиническое и биологическое наблюдение с последующим выполнением спасительной ЛТ, до того, как уровень ПСА превысит 0,5 нг/мл [622, 623] (см. раздел 6.3.5.1 по спасительной ДЛТ).

Таблица 6.2.5.1. Обзор трех рандомизированных исследований по адъювантной ЛТ после РПЭ*

Исследование	Число пациентов	Критерии включения	Рандомизация	Критерии биохимического рецидива, нг/мл)	Медиана наблюдения, мес.	ВСБР	Общая выживаемость
SWOG 8794, 2009 [619]	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 [620]	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 [621]	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)

** См. раздел 6.3.5 по отсроченной (спасительной) ДЛТ после РПЭ*

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 [624]. В систематическом обзоре показано возможное преимущество адъювантной ГТ в отношении ВБП, без влияния на общую выживаемость [400].

6.2.5.4.2. Адъювантная гормональная терапия при раке предстательной железы стадии pN1

Комбинация РПЭ и ранней адъювантной ГТ при РПЖ стадии pN+ позволяет достичь 10-летней канцероспецифической выживаемости 80%. В проспективном рандомизированном исследовании показано, что у пациентов со стадией pN+ после РПЭ ранняя ГТ статистически значимо улучшает общую и канцероспецифическую выживаемость [625, 626]. 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.

6.2.5.5. 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 лучевой терапии (ЛТ) на выживаемость при РПЖ стадии pN1 в большой степени зависит от характеристик опухоли. ЛТ 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 [627].

В исследовании 2596 пациентов со стадией pN1, получавших ГТ (n = 1663) или ГТ и ЛТ (n = 906), показано повышение общей выживаемости в группе комбинированной терапии (ОР = 1,5 по сравнению с ГТ в режиме монотерапии) [628]. В ретроспективном популяционном анализе базы SEER («Наблюдение, эпидемиология и результаты») показана статистически незначимая тенденция к улучшению общей, но не канцероспецифической выживаемости при добавлении ЛТ к РПЭ, хотя в этом исследовании не представлены данные по границам дополнительной ЛТ [629]. В настоящее время нельзя дать рекомендации по границам адъювантной ЛТ при РПЖ стадии pN1 (ложе ПЖ или весь таз), хотя по данным крупного ретроспективного исследования, в котором более 70% мужчин проводилось облучение всего таза, комбинированная ЛТ и ГТ превосходит ГТ в режиме монотерапии при РПЖ стадии pN1 [627]. К настоящему времени не получено данных по адъювантной ДЛТ без добавления ГТ.

6.2.5.6. Адъювантная химиотерапия

Исследование TAX3501, в котором сравнивали роль лейпролида (18 месяцев) ± доцетаксел (6 циклов) у пациентов с РПЖ высокого риска после РПЭ, было закрыто преждевременно в связи с плохим набором пациентов. В недавно проведенном рандомизированном исследовании III фазы, в котором сравнивали адъювантную химиотерапию доцетакселом и наблюдение после РПЭ, выполненной по поводу местнораспространенного РПЖ, показано отсутствие преимущества по онкологическим показателям [630]. Адъювантную химиотерапию (ХТ) после РПЭ следует проводить только в рамках клинических исследований [631].

6.2.5.7. Рекомендации по адъювантной терапии после радикальной простатэктомии

Рекомендации	**СР**
Адъювантная терапия показана только при уровне ПСА после операции < 0,1 нг/мл	Сильная
При стадии pN0 адъювантная ГТ не показана	Сильная
Пациентам с РПЖ стадии pT3 pN0 с высоким риском местного рецидива после РПЭ вследствие положительного края (наибольшее влияние) и/или инвазии в семенные пузырьки 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. При поражении ЛУ (pN+) показана адъювантная ГТ. 2. Адъювантная ГТ с дополнительной ЛТ. 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

6.2.5.8. 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 с низкой ожидаемой продолжительностью жизни	1b	Сильная
При выборе ВТ показано паллиативное лечение при появлении симптомов и прогрессировании РПЖ		Сильная
ВТ при местнораспространенном раке предстательной железы		
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	Сильная

6.2.6. Сохранение определяемого уровня ПСА после радикальной простатэктомии

6.2.6.1. Введение

У 5–20% пациентов сохраняется определяемый или стабильный уровень ПСА после РПЭ (в большинстве исследований критерием был уровень ПСА ≥ 0,1 нг/мл через 4–8 недель) [632, 633], 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. 6.3.1) показано, что сохранение определяемого уровня 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 сохранение уровня ПСА выше 0,03 нг/мл в течение 6 месяцев после РПЭ связано с повышением риска биохимического рецидива и летального исхода [634, 635]. В большинстве исследований указан порог ≥ 0,1 нг/мл, по которому опубликовано значительно больше результатов длительного наблюдения.

Прогностические факторы сохранения определяемого уровня ПСА включают высокий ИМТ, более высокий уровень ПСА и группу ISUP ≥ 3 [635]. В таких случаях показатели одно- и пятилетней ВСБР составляют 68 и 36% соответственно, по сравнению с 95 и 72% у больных, у которых достигнут неопределяемый уровень ПСА [634]. Показатели 10-летней общей выживаемости у пациентов с определяемым и неопределяемым уровнем ПСА после РПЭ составляют 63 и 80%. В подтверждение этим данным в исследовании Ploussard и соавт. биохимический рецидив развился примерно у 74% больных с сохранением определяемого уровня ПСА [632]. Spratt и соавт. подтвердили, что сохранение определяемого уровня ПСА после РПЭ представляет собой один из наиболее неблагоприятных прогностических факторов для онкологических показателей [636]. Из 150 пациентов с сохранением определяемого уровня ПСА в 95% случаев проводилась ЛТ до выявления метастазов. При многофакторном анализе показано, что сохранение определяемого уровня ПСА после РПЭ связано с 4-кратным повышением риска развития метастазов. Это подтверждено в исследовании Preisser и соавт., согласно которому сохранение определяемого уровня ПСА является прогностическим фактором повышения риска метастазов и смерти [637]. 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 определяемом и неопределяемом уровне ПСА соответственно. Медиана наблюдения пациентов с неопределяемым уровнем ПСА составила 61,8 месяца, а больных с сохранением определяемого уровня – 46,4 месяца. По данным многофакторного регрессионного анализа Кокса, сохранение определяемого уровня ПСА представляет собой независимый прогностический фактор 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 с сохранением определяемого уровня 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% [638].

Rogers и соавт. оценивали клинические показатели у 160 пациентов со стабильно определяемым уровнем ПСА после РПЭ [639]. 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 3 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 статистически значимо 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 с сохранением определяемого уровня ПСА после радикальной простатэктомии

Стандартные методы визуализации, включая остеосцинтиграфию и МРТ, имеют низкую чувствительность при уровне ПСА < 2 нг/мл. В то же время ПЭТ/КТ с PSMA 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 [318, 640–644], что позволяет планировать спасительную ЛТ [645]. На основании этих данных Schmidt-Hegemann и соавт. оценивали 129 пациентов с сохранением определяемого уровня ПСА (52%) или биохимическим рецидивом (48%) после РПЭ [646]. Примечательно, что у пациентов с сохранением определяемого уровня ПСА значительно чаще выявлялось поражение ЛУ на ПЭТ/КТ с PSMA, чем при биохимическом рецидиве. В настоящее время по-прежнему не определена оптимальная тактика лечения при выявлении метастазов на ПЭТ/КТ с PSMA.

6.2.6.4. Влияние послеоперационной лучевой и/или гормональной терапии у пациентов с сохранением определяемого уровня ПСА

Преимущество спасительной ЛТ у пациентов с сохранением определяемого уровня ПСА остается недоказанным ввиду отсутствия рандомизированных исследований, однако представляется, что ее эффективность будет ниже, чем при биохимическом рецидиве.

Wiegel и соавт. [633] показали, что после спасительной ЛТ на ложе ПЖ у пациентов с определяемым уровнем ПСА после РПЭ статистически значимо хуже онкологические показатели 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). В недавно опубликованных данных Preisser и соавт. [637] сравнивали онкологические результаты у пациентов с сохранением определяемого уровня ПСА, которым проводилась спасительная ЛТ или наблюдение. В подгруппе пациентов с определяемым уровнем ПСА после псевдорандомизации в отношении 1:1 между группой спасительной ЛТ и наблюдением 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. В 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). Данные показатели выживаемости у пациентов с сохранением определяемого уровня ПСА, которым проводится спасительная ЛТ, свидетельствуют о ее эффективности, хотя она ниже, чем у больных с биохимическим рецидивом.

Согласно результатам различных исследований [633, 647–651], очевидно, что неблагоприятный прогноз связан с уровнем ПСА до ЛТ, наличием группы ISUP ≥ 4 и стадией T3b. По данным Fossati и соавт., ЛТ эффективна только у пациентов с сохранением определяемого уровня ПСА и РПЖ группы ISUP ≤ 3 [652], хотя эти результаты противоречат исследованию Preisser и соавт. [637]. В настоящее время нельзя дать рекомендаций по лечению.

Добавление ГТ может улучшать выживаемость без прогрессирования [647]. Choo и соавт. изучали эффективность ГТ в течение 2 лет в дополнение к ранней ЛТ на ложе ПЖ у пациентов с морфологической стадией T3 (pT3) и/или положительным хирургическим краем после РПЭ [647]. У 39 из 78 пациентов сохранялся 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 группе послеоперационной ЛТ исследований EORTC и SWOG соответственно, в которые включали пациентов с неопределяемым уровнем ПСА после РПЭ [619, 620]. Больные с сохранением определяемого уровня ПСА составляли примерно 50 и 12% всей когорты в исследованиях EORTC и SWOG соответственно.

В проспективном рандомизированном исследовании ARO 96-02 ранняя спасительная ЛТ с дозой облучения 66 Гр проводилась 74 пациентам с сохранением определяемого уровня ПСА (20%) (группа C). Показатели 10-летней выживаемости без клинического рецидива составили 63% [633]. В исследовании GETUG-22 сравнивали ЛТ и ЛТ в комбинации с коротким курсом ГТ при сохранении определяемого уровня ПСА после РПЭ (0,2–2,0 нг/мл). Результаты свидетельствуют о хорошей переносимости комбинированного лечения. Онкологические показатели еще не опубликованы [653].

6.2.6.5. Заключение

Согласно доступным данным, у пациентов с сохранением определяемого уровня 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

Стратегия наблюдения не обсуждается в этой главе; она описана в главе 7.

6.3.1. Введение

У 27–53% всех пациентов, которым проводили ЛТ и РПЭ, развивается биохимический рецидив. Хотя повышение уровня ПСА, как правило, предшествует развитию метастазов и смерти от РПЖ, врачи должны 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 необходимо давать после консультации многопрофильной команды.

6.3.2. Определения клинически значимого биохимического рецидива

Уровень ПСА, который служит индикатором неэффективного лечения, отличается в зависимости от проведенного лечения. Важно отметить, что риск развития симптоматических метастазов у пациентов с биохимическим рецидивом зависит от метода лечения (РПЭ или ЛТ) и других параметров, включая уровень ПСА. По этой причине при сравнении различных методов лечения необходимо оценивать конечные точки, связанные с биохимическим рецидивом.

После РПЭ пороговый показатель ПСА, который позволяет наиболее точно прогнозировать развитие метастазов, составляет > 0,4 нг/мл и выше [654–656]. Однако при использовании ультрачувствительного анализа определение ПСА возможно при намного более низком уровне, что вызывает опасения у пациентов. После ЛТ с краткосрочной ГТ или без нее критерием биохимического рецидива, согласно согласительной конференции RTOG-Phoenix (с точностью > 80%), считается повышение уровня ПСА ≥ 2 нг/мл выше надира независимо от его уровня [657].

После HIFU-терапии или криоаблации уровень ПСА не имеет четкого достоверного порогового значения для прогнозирования клинического прогрессирования или выживаемости; по этой причине невозможно дать рекомендации по приемлемому порогу ПСА после альтернативных вариантов лечения [2].

6.3.3. Естественное течение биохимического рецидива

После выявления биохимического рецидива большое значение имеет дифференцирование местного и отдаленного рецидива. В недавно проведенном 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 [2]. 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) [658, 659]. После первичной ЛТ показатели общей выживаемости через 8–10 лет наблюдения примерно на 20% ниже, даже у пациентов с минимальными сопутствующими заболеваниями [660, 661]. Различия в размере эффекта биохимического рецидива также остаются высокими, и биохимический рецидив повышает риск летального исхода только в отдельных подгруппах больных.

Исходные клинические и морфологические факторы (стадия Т, уровень ПСА, индекс Глисона) и кинетика уровня ПСА (время удвоения и интервал до биохимического рецидива) позволя-

ют прогнозировать риск развития метастазов и канцероспецифическую смертность. Данный вопрос изучался в систематическом обзоре [2].

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 исследователей), 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.

По данным 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. Стратификация на группу «низкого риска ЕАУ» или группу «высокого риска» недавно валидирована в европейской когорте [662].

6.3.4. Роль методов визуализации при биохимическом рецидиве

Пациенты (и врачи) понимают, что стойкое повышение уровня ПСА свидетельствует о наличии опухолевых клеток. Очевидно, это поднимает вопрос о возможности с помощью методов визуализации определить локализацию(и) рецидива. Следует отметить, что 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 [613–663], методы визуализации (остеосцинтиграфия и КТ органов брюшной полости и малого таза) у бессимптомных пациентов имеют низкую диагностическую ценность [664]. У мужчин с биохимическим рецидивом после ЛТ вероятность положительного результата остеосцинтиграфии при уровне ПСА < 7 нг/мл составляет < 5% [665, 666].

Вероятность положительного результата КТ у пациентов с биохимическим рецидивом после РПЭ составляет всего 11–14% [665]. У 132 мужчин с биохимическим рецидивом после РПЭ средний уровень ПСА и скорость нарастания ПСА, коррелирующие с положительным результатом КТ, составили 27,4 и 1,8 нг/мл в месяц соответственно [667].

6.3.4.1.2. ПЭТ/КТ с холином и ацетатом

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 [668, 669].

ПЭТ/КТ с С-холином позволяет определять множественные метастазы в костях у пациентов, у которых на остеосцинтиграфии выявлен один очаг [670], и она дает положительный результат в 15% случаев биохимического рецидива после РПЭ и отрицательного результата остеосцинтиграфии [671]. Специфичность ПЭТ/КТ выше, чем у остеосцинтиграфии, и метод имеет более низкую частоту ложноположительных и неопределенных результатов [305]. 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 [311, 672, 673]. У пациентов с биохимическим рецидивом после РПЭ показатели выявления для ПЭТ/КТ составляют всего 5–24% при уровне ПСА < 1 нг/мл, но они повышают-

ся 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 [609–611].

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 снижается ниже оптимальных показателей [673]. Оптимальный порог уровня ПСА после РПЭ для проведения ПЭТ/КТ составляет 1–2 нг/мл [673].

6.3.4.1.3. ПЭТ с 18F-фторидом и ПЭТ/КТ

ПЭТ и ПЭТ/КТ с 18F-фторидом и обладают более высокой чувствительностью, чем остеосцинтиграфия, в выявлении костных метастазов [677]. Тем не менее 18F-фторид не относится к опухоль-специфичным препаратам и не позволяет оценить метастазы в мягких тканях [678].

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 [679]. В недавно проведенном 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]. Аналогично ПЭТ/КТ с холином чувствительность ПЭТ/КТ с флуцикловином зависит от уровня ПСА, с показателями менее 50% при уровне < 1 нг/мл.

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 PSMA

Метод обладает хорошим потенциалом у пациентов с биохимическим рецидивом, хотя большинство исследований имели ретроспективный характер. При уровне ПСА 0,2–0,5, 0,5–1,0, 1–2 и > 2 нг/мл показатели выявления составили 15–58, 25–73, 69–100 и 71–100% соответственно [318, 640–644]. ПЭТ/КТ с PSMA превосходит по чувствительности ПЭТ/КТ с холином, особенно при уровне ПСА < 1 нг/мл [641, 681]. По данным проспективного исследования, ПЭТ/КТ с PSMA позволила определить локализацию рецидива у 59 пациентов из 88 (67%) [682]. Более высокая скорость нарастания ПСА связана с более высокой чувствительностью ПЭТ/КТ [299, 318, 640].

В проспективном многоцентровом исследовании, включавшем 323 пациентов с биохимическим рецидивом, выполнение ПЭТ/КТ с PSMA привело к изменению тактики лечения в 62% случаев по сравнению со стандартными методами стадирования. Это связано со статистически значимым снижением числа пациентов, у которых локализация рецидива остается неизвестной (77 и 19%, $p < 0,001$), и статистически значимым увеличением числа пациентов с отдаленными метастазами (11 и 57%) [317]. В недавно проведенном проспективном исследовании в подгруппе 119 пациентов с биохимическим рецидивом и низким уровнем ПСА (< 0,5 нг/мл) тактика лечения изменилась в 30,2% случаев [683]; данные по влиянию на итоговые показатели отсутствуют.

В одноцентровом исследовании ретроспективно оценивали 164 пациента с повышением уровня ПСА < 0,5 нг/мл после РПЭ, которым проводилась ПЭТ/КТ с PSMA. 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) [684]. Таким образом, ПЭТ/КТ с PSMA 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 PSMA» включает несколько радиофармацевтических препаратов; в большинстве опубликованных исследований использовали 68Ga-PSMA-11 [640–643, 681, 684–686], но другие авторы применяли PSMA, меченный 18F [644]. В настоящее время отсутствуют убедительные сравнительные данные по различным препаратам [687].

6.3.4.1.6. РТ всего тела и МРТ в аксиальной плоскости

К настоящему времени получено немного данных по точности МРТ всего тела и аксиальной МРТ у пациентов с биохимическим рецидивом после РПЭ или ЛТ [688]. В связи с этим еще предстоит

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

Вследствие низкой чувствительности биопсии анастомоза, особенно при уровне ПСА < 1 нг/мл [664], спасительная ЛТ, как правило, проводится при биохимическом рецидиве без гистологического подтверждения местного рецидива. Предпочтительно выполнять ЛТ до подъема уровня ПСА > 0,5 нг/мл. 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 [689, 690]. ПЭТ/КТ с холином уступает по чувствительности мпМРТ при уровне ПСА < 1 нг/мл [691]. ПЭТ/КТ с PSMA дает положительный результат у 15–58% пациентов с биохимическим рецидивом при уровне ПСА < 0,5 нг/мл [641, 642, 644], хотя опубликованные результаты трудно интерпретировать, поскольку в них смешаны пациенты с рецидивом после РПЭ и ЛТ. Последние результаты свидетельствуют о прогностической значимости ПЭТ/КТ с PSMA, особенно в выявлении отдаленных метастазов, даже при уровне ПСА < 0,5 нг/мл.

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 представляет собой важный прогностический фактор результатов лечения при условии выполнения биопсии через 18–24 месяца после ЛТ. Учитывая травматичность спасительной терапии, необходимо получать гистологическое подтверждение местного рецидива [664].

ТРУЗИ не позволяет достоверно определить местный рецидив после ЛТ. Напротив, мпМРТ дает прекрасные результаты [664, 692–694], и ее можно использовать для наведения биопсии и спасительного лечения. Определение рецидива также возможно с помощью ПЭТ/КТ с холином [695], но метод не сравнивали с мпМРТ. Также пока неизвестна роль ПЭТ/КТ с PSMA в выявлении местного рецидива после ЛТ [299], 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, особенно после ЛТ. Спасительная терапия при местном рецидиве после ЛТ несет высокий риск осложнений, вследствие чего необходимо выявлять отдаленные метастазы с помощью методов, обладающих наибольшей чувствительностью, чтобы избежать осложнений спасительной терапии, бесполезной в таких случаях. Результаты многих исследований свидетельствуют о том, что ПЭТ/КТ с PSMA 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 недавно проведенного систематического обзора, в котором сравнивали все методы визуализации [696]. После РПЭ в отличие от ПЭТ/КТ с холином ПЭТ/КТ с PSMA имеет высокие показатели выявления даже при уровне ПСА < 1 нг/мл.

Роль методов визуализации (МРТ или ПЭТ/КТ) в выявлении и определении локализации местного рецидива после РПЭ остается противоречивой, поскольку не подтверждено, что стереотаксическая буст-доза на область рецидива во время спасительной ЛТ улучшает результаты.

Тем не менее перед проведением спасительной терапии после ЛТ необходимо подтвердить местный рецидив путем выполнения биопсии. К настоящему времени мпМРТ обладает самой высокой чувствительностью в определении локализации рецидива и наведении биопсии.

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 излечения пациентов с повышенным или сохраняющимся уровнем ПСА после операции. В исследовании Boorjian и соавт. сравнивали 856 пациентов в группе спасительной ЛТ и 1801 больного контрольной группы. Согласно результатам, спасительная ЛТ позволяет снизить риск системного прогрессирования на 75%. Уровень ПСА на момент биохимического рецидива является прогностическим фактором эффективности [697]. Более чем у 60% больных, которым проводится лечение до подъема уровня ПСА > 0,5 нг/мл, повторно достигается неопределяемый уровень ПСА [698–701], с показателем пятилетней ВБП около 80% [623]. В ретроспективный анализ было включено 635 больных, которым проводилась РПЭ, у которых развился биохимический и/или местный рецидив. При этом 397 пациентам не проводилась спасительная терапия, а 160 больным выполнили спасительную ДЛТ в течение 2 лет после биохимического рецидива. Анализ показал, что спасительная ДЛТ коррелировала с трехкратным увеличением канцероспецифической выживаемости по сравнению с наблюдением (p < 0,001). Спасительная ДЛТ была также эффективна у больных с коротким временем удвоения ПСА [702]. Несмотря на показания к спасительной ДЛТ, ВТ 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 [2, 703]. В таблице 6.3.1 представлен обзор исследований.

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. [704]	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. [705]	2012	441	36	< 1 (58%)	68 Гр 24% ГТ	63/55% (3 года; ГТ/нет ГТ)	44%/40% (ГТ/нет ГТ)
Stish и соавт. [698]	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 [706]	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)

Хотя биохимический рецидив в настоящее время широко рассматривается в качестве суррогатного маркера рецидива РПЖ, появление метастазов, канцероспецифическая и общая выживаемость являются клинически более значимыми 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, при уровне ПСА не более 0,4 нг/мл [2]. По данным недавно проведенного международного многоцентрового анализа объединенных данных рандомизированных исследований, выживаемость без метастазов является наиболее точным косвенным критерием общей выживаемости [707, 708]. В таблице 6.3.2 представлены результаты последних исследований по клинически значимым конечным точкам после спасительной ЛТ.

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., [704]	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., [709]	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., [698]	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., [706]	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

Недавно полученные результаты исследования RTOG 9601 [710] свидетельствуют об увеличении канцероспецифической и общей выживаемости при добавлении к ЛТ бикалутамида в течение двух лет. Согласно результатам исследования GETUG-AFU 16, ГТ аналогами ЛГРГ в течение 6 месяцев статистически значимо повышает пятилетнюю ВБП, хотя требуется более длительное

наблюдение [711]. При интерпретации этих данных необходимо учитывать, что в исследовании RTOG 9601 использовали не применяемую в настоящее время дозу облучения (< 66 Гр) и технику ЛТ. В таблице 6.3.3 представлен обзор двух рандомизированных исследований. Авторы недавно проведенного литературного обзора рекомендовали стратификацию риска на основании уровня ПСА до ЛТ (> 0,7 нг/мл), состояния положительного края (положительный) и высокой группы ISUP для персонализации назначения ГТ в комбинации с ЛТ [712]. Эти результаты подтверждены ретроспективным многоцентровым исследованием (n = 525), в котором 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 [713].

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. [711]	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. [710]	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%

6.3.5.1.1. Доза, поля облучения, осложнения

Предпринимаются различные попытки определить границы «клинического таргетного объема» РПЖ [714–717] и соседних органов, находящихся под риском осложнений [718]. Однако, учитывая различия в технике и ограничения дозы, к настоящему времени не достигнуто консенсуса. Спасительная ЛТ малого таза (± ГТ) дает преимущество в ВБСР, но не выживаемости без метастазов, вследствие чего необходимо взвешивать преимущества и возможные осложнения [719].

К настоящему времени точно не определена оптимальная доза спасительной ЛТ. Она должна быть не менее 66 Гр для ложа ПЖ (± ложе семенных пузырьков в зависимости от морфологической стадии после РПЭ) [699, 720]. В систематическом обзоре показана корреляция уровня ПСА до ЛТ и дозы облучения с биохимическим рецидивом, со снижением безрецидивной выживаемости на 2,4% на каждые 0,1 нг/мл ПСА и увеличением на 2,6% на 1 Гр. При этом оптимальный вариант заключается в подведении дозы более 70 Гр при наименьшем возможном уровне ПСА [721]. Комбинация стадии pT, состояния хирургического края, индекса Глисона и уровня ПСА перед спасительной ЛТ связана с риском биохимического прогрессирования, развития метастазов и общей смертностью [722–724]. 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 группы ISUP ≤ 1, 2/3 или ≥ 4 [725]. Обновленная номограмма Stephenson включает дозу облучения при спасительной ЛТ и проведение ГТ в качестве прогностических факторов биохимического рецидива и отдаленных метастазов [706].

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 2 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 [704].

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 развились у 16,0 и 0,6% при дозе 64 Гр и у 15,4 и 2,3% соответственно при дозе 70 Гр. Данные по поздним осложнениям к настоящему времени не опубликованы [726, 727].

Тем не менее при эскалации дозы (72 Гр) или до медианы 76 Гр значительно увеличивается частота тяжелых нежелательных явлений, особенно со стороны МПС, даже при использовании более новых методов планирования и техник ЛТ [659, 660]. Важно отметить, что по сравнению с трехмерной конформной ЛТ ЛТМИ коррелирует со снижением осложнений со стороны МПС 2-й степени с 10,2 до 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% и ЛТМИ 16,8%) [728]. При медиане дозы спасительной ЛТМИ 76 Гр пятилетний риск осложнений 2–3-й степени увеличивается до 22% для МПС и 8% для симптомов со стороны ЖКТ [729]. Рекомендуемая доза облучения составляет не менее 66 Гр, и ее можно повышать до 72 Гр [704, 726].

6.3.5.1.2. Сравнение адъювантной и спасительной лучевой терапии

В наиболее 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 не выявлено статистически значимых различий по выживаемости без метастазов (92 и 91%, p = 0,9) или общей выживаемости (89 и 92%, p = 0,9) у 243 пациентов, которым проводилась адъювантная ЛТ, и 267 больных, которым выполняли спасительную ЛТ при уровне ПСА < 0,5 нг/мл. Авторы пришли к выводу, что ранняя спасительная ЛТ не ухудшает онкологические показатели, но помогает снизить вероятность избыточного лечения, которое считается главной проблемой адъювантной ЛТ [723]. Аналогично Buscarillo и соавт. не выявили различий в выживаемости без метастазов и общей выживаемости между двумя группами из 149 псевдорандомизированных пациентов с РПЖ и неблагоприятными морфологическими характеристиками [730]. 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, выживаемости без метастазов и общей выживаемости) по сравнению со спасительной ЛТ, проводимой при уровне ПСА от 0,1 до 0,5 нг/мл [731].

В настоящее время проводится сравнение обоих подходов (адъювантной и спасительной ЛТ), наряду с оценкой эффективности неоадъювантной ГТ, в трех проспективных рандомизированных исследованиях: 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).

Решение о проведении адъювантной ЛТ при РПЖ высокого риска (pT3-4, N0 M0) при неопределяемом уровне ПСА после РПЭ или проведении ЛТ в виде ранней спасительной терапии при развитии биохимического рецидива остается трудным. В клинической практике уролог должен объяснять пациенту перед РПЭ, что при наличии неблагоприятных прогностических факторов ему может быть предложена адъювантная ЛТ.

6.3.5.1.3. Лечение пациентов с биохимическим рецидивом после лучевой терапии

Возможные варианты терапии для этих пациентов – ГТ или местное лечение, например спасительная РПЭ, криоаблация, интерстициальная брахитерапия и HIFU-терапия [723–741]. В целом 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 с указанием возможных показаний.

6.3.5.2. Спасительная радикальная простатэктомия

Спасительная РПЭ после ЛТ изучена больше всего и дает наибольшую вероятность местного контроля по сравнению с другими спасительными методами. Тем не менее ее преимущества необходимо взвесить с возможными осложнениями, частота которых выше по сравнению с первичной операцией из-за риска фиброза и плохого заживления раны после облучения.

6.3.5.2.1. Онкологические результаты

В недавно проведенном систематическом анализе литературы Chade и соавт. показали, что после спасительной РПЭ показатели 5- и 10-летней ВСБР составляют 47–82 и 28–53% соответственно. Показатели 10-летней канцероспецифической и общей выживаемости составили 70–83 и 54–89% соответственно. Уровень ПСА до операции и индекс Глисона при биопсии ПЖ были наиболее сильными прогностическими факторами наличия локализованного РПЖ, прогрессирования и канцероспецифической выживаемости [742].

В самых последних исследованиях показано, что локализованный РПЖ, отрицательный хирургический край и отсутствие инвазии в семенные пузырьки и/или метастазов в ЛУ относятся к благоприятным прогностическим факторам безрецидивной выживаемости, с показателями около 70–80% по сравнению с 40–60% у пациентов с местнораспространенным РПЖ [741].

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 [743]	51	–	25	36	28	47	–	5
Leonardo и соавт., 2009 [744]	32	35	53	34	0	75	–	3
Heidenreich и соавт., 2010 [740]	55	23 (2–56)	7	11	20	87	–	2
Chade и соавт., 2011 [745]	404	55	55	25	16	37	83	10
Mandel и соавт., 2016 [746]	55	36	50	27	22	49	89	5

6.3.5.2.2. Осложнения

По сравнению с первичной РПЭ спасительная операция связана с 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%) [747]. В более поздних исследованиях частота этих осложнений была ниже [739, 742]. Спасительная РПЭ уступает первичной РПЭ по функциональным результатам, с частотой недержания мочи от 21 до 90% и эректильной дисфункцией практически у всех пациентов [742].

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 [739]	100	15 и 2*	30	33 и 13*	–
Ward и соавт., 2005 [748]	138	5	22	–	–
Sanderson и соавт., 2006 [743]	51	2	41	6	–
Gotto и соавт., 2010 [747]	98	9	41	25	–
Heidenreich и соавт., 2010 [740]	55	2	11	3,6	360 (150–1450)

** Спасительная РПЭ проводилась до и после 1993 г.*

6.3.5.2.3. Выводы по спасительной радикальной простатэктомии

В целом, необходимо рассматривать спасительную РПЭ только у пациентов с незначительными сопутствующими заболеваниями, ожидаемой продолжительностью жизни не менее 10 лет, группой ISUP ≤ 2–3, отсутствием поражения ЛУ и отдаленных метастазов, стадией T1 или T2 и уровнем ПСА до операции < 10 нг/мл [742]. По результатам регрессионного метаанализа, после спасительной РПЭ показатели удержания мочи хуже, чем после нехирургических методов [749].

6.3.5.3. Спасительная криоаблация предстательной железы

6.3.5.3.1. 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 считаются обнадеживающими. В анализе криоаблации спасения при рецидиве РПЖ после ЛТ пятилетняя ВСБР варьировала от 50 до 70%. Примерно у 50% пациентов можно получить продолжительный ответ при уровне ПСА до криоаблации < 10 нг/мл [750]. В многоцентровом исследовании, в котором описывались 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%) [751].

В исследовании с подбором случаев сравнивали спасительную РПЭ и криоаблацию у мужчин с рецидивом РПЖ после ЛТ. При среднем периоде наблюдения 7,8 года в группе РПЭ и 5,5 года в группе криоаблации показатели пятилетней общей выживаемости также были выше после 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 [752]	150	17	44	–	Надир + 0,2 нг/мл
Bahn и соавт., 2003 [753]	59	82	59	7 лет	ПСА > 0,5
Ismail и соавт., 2007 [750]	100	33	73 (низкий риск)	5 лет	ASTRO
Pisters и соавт., 2008 [751]	279	22	58	5 лет	ASTRO и Phoenix
Williams и соавт., 2011 [754]	187	7,46 года	39	10 лет	Надир + 2 нг/мл
Spiess и соавт., 2010 [755]	450	40,8	34	–	ПСА > 0,5

6.3.5.3.2. Осложнения

Согласно данным недавно проведенного исследования Cespedes и соавт. [756], риск развития недержания мочи и эректильной дисфункции 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 выполняли хирургические вмешательства для коррекции 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% [751]. При использовании криоаблации третьего поколения тяжелые осложнения, такие как ректоуретральные свищи, встречаются достоверно реже в течение последних 10 лет, чем в прошлом (см. табл. 6.3.5) [757].

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 [758]	150	73	67	1	72
Bahn и соавт., 2003 [753]	59	8	–	3,4	–
Ismail и соавт., 2007 [750]	100	13	4	1	–
Pisters и соавт., 2008 [751]	279	4,4	3,2	1,2	–
Ahmad и соавт., 2013 [759]	283	12	7	1,8	83

6.3.5.3.3. Выводы по спасительной криоаблации предстательной железы

В целом, спасительную криоаблацию необходимо рассматривать только у пациентов 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.

6.3.5.4. Спасительная брахитерапия при рецидиве после лучевой терапии

Хотя при развитии местного рецидива после радикальной ЛТ не показана спасительная ДЛТ, для тщательно отобранных пациентов с первичным локализованным РПЖ и гистологически подтвержденным рецидивом (по критериям Phoenix [657]) высоко- и низкодозная брахитерапия остается эффективным методом лечения с приемлемым профилем токсичности [760–762]. Тем не менее в литературе опубликовано относительно мало статей по брахитерапии, и поэтому данный метод можно проводить только в специализированных центрах. В течение 9 лет в клинике Scripps проводилась высокодозная брахитерапия 52 пациентам [760]. При медиане наблюдения 60 месяцев показатели биохимического контроля составили 51%, с частотой мочеполовых осложнений 3-й степени всего 2%. Сравнимые данные получены в рамках исследования II фазы в Мемориальном центре Слоана–Кеттеринга (Нью-Йорк), в котором проводилось лечение 42 пациентов [763]. 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 1 больного развилось недержание мочи 3-й степени. Следует отметить, что в более ранних исследованиях приводятся более высокие показатели осложнений [764].

Опубликованы результаты длительного наблюдения 37 пациентов после низкодозной брахитерапии зернами Pa-103 при медиане наблюдения 86 месяцев [761]. Показатели 10-летней ВСБР составили 54%. Тем не менее наблюдалась высокая частота осложнений ≥ 2-й степени (46%) и осложнений ≥ 3-й степени (11%). Данные показатели сравнимы с исследованием, включавшем 31 пациента, которым проводилась спасительная низкодозная брахитерапия зернами I-125 в Нидерландах. Частота отдаленных осложнений после низкодозной брахитерапии в небольших сериях ниже, чем после высокодозной [765]. В заключение, после высоко- и низкодозной брахитерапии получены многообещающие показатели ВСБР, а частота тяжелых осложнений в специализированных центрах выглядит приемлемой. В связи с этим брахитерапия остается вариантом лечения для отдельных пациентов с гистологически подтвержденным местным рецидивом после ЛТ.

6.3.5.5. Спасительная HIFU-терапия

6.3.5.5.1. Онкологические результаты

Спасительная HIFU-терапия в последнее время становится альтернативным методом термальной аблации рецидива 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-терапии, включающих не менее 20 пациентов

Автор	**n**	**Медиана наблюдения, месяцы**	**Вероятность ВСБР, %**	**Частота отрицательных биопсий**
Colombel и соавт., 2006 [766]	224	15–18	–	80
Gelet и соавт., 2000 [767]	_	–	–	–
Gelet и соавт., 2004 [768]	–	–	–	–
Uchida и соавт., 2011 [769]	22	24	59 (Phoenix) (24 месяца)	92 (биопсию выполнили всего 12 больным)
Berge и соавт., 2011 [770]	46	9	60,9 (9 месяцев)	–
Crouzet и соавт., 2017 [772]	418	42	49% (5 лет); 82% канцероспецифическая выживаемость (7 лет)	–

6.3.5.5.2. Осложнения

Большинство данных получено в одном крупном центре. Частота осложнений как минимум сравнима с другими методами спасительной терапии.

6.3.5.5.3. Выводы по спасительной HIFU-терапии

В литературе недостаточно данных, чтобы дать рекомендации по показаниям для спасительной HIFU-терапии.

6.3.6. Спасительная лимфодиссекция

Новые методы визуализации позволили улучшить раннюю диагностику метастазов в ЛУ [772]. В ряде ретроспективных анализов оценивали хирургическое лечение метастазов в ЛУ (при рецидиве) [772–774]. Хотя у большинства пациентов развивается биохимический рецидив, 10-летняя выживаемость без клинического рецидива и канцероспецифическая выживаемость превышают 70% [773, 775]. В литературе не описаны ни шаблон, ни реальная эффективность спасительной ТЛД. При этом необходимо помнить, что методы визуализации недооценивают поражение ЛУ. Показатели биохимического рецидива зависят от уровня ПСА на момент ТЛД и локализации и числа положительных ЛУ [776]. Комбинация ЛТ на шаблонные пути лимфооттока и спасительной ТЛД позволяет снизить частоту биохимического рецидива [777]. Истинная эффективность спасительной ТЛД остается недоказанной, как и влияние на выживаемость [778].

6.3.7. Гормональная терапия

Рабочая группа ЕАУ по клиническим рекомендациям провела систематический обзор исследований, опубликованных после 2000 г. [779]. Данные по эффективности ГТ после радикального лечения первичной опухоли противоречивы. В ряде исследований описан благоприятный эффект ГТ. В одном рандомизированном исследовании авторы ответили на главный вопрос этого обзора (общая выживаемость 86 и 79% в пользу ранней ГТ) [780]. В других работах не показано различий по эффективности ранней и отсроченной ГТ или наблюдения. В одной публикации описано отрицательное влияние ГТ [781], что может быть связано с отбором пациентов с клинически неблагоприятными факторами для (ранней) ГТ и более интенсивным обследованием и наблюдением.

Исследуемая популяция является крайне неоднородной по биологии опухоли и, как следствие, клиническому течению. В отношении неблагоприятных исходов прогностически значимыми считаются следующие факторы: КР РПЖ, отдаленные метастазы, канцероспецифическая и общая выживаемость, короткое время удвоения ПСА, высокая группа ISUP, высокий уровень ПСА, пожилой возраст и сопутствующие заболевания. По данным ряда публикаций, включая исследование Boorjian и соавт. [703], у пациентов группы высокого риска, определяемой по высокой группе ISUP и короткому времени удвоения ПСА (как правило, < 6 месяцев), ГТ (ранняя) представляется эффективной, особенно у мужчин с высокой ожидаемой продолжительностью жизни.

В литературе отсутствуют данные по эффективности различных типов ГТ, хотя маловероятно, что это оказывает значительное влияние на показатели выживаемости в этой группе пациентов. Нестероидные антиандрогены уступают по эффективности кастрации, но при стадии M0 различий не наблюдается [702]. В одном из включенных рандомизированных исследований авторы предположили, что интермиттирующая ГТ не уступает непрерывной ГТ по общей и канцероспецифической выживаемости [782]. 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 включают 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 [783, 784]. Ранняя ГТ показана только больным с самым высоким риском прогрессирования РПЖ, определяемым, как правило, по короткому времени удвоения ПСА на момент рецидива (< 6–12 месяцев) или высокой группой ISUP (> 2/3) и высокой ожидаемой продолжительностью жизни.

6.3.8. Выжидательная тактика

Наблюдение до развития клинических симптомов метастатического рака может быть приемлемой тактикой для пациентов с критериями низкого риска по классификации ЕАУ (см. раздел 6.3.3) или с противопоказаниями к спасительной терапии, с ожидаемой продолжительностью жизни < 10 лет и/или отказывающихся от спасительного лечения. У таких пациентов медиана актуриального времени до появления метастазов составляет 8 лет, а медиана времени от появления метастазов до смерти – еще 5 лет [613].

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 по классификации ЕАУ можно предлагать наблюдение с возможной отсроченной спасительной ЛТ, поскольку она не уступает ранней терапии	Сильная
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
Пациентам со стадией pN0, которым проводится спасительная ЛТ, можно назначить ГТ (бикалутамид 150 мг в течение 2 лет или аналоги ЛГРГ в течение 2 лет)	Слабая
ГТ показана не всем пациентам со стадией pN0, которым проводится спасительная ЛТ	Сильная
Биохимический рецидив после Л	
Спасительная РПЭ показана тщательно отобранным пациентам с локализованным РПЖ и гистологически подтвержденным местным рецидивом	Сильная
Спасительную РПЭ следует проводить только в специализированных центрах	Сильная
Пациентам с гистологически подтвержденным местным рецидивом не показаны HIFU-терапия, криоаблация и спасительная брахитерапия, поскольку они по-прежнему носят экспериментальный характер	Сильная
Системная спасительная терапия	
ГТ не рекомендуется при отсутствии метастазов и времени удвоения ПСА > 12 месяцев	Сильная

6.4. Метастатический рак предстательной железы

6.4.1. Введение

Все проспективные данные основаны на выявлении метастазов 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 [785], хотя популяция со стадией 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 [786–791].

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» [789–791]. В анализе подгрупп показана его прогностическая ценность в оценке преимущества дополнительного проведения ЛТ и ГТ [792].

На основании результатов крупного исследования SWOG 9346, по уровню ПСА через 7 месяцев ГТ можно разделить пациентов на три прогностические группы (см. табл. 6.4.2) [793]. 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 [794].

Таблица 6.4.1. Критерии большого и небольшого объема метастазов и риска в исследованиях CHAARTED [789–791] и LATITIDE [795]

	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

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 [493]. В настоящее время не получено данных 1-го уровня доказательности по выбору между орхидэктомией, аналогами или антагонистами 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 Кохрановского систематического обзора [796], в котором сравнивали монотерапию НПВС и кастрацию (медикаментозную или хирургическую), НПВС уступают в отношении общей выживаемости, клинического прогрессирования, неэффективности лечения и отказа 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 [797–799] и двух метаанализах [800, 801]. Они включали результаты 8 рандомизированных контролируемых исследований, из которых три включали только пациентов с РПЖ стадии M1. В пять других исследований вошли различные группы пациентов, преимущественно с местнораспространенным и метастатическим РПЖ.

Исследование SWOG 9346 [802] 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 в лучшем случае только 50% больных РПЖ стадии M1b могут быть кандидатами на ИГТ, при наличии хорошего биохимического ответа. В исследовании не меньшей эффективности не получено убедительных результатов (ОР 1,1; ДИ 0,99–1,23), с верхним порогом выше 90% для верхней границы 1,2. Хотя не были достигнуты заранее определенные критерии, результаты не показали более низкой эффективности в какой-либо из групп. Тем не менее полученные данные не позволяют полностью исключить более низкую выживаемость у пациентов, получающих ИГТ.

В других исследованиях не выявлено различий в общей выживаемости с ОР 1,02 (0,94–1,11) [797]. 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 [803]. 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 этих исследований проводилась оценка не меньшей эффективности. В ряде когорт ИГТ оказывала менее выраженное отрицательное влияние на сексуальную функцию. При этом имеется тенденция в преимуществе ИГТ по качеству жизни, особенно в отношении побочных эффектов, связанных с лечением, включая горячие приливы [804, 805].

К другим возможным преимуществам длительной ИГТ, по результатам нерандомизированных исследований, относится сохранение МПКТ и/или протективный эффект в отношении метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний [806]. Результаты глубокого анализа исследования SWOG 9346 ставят данное предположение под сомнение [807] и свидетельствуют о повышенном риске тромботических и ишемических явлений, хотя при этом не выявлено преимущества в гормональных, психиатрических, сексуальных и неврологических побочных эффектах. В большинстве публикаций отмечается восстановление уровня тестостерона [808], поэтому метод можно считать интермиттирующим. Эти данные, а также отсутствие преимущества в выживаемости при стадии M1 свидетельствуют о том, что ИГТ можно назначать только хорошо информированным пациентам, обеспокоенным побочными эффектами и желающим их избежать.

Оптимальный порог, при котором необходимо прекращать или возобновлять ГТ, установлен эмпирическим путем [798, 808]. В настоящее время достигнут консенсус по нескольким положениям:

- Поскольку ИГТ основана на интермиттирующей кастрации, при ее проведении следует использовать только те препараты, которые вызывают кастрацию.
- Антагонисты ЛГРГ могут быть реальной альтернативой аналогам ЛГРГ.
- Индукционный цикл не должен продолжаться более 9 месяцев, иначе восстановление уровня тестостерона маловероятно.
- Лечение следует приостанавливать, только если пациент полностью удовлетворяет всем следующим критериям:
  - пациент хорошо информирован и имеет высокую комплаентность;
  - отсутствует клиническое прогрессирование;
  - получен биохимический ответ, определяемый по уровню ПСА < 4 нг/мл при метастатическом РПЖ.
- После прекращения лечения необходимо тщательно наблюдать за пациентом каждые 3–6 месяцев (чем выше стадия, тем чаще необходимо обследовать).
- Измерение уровня ПСА следует проводить в одной лаборатории.
- Лечение возобновляется при появлении клинических признаков прогрессирования или росте уровня ПСА выше заранее определенного, эмпирически установленного порогового показателя (как правило, 10–20 нг/мл при стадии M1).
- В этом случае проводится курс теми же препаратами длительностью не менее 3–6 месяцев.
- Последующие циклы лечения следует проводить по той же схеме до появления первых признаков КР РПЖ.
- По-прежнему неизвестно, какие пациенты лучше всего подходят для ИГТ, однако наиболее важным фактором считается ответ после первого цикла ГТ, то есть биохимический ответ [798].

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 Кохрановский обзор были включены данные 4 рандомизированных контролируемых исследований хорошего качества: VACURG I и II, MRC и ECOG 7887 [794, 796]. Все они были проведены до введения ПСА-скрининга и включали пациентов с распространенным РПЖ. В исследованиях сравнивали эффективность ранней и отстроченной ГТ [809]. Как показал анализ, у пациентов с РПЖ стадии M1a/b не наблюдалось улучшения общей выживаемости, хотя ранняя ГТ достоверно снижала прогрессирование рака и частоту сопутствующих осложнений.

6.4.4. Комбинированная терапия

6.4.4.1. Максимальная андрогенная блокада

В наиболее 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 [810]. Однако в исследованиях по другим антиандрогенам или вариантам ГТ получены другие результаты, и в систематическом обзоре обнаружено, что МАБ с антиандрогенами дает небольшое преимущество в выживаемости (< 5%) по сравнению с монотерапией (хирургической кастрацией или аналогами ЛГРГ) [811, 812] в течение 5 лет [813]. 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 абиратерона ацетатом

В двух крупных рандомизированных исследованиях (STAMPEDE, LATITUDE) изучалось добавление абиратерона ацетата (1000 мг/сут) и преднизона (5 мг/сут) к ГТ у пациентов с гормон-чувствительным метастатическим РПЖ [33, 795]. Основным оцениваемым критерием обоих исследований было увеличение общей выживаемости. В обоих исследованиях показано статистически значимое преимущество в общей выживаемости, но ОР в исследовании LATITUDE составило 0,62 (0,51–0,76) [795] только у пациентов с высоким риском метастазов. ОР в исследовании STAMPEDE 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 [33]. Хотя критерии включения в двух исследованиях отличались, в обоих показано увеличение общей выживаемости.

Кроме того, комбинированная терапия превосходила ГТ по всем дополнительным показателям, включая ВБП, время до появления рентгенологических признаков прогрессирования, время до появления боли или время до химиотерапии. Основные результаты исследований представлены в табл. 6.4.3. 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 ацетата в комбинации с преднизоном и должен рассматриваться в качестве стандарта лечения пациентов с РПЖ, впервые выявленным на стадии M1, при отсутствии противопоказаний к этому препарату [814].

Таблица 6.4.3. Результаты группы G исследования STAMPEDE и исследования LATITUDE

	STAMPEDE [James] [739]		**LATITUDE [Fizazi] [738]**	
	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)

6.4.4.2.2. Комбинация с химиотерапией

К настоящему времени проведено три крупных рандомизированных исследования [571, 789, 815]. Во всех исследованиях 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 работах основным оцениваемым критерием была общая выживаемость. Основные результаты представлены в табл. 6.4.4.

Таблица 6.4.4. Основные данные – гормональная терапия в комбинации с химиотерапией

	STAMPEDE [James] [571]		**GETUG Gravis [815]**		**CHAARTED Sweeney [789]**	
	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 [815] 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 [786]. В исследовании CHAARTED использовали аналогичные критерии включения, но пациентов стратифицировали в зависимости от объема метастазов. Большой объем определялся как наличие висцеральных метастазов или 4 и более метастазов в кости и не менее одного метастаза за пределами позвоночника и костей таза [789].

STAMPEDE – исследование с несколькими группами и стадиями, в котором референтная группа (ГТ в режиме монотерапии) включала 1184 пациентов. 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) [571].

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 был эффективен для снижения риска фебрильной нейтропении. Первичную или вторичную профилактику гранулоцитарным колониестимулирующим фактором проводили согласно рекомендациям [814, 816].

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 [814]. Доцетаксел использовали в стандартной дозе 75 мг/м^2 в сочетании с премедикацией стероидами, но без длительного введения 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 [790, 791].

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. Несмотря на полученные результаты двух экспериментальных групп, такое разделение не было указано в протоколе, вследствие чего для сравнения недостаточно статистической мощности. Преимущество в выживаемости для обоих препаратов было сопоставимым [817]. Кроме того, в недавно проведенном метаанализе не выявлено статистически значимых различий в общей выживаемости между двумя препаратами [818].

В систематическом обзоре и метаанализе STOPCAP показано, что абиратерона ацетат в комбинации с преднизоном является наиболее эффективной схемой [819]. 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, с отсутствием эффекта от ГТ [568, 576]. При выборе отсроченного лечения распространенного РПЖ пациенты должны быть доступны для строгого наблюдения.

6.4.7. Терапия, направленная на предстательную железу, у мужчин с впервые выявленными метастазами

Исследование HORRAD стало первым, в котором оценивали ЛТ у пациентов с метастатическим гормон-чувствительным РПЖ. Всего 432 пациента было рандомизировано в группу ГТ или комбинации ГТ и ЛТ на область ПЖ. Показатели общей выживаемости статистически значимо

не отличались (ОР 0,9 (0,7–1,14)). Медиана времени до увеличения уровня ПСА была статистически значимо выше в группе комбинированной терапии (ОР 0,78 (0,63–0,97)) [820]. 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. Однако после результатов исследования CHAARTED и до анализа данных по первичным данным пациентов разделили в зависимости от объема метастазов (большой и низкий). В подгруппе небольшого объема (n = 819; в подгруппе большого объема n = 1120) выявлено статистически значимое преимущество в общей выживаемости в группе комбинированной терапии. По этой причине необходимо рассматривать ЛТ на область ПЖ у пациентов 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.

6.4.8. Терапия, направленная на метастазы

Пациентам с рецидивом после местного лечения предлагается терапия, направленная 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 было только поражение ЛУ. Первичным оцениваемым критерием была выживаемость без ГТ, и она была выше в группе активного лечения [821]. В настоящее время отсутствуют данные об улучшении общей выживаемости. В систематическом обзоре убедительно показано, что в настоящее время этот подход следует рассматривать в качестве экспериментального [776].

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 для увеличения выживаемости, удлинения периода времени до появления симптомов заболевания и профилактики серьезных осложнений, связанных с прогрессированием РПЖ	Сильная
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 рекомендуется	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 показана всем 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	Слабая
Комбинация ГТ с любым методом местного лечения (ЛТ/РПЭ) не показана пациентам с РПЖ стадии M1 и большим объемом очагов вне рамок клинических исследований (за исключением необходимости паллиативного лечения)	Сильная
Если пациенты не подходят или отказываются от ГТ в комбинации с доцетакселом или абиратерона ацетатом и преднизоном или ЛТ на область ПЖ, показана ГТ с возможным добавлением антиандрогенов	Сильная
Интермиттирующая терапия	
Показана только высоко мотивированным пациентам с бессимптомным метастатическим РПЖ и с хорошим биохимическим ответом после индукционного периода	Сильная

6.5. 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, определенных с интервалом не менее одной недели, в результате чего уровень ПСА увеличился в двух измерениях на 50% выше надира при уровне ПСА > 2 нг/мл;
- рентгенологические признаки прогрессирования: появление двух и более костных метастазов на остеосцинтиграфии или увеличение очагов в мягких тканях по критериям RECIST [822]. Роль одних клинических признаков прогрессирования остается противоречивой и требует дополнительного изучения. Их недостаточно для постановки диагноза КР РПЖ.

6.5.2. Неметастатический кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы

Частое определение уровня ПСА позволяет раньше выявить прогрессирование заболевания. Примерно у 1/3 мужчин с повышением уровня ПСА развиваются метастазы в кости, выявляемые на остеосцинтиграфии, в течение 2 лет [823].

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 [823, 824]. Эти факторы можно использовать для отбора пациентов, у которых необходимо исключать развитие метастазов. Группа рентгенологических исследований для выявления распространенного рецидива РПЖ (RADAR) опубликовала консенсус [825], по которому при достижении уровня ПСА 2 нг/мл необходимо выполнить остеосцинтиграфию и КТ. При отрицательном результате она проводится у мужчин без клинических проявлений повторно 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 PSMA или МРТ всего тела, у большего количества пациентов метастатический КР РПЖ будет диагностирован на ранней стадии.

В двух крупных рандомизированных исследованиях III фазы, PROSPER [826] и SPARTAN [827], первичным оцениваемым критерием была выживаемость без метастазов у пациентов с неметастатическим КР РПЖ, которые получали энзалутамид (PROSPER) и плацебо или апалутамид (SPARTAN) и плацебо соответственно. Отсутствие метастазов было подтверждено данными КТ и остеосцинтиграфии. В оба 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). В обоих исследованиях показано статистически значимое преимущество в 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)). Время до появления клинических признаков прогрессирования было статистически значимо выше в группе апалутамида по сравнению с плацебо (ОР 0,45; 95% ДИ 0,32–0,63, p < 0,001). На момент проведения первого анализа данные по общей выживаемости еще не были готовы и в обеих группах не достигнута медиана. Учитывая длительный характер терапии при бессимптомном РПЖ, направленной на рецептор андрогенов, следует принимать во внимание потенциальные нежелательные явления и предоставлять пациентам необходимую информацию. В обоих исследованиях наблюдались низкие показатели серьезных нежелательных явлений.

6.5.3. Метастатический кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы

Ниже в данном разделе обсуждается лечение пациентов с подтвержденным метастатическим КР РПЖ.

6.5.3.1. 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 [828, 829]. 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 [830]	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 [831, 832]	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 [833–835]	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 [836]	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. [837]	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 [839]	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

6.5.4. Терапия первой линии метастатического кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы

Не рекомендуется назначать противоопухолевую монотерапию по поводу КТ РПЖ вне рамок клинических исследований. Следует избегать любых комбинаций в рамках первой или последующих линий до тех пор, пока не будет подтверждено, что они безопасны и более эффективны, чем последовательная монотерапия (см. также раздел 6.5.5.4).

6.5.4.1. Абиратерон

Абиратерона ацетат оценивали в исследовании III фазы COU-AA-302, в котором 1088 больных с метастатическим КР РПЖ с отсутствием или незначительными симптомами рандомизировали в группу абиратерона ацетата и плацебо в комбинации с преднизоном [833]. 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 отмечалось статистически значимое 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 показал статистически значимое увеличение общей выживаемости (34,7 и 30,3 месяца, ОР 0,81, 95% ДИ% 0,70–0,93, p = 0,0033) [835]. В группе абиратерона чаще наблюдались побочные эффекты, преимущественно 1–2-й степени, связанные с минералокортикоидной активностью и функцией печени. В анализе подгрупп этого исследования показана сопоставимая эффективность препарата у пациентов пожилого возраста (> 75 лет) [840].

6.5.4.2. Энзалутамид

В исследование III фазы (PREVAIL) [836] была включена схожая популяция пациентов, и в нем сравнивали энзалутамид и плацебо. 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 показали статистически значимое увеличение 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, но, опять же, они одинаково хорошо переносились мужчинами в возрасте > 75 лет [841], а также вне зависимости от наличия

висцеральных метастазов [842]. В подгруппе больных с метастазами в печень преимущества в общей выживаемости не наблюдалось [842, 843].

В исследовании II фазы TERRAIN, в котором сравнивали энзалутамид и бикалутамид (50 мг) [844], показано статистически значимое улучшение выживаемости без прогрессирования (15,7 и 5,8 месяца, ОР 0,44, p < 0,0001) в группе энзалутамида. При более длительном наблюдении и окончательном анализе подтверждено преимущество в общей выживаемости и выживаемости без рентгенологических признаков прогрессирования [845].

6.5.4.3. Схемы доцетаксела

ХТ на основе доцетаксела дает достоверное увеличение медианы выживаемости на 2–2,9 месяца по сравнению с комбинацией митоксантрона и преднизона [832, 846]. 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 являются наличие висцеральных метастазов, боль, анемия (гемоглобин < 130 г/л), отрицательная динамика на остеосцинтиграфии и назначение эстрамустина перед доцетакселом, и они позволяют прогнозировать эффективность доцетаксела. 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 [847].

Возраст сам по себе не является противопоказанием к назначению доцетаксела [848], но следует уделить большее внимание тщательному мониторингу и сопутствующим заболеваниям, как обсуждалось в разделе 5.4 [849]. 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 [850].

6.5.4.4. Sipuleucel-T

В 2010 г. в исследовании III фазы Sipuleucel-T показано преимущество в выживаемости у пациентов с метастатическим КР РПЖ (n = 512) [824]. 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, с более частым развитием нежелательных явлений 1–2-й степени, связанных с цитокинами, в группе Sipuleucel-T, но одинаковой частотой нежелательных явлений 3–4-й степени в обеих группах. 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 [851]	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 [775]				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 [853]	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 [854]	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 [855]				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)
Энзалутамид				
Scher и соавт., 2012 [856]	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)

** Включены только исследования, в которых показатели выживаемости были первичным оцениваемым критерием.*

6.5.5. 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.

6.5.5.1. Кабазитаксел

Кабазитаксел – это новое производное таксанов с несколькими важными отличиями от доцетаксела. 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 [855]. 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 показатели общей выживаемости были статистически

значимо выше: 15,1 месяца по сравнению с 12,7 месяца (p < 0,0001). Также в группе кабазитаксела было показано статистически значимое улучшение ВБП (2,8 и 1,4 месяца, p < 0,0001), показателей 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 статистически выше 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) [857]. 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/м2 не уступает дозе 25 мг/м2 по общей выживаемости, но она менее токсична. По этой причине рекомендуется использовать более низкую дозу [858, 859]. Кабазитаксел предпочтительно назначать в комбинации с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором, и его должны назначать только врачи, имеющие опыт лечения нейтропении и сепсиса [860].

6.5.5.2. Абиратерона ацетат у пациентов, которые получали доцетаксел

Положительные предварительные результаты получены в крупном исследовании III фазы COU-AA-301 при медиане наблюдения 12,8 месяца [852], а позднее опубликованы окончательные результаты [851]. 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 наиболее частым 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).

6.5.5.3. Энзалутамид у пациентов, которые получали доцетаксел

Запланированный промежуточный анализ исследования AFFIRM был опубликован в 2012 г. [856]. В этом исследовании рандомизировано 1199 пациентов с метастатическим КР РПЖ, у которых развилось прогрессирование после ХТ доцетакселом по критериям PCWG2, в отношении 2:1 в группу энзалутамида и плацебо. Кортикостероиды были необязательными, но их назначение допускалось, 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 [845].

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, с более низкой частотой нежелательных явлений 3–4-й степени в группе энзалутамида. Следует отметить, что у 0,6% пациентов в группе энзалутамида развились судороги (ни у одного из больных в группе плацебо).

6.5.5.4. 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 статистически значимое улучшение общей вы-

живаемости на 3,6 месяца (ОР 0,70; p < 0,001) [853], 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 [853]. Эффективность и безопасность Ra-223 не зависят от того, получал ли пациент доцетаксел или нет [861]. По соображениям безопасности показания к Ra-223 стали ограничены пациентами, которые получали доцетаксел и не менее одного препарата, направленного на рецептор к андрогенам [862]. Раннее применение Ra-223 в комбинации с абиратерона ацетатом и преднизолоном статистически значимо повышает риски переломов и летального исхода, особенно у пациентов, которые не получают антирезорбтивные препараты [863].

6.5.6. Лечение пациентов с метастатическим кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы, которые получали доцетаксел и одну линию гормональной терапии

Вопрос терапии после доцетаксела и одной линии ГТ у пациентов с метастатическим КР РПЖ остается открытым [864]. Возможные варианты включают Ra-223 или ХТ второй линии (кабазитаксел). Следует отметить, что последующие линии терапии реже вызывают ответ [865, 866], и описана перекрестная резистентность между энзалутамидом и абиратероном [867, 868]. По данным первых исследований, ингибиторы поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP) дают высокие показатели ответа у мужчин с дефицитом соматической гомологичной рекомбинации. У пациентов, которые получали доцетаксел и не менее одного нового гормонального препарата, в случае гомозиготной делеции или делетирующей мутации генов, восстанавливающих ДНК, показатели ответа составляют 88% [869]. Олапариб неэффективен у больных без дефицита соматической гомологичной рекомбинации. Примечательно, что в рандомизированном исследовании II фазы, в котором рандомизировали 142 пациента в группу комбинации олапариба и абиратерона (n = 71) и комбинации плацебо и абиратерона (n = 71), показана эффективность вне зависимости от статуса соматической гомологичной рекомбинации. Комбинированная терапия имеет высокую токсичность, с частотой серьезных нежелательных явлений 34% по сравнению с 18% в группе абиратерона и плацебо [870]. Хотя эти препараты еще не доступны в клинической практике, они предлагают прекрасную возможность проводить лечение с учетом профиля мутаций в опухоли [871]. 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.

6.5.7. Мониторинг терапии

Исходное обследование должно включать анамнез и клиническое исследование, а также анализы крови (уровень ПСА, общий анализ крови, показатели функции почек, печеночные пробы, щелочная фосфатаза), остеосцинтиграфию и КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза [872]. Роль ПЭТ/КТ с PSMA 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 PSMA и несовпадение результатов по сравнению с динамикой ПСА или прогрессированием на фоне препаратов, направленных на рецептор к андрогенам [873]. Сам по себе уровень ПСА не является достоверным показателем [874] активности заболевания при распространенном КР РПЖ, поскольку висцеральные метастазы могут развиваться без повышения уровня ПСА [875]. Вместо этого группа PCWG2 рекомендует использовать для наблюдения мужчин с КР РПЖ комбинацию остеосцинтиграфии и КТ, уровня ПСА и клинический ответ [846]. Большинство экспертов на последней согласительной конференции 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 [872]. Это отражает тот факт, что препараты, для которых доказано 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, а 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 [876]. Эти рекомендации также выглядят целесообразными для клинической практики вне рамок исследований.

6.5.8. 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.

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 может быть целесообразным испытывать новые схемы лечения, чтобы определить, могут ли они улучшать общее состояние. В статье, опубликованной после согласительной конференции Св. Галена 2017 г., обсуждаются вопросы последовательности терапии [872, 877].

6.5.9. Симптоматическая терапия при метастатическом кастрационно-рефрактерном раке предстательной железы

КР РПЖ – обычно инвалидизирующее заболевание, часто поражающее пожилых мужчин. В лечении зачастую требуется многопрофильных подход, с включением медицинских онкологов, лучевых онкологов, урологов, медсестер, психологов и социальных работников [878]. При выборе дополнительного системного лечения следует учитывать основные принципы паллиации, включая купирование боли, запоров, анорексии, тошноты, усталости и депрессии, которые часто встречаются в данной группе больных.

6.5.9.1. Частые осложнения, вызванные метастазами в кости

У большинства пациентов с КР РПЖ метастазы в кости сопровождаются выраженным болевым синдромом. Высокой эффективностью обладает ДЛТ [797], даже в виде одной фракции [880]. Если ДЛТ не доступна, рекомендуется однократная инфузия бисфосфонатов третьего поколения [881]. Частые осложнения, вызванные скелетными метастазами, включают боль в костях, коллапс тел позвонков или деформирующие патологические переломы, а также компрессию спинного мозга. Применение костного цемента – это эффективное лечение болезненных переломов вне зависимости от природы болевого синдрома, позволяющее существенно уменьшить болевой синдром и повысить качество жизни [882]. Однако по-прежнему важно предлагать стандартную паллиативную хирургию, которая может быть очень эффективна при лечении остеобластных метастазов [883, 884]. Угроза компрессии спинного мозга представляет первостепенную опасность. Ее необходимо своевременно диагностировать, и следует научить пациентов распознавать ее ранние симптомы. При подозрении необходимо как можно скорее назначать высокие дозы кортикостероидов и выполнить МРТ. Для обсуждения возможности декомпрессии необходимо проводить регулярные консультации с нейрохирургом, с последующей лучевой терапией [885]. При невозможности проведения операции предпочтительным методом лечения считается ДЛТ с системной терапией или без нее.

6.5.10. Профилактика скелетных осложнений

6.5.10.1. Бисфосфонаты

Золедроновую кислоту используют при КР РПЖ для снижения частоты скелетных осложнений. В литературе опубликованы результаты исследования, проведенного, когда не было доступно активного противоракового лечения, кроме доцетаксела. Всего 643 пациента с КР РПЖ [886] 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.

6.5.10.2. 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 на фоне денозумаба отмечалось увеличение выживаемости без метастазов в кости по сравнению с группой плацебо (медиана различия 4,2 месяца, ОР 0,85, p = 0,028) [885]. Тем не менее 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 [887].

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 или времени до развития скелетных осложнений (патологического перелома, облучения и операции на костях, компрессии спинного мозга), 20,7 и 17,1 месяца соответственно (ОР 0,82; p = 0,008). Уровень NTX и BAP в моче был достоверно ниже в группе денозумаба по сравнению с золедроновой кислотой (p < 0,0001 для обоих показателей). Тем не менее эти положительные результаты не отразились в преимуществе в выживаемости, а в недавно проведенном дополнительном анализе конечных точек показана сопоставимая эффективность денозумаба при сравнении событий, связанных со скелетными осложнениями, и симптоматических скелетных осложнений [888].

Всегда необходимо помнить о побочных эффектах этих препаратов (например, некроз нижней челюсти – 5 и 8,2% при неметастатическом и метастатическом КР РПЖ соответственно) [879, 885, 888, 889]. 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 [890]. Кроме того, в пилотном исследовании риск остеонекроза значительно повышался при длительной терапии (один и два года) [891], но статистически значимо не отличался от показателей для золедроновой кислоты [887].

6.5.11. 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
Консультировать и лечить пациентов с КР РПЖ должна междисциплинарная 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 гормон-чувствительного РПЖ (в алфавитном порядке: абиратерон, доцетаксел, энзалутамид, Ra-223, Sipuleucel-T)	Сильная

6.5.12. Рекомендации по цитотоксической терапии при метастатическом кастрационно-рефрактерном раке предстательной железы

Рекомендации	**СР**
Консультировать и лечить пациентов с КР РПЖ должна междисциплинарная команда специалистов	Сильная
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, предпочтений пациента, сопутствующих заболеваний и распространенности процесса	Сильная

6.5.13. Рекомендации по паллиативному лечению кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы

Эти рекомендации дополняют соответствующую системную терапию.

Рекомендации	**СР**
Пациентам со скелетными метастазами для профилактики скелетных осложнений можно назначать препараты, защищающие костную ткань	Сильная
При использовании денозумаба или золедроновой кислоты необходимо назначать дополнительный прием кальция и витамина D	Сильная
При лечении болезненных метастазов в кости необходимо проводить паллиативную терапию на раннем этапе лечения, 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

6.5.14. 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

6.6. Резюме рекомендаций по лечению рака предстательной железы

Таблица 6.6.1. Группы риска EAУ 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 в отношении выживаемости	**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	Сильная
Если показана ТЛД, проводите расширенную ТЛД	Сильная
Нервосберегающая РЭ не показана при риске экстракапсулярного прорастания (на основании стадии cT, группы ISUP, номограмм, мпМРТ)	Сильная
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-терапию следует предлагать только в рамках клинических исследований	Сильная
Фокальную терапию РПЖ следует предлагать только в рамках клинических исследований	Сильная

6.6.2. Рекомендации при различных стадиях заболевания – терапия первой линии

Рекомендации		СР
РПЖ низкого риска		
Выжидательная тактика	Показана пациентам без клинических симптомов с ожидаемой продолжительностью жизни < 10 лет (вследствие сопутствующих заболеваний)	Сильная
Тактика активного наблюдения	Активное наблюдение показано пациентам с РПЖ низкого риска, которые подходят для радикального лечения	Сильная
	Перед контрольной биопсией необходимо проводить мпМРТ, если ее не проводили перед первичной биопсией	Сильная
	Контрольная биопсия должна включать систематическую и прицельную биопсию	Сильная
	Наблюдение должно включать ПРИ, определение уровня ПСА и повторную биопсию	Сильная
	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-терапию и др.), в том числе фокальную терапию, можно проводить только в рамках клинических 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-терапию и др.), в том числе фокальную терапию, можно проводить только в рамках клинических исследований	Сильная
	ГТ в режиме монотерапии не показана пациентам без клинических проявлений с РПЖ промежуточного риска и противопоказаниями к местному лечению	Сильная

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 показана пациентам, которые отказываются или которым нельзя провести местное лечение, вне зависимости от наличия симптомов, но при условии времени удвоения ПСА < 12 месяцев, уровня ПСА < 50 нг/мл или низкодифференцированном РПЖ	Сильная
Адъювантная терапия после РПЭ		
	Адъювантная терапия показана только при уровне ПСА после операции < 0,1 нг/мл	Сильная
	При стадии pN0 адъювантная ГТ не показана	Сильная
	Пациентам с РПЖ стадии pT3 pN0 с высоким риском местного рецидива после РПЭ вследствие положительного края (наибольшее влияние) и/или инвазии в семенные пузырьки 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. При поражении ЛУ (pN+) показана адъювантная ГТ. 2. Адъювантная ГТ с дополнительной ЛТ. 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
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 симптоматическим РПЖ стадии M1	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
Пациенты с бессимптомным РПЖ стадии M1	Пациентам с бессимптомным РПЖ стадии M1 показана ранняя ГТ для увеличения выживаемости, удлинения периода времени до появления симптомов заболевания и профилактики серьезных осложнений, связанных с прогрессированием РПЖ	Сильная
	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
Все пациенты со стадией M1	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
	У пациентов с РПЖ стадии M1, которые получают аналоги ЛГРГ, кратковременный курс антиандрогенов позволяет снизить риск возникновения эффекта «вспышки»	Сильная
	Монотерапия антиандрогенами у пациентов с РПЖ стадии M1 не рекомендуется	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 показана всем пациентам с РПЖ, выявленным на стадии M1, у которых нет противопоказаний к этим препаратам	
	ГТ в комбинации с ЛТ на область ПЖ показана пациентам с впервые выявленным РПЖ стадии M1 и небольшим объемом очагов по критериям исследования CHAARTED	
	Комбинация ГТ с любым методом местного лечения (ЛТ/РПЭ) не показана пациентам с РПЖ стадии M1 и большим объемом очагов вне рамок клинических исследований (за исключением необходимости паллиативного лечения)	
	Если пациенты не подходят или отказываются от ГТ в комбинации с доцетакселом или абиратерона ацетатом и преднизоном или ЛТ на область ПЖ, показана ГТ с возможным добавлением антиандрогенов	
Пациенты с РПЖ стадии M1, получающие интермиттирующую ГТ	Показана только высоко мотивированным пациентам с бессимптомным метастатическим РПЖ и с хорошим биохимическим ответом после индукционного периода	Сильная
Биохимический рецидив после радикального лечения		
Биохимический рецидив после РПЭ	Пациентам с биохимическим рецидивом и критериями низкого риска по классификации ЕАУ можно предлагать наблюдение с возможной отсроченной спасительной ЛТ, поскольку она не уступает ранней терапии	Сильная
	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
	Пациентам со стадией pN0, которым проводится спасительная ЛТ, можно назначить ГТ (бикалутамид 150 мг в течение 2 лет или аналоги ЛГРГ в течение 2 лет)	Слабая
	ГТ показана не всем пациентам со стадией pN0, которым проводится спасительная ЛТ	Сильная

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	Сильная
	Пациентам с гистологически подтвержденным местным рецидивом не показаны HIFU-терапия, криоаблация и спасительная брахитерапия, поскольку они по-прежнему носят экспериментальный характер	Сильная
Системная спасительная терапия	ГТ не рекомендуется при отсутствии метастазов и времени удвоения ПСА > 12 месяцев	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. 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 гормон-чувствительного РПЖ (в алфавитном порядке: абиратерон, доцетаксел, энзалутамид, Ra-223, Sipuleucel-T)	Сильная
Цитотоксическая терапия при метастатическом кастрационно-рефрактерном раке предстательной железы		
	Консультировать и лечить пациентов с КР РПЖ должна междисциплинарная команда специалистов	Сильная
	Пациентам с метастатическим КР РПЖ, которым показана цитотоксическая терапия, следует назначить доцетаксел в дозе 75 мг/м2 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, предпочтений пациента, сопутствующих заболеваний и распространенности процесса	Сильная
Паллиативное лечение кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы		
	Пациентам со скелетными метастазами для профилактики скелетных осложнений можно назначать препараты, защищающие костную ткань	Сильная
	При использовании денозумаба или золедроновой кислоты необходимо назначать дополнительный прием кальция и витамина D	Сильная
	При лечении болезненных метастазов в кости необходимо проводить паллиативную терапию на раннем этапе лечения, 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

Обоснованием для наблюдения пациентов является оценка средне- и долгосрочных онкологических результатов, комплаентности и необходимости проведения дальнейшего лечения при наличии показаний. 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

Радикальное лечение включает РПЭ или ЛТ как в виде ДЛТ, так и низко- и высокодозной брахитерапии, а также их комбинацию. Альтернативные методы лечения, которые не полностью исследованы, такие как HIFU, криоаблация или фокальная терапия, не имеют достоверного порогового значения уровня ПСА для определения 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 – преимущественно определить осложнения, связанные с лечением, и помочь пациенту адаптироваться после лечения, а также обсудить результаты морфологического заключения. У пациентов с РПЖ повышен риск депрессии, вследствие чего требуется оценка психического статуса [892, 893]. Схему наблюдения можно корректировать с учетом характеристик опухоли и состояния больного.

7.1.3. Как проводить наблюдение

Методы исследования, показанные во время наблюдения, зависят от клинической ситуации. Исследования, обсуждаемые ниже, рутинно применяются для определения 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 заболевания и осложнения, связанные с лечением. Исследования, используемые для оценки осложнений после лечения, определяются индивидуально и не описываются в настоящих рекомендациях. Ниже обсуждаются методы исследования, которые наиболее часто применяются для наблюдения 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, который можно ожидать после РПЭ и ДЛТ, но биохимический рецидив после лечения почти всегда предшествует развитию клинического рецидива [656, 894]. К настоящему времени не существует официального консенсуса по оптимальному порогу ПСА для диагностики рецидива после местного лечения. Основной целью является определить, имеет ли повышение уровня ПСА клиническое значение, поскольку не во всех случаях требуется лечение (см. раздел 6.3) [2].

7.1.3.2. Мониторирование уровня ПСА после радикальной простатэктомии

Уровень ПСА должен стать неопределяемым в течение 6 недель после успешно выполненной РПЭ [895]. Сохранение определяемого уровня ПСА означает, что в организме остается резидуальная ткань, или микрометастазы, или резидуальная опухоль в тазу (см. раздел по сохранению определяемого уровня ПСА). Использование сверхчувствительного анализа уровня ПСА для рутинного наблюдения после РПЭ остается противоречивым. Было показано, что у мужчин с надиром ультрачувствительного ПСА менее 0,01 нг/мл низкая вероятность раннего биохимического рецидива в течение 2 лет (4%) [896]. Хотя определяемый ультрачувствительным анализом уровень ПСА после РПЭ добавляет прогностической значимости, это не во всех случаях позволяет прогнозировать биохимический рецидив. У 67% мужчин с определяемым уровнем ультрачувствительного ПСА (> 0,05 нг/мл) в течение 5 лет не развилось биохимического рецидива [897]. Если ранняя адъювантная терапия после РПЭ повышает выживаемость (еще до повышения уровня > 0,2 нг/мл), то более низкий надир ПСА, а также короткое время удвоения с использованием первого показателя выше 0,2 нг/мл позволит отбирать подходящих пациентов [898]. Уровень ПСА >

0,01 нг/мл, определенный ультрачувствительным методом, в сочетании с такими клиническими характеристиками, как группа ISUP и положительный хирургический край, позволяет прогнозировать биохимический рецидив. Эти данные можно использовать для определения схемы наблюдения [899].

7.1.3.3. Мониторирование ПСА после лучевой терапии

После ЛТ уровень ПСА снижается медленнее, чем после РПЭ. Достижение надира ПСА < 0,5 нг/мл может свидетельствовать о благоприятном прогнозе [900], хотя оптимальный порог не определен. Интервал до достижения надира ПСА иногда бывает очень длинным, до трех лет и более. На конференции по достижению консенсуса RTOG-ASTRO в 2006 г. принято новое определение рецидива после ДЛТ с основной целью – установить более высокую корреляцию между биохимическими показателями и клиническими результатами. Новый критерий рецидива после ДЛТ – это подъем уровня ПСА на 2 нг/мл выше надира, достигнутого после лечения [657]. Этот критерий применим к пациентам независимо от того, проводили им ГТ или нет [657]. 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 [901].

7.1.3.4. Пальцевое ректальное исследование

Местный рецидив РПЖ после радикального лечения может развиваться без сопутствующего подъема уровня ПСА [902]. Тем не менее это описано только у пациентов с неблагоприятными гистологическими характеристиками, например с недифференцированным РПЖ. Измерение уровня ПСА и ПРИ – это наиболее эффективная комбинация обследований первой линии после ЛТ, но роль ПРИ остается противоречивой, поскольку метод не позволил выявить ни одного местного рецидива при отсутствии повышения уровня ПСА в серии из 899 пациентов [903]. В исследовании, включавшем 1118 больных после РПЭ, по результатам ПРИ не удалось выявить ни одного местного рецидива, подтвержденного гистологически, вследствие чего единственным необходимым методом исследования после РПЭ является оценка уровня ПСА [904, 905].

7.1.3.5. ТРУЗИ, остеосцинтиграфия, КТ, МРТ и ПЭТ/КТ

В рамках рутинного наблюдения пациентов с локализованным РПЖ не следует использовать методы визуализации, 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 6.3.4.2.1).

7.1.3.5.1. Биопсия под контролем ТРУЗИ/МРТ

Биопсия ложа ПЖ и зоны пузырно-уретрального анастомоза или ткани ПЖ после ЛТ показана, только 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 [370]. По этой причине в течение первых лет требуется более пристальное наблюдение, учитывая самый высокий риск рецидива. Рекомендуется проводить измерение уровня ПСА, ПРИ и собирать анамнез заболевания со следующими интервалами: через 3, 6 и 12 месяцев после РПЭ, 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**
Уровень ПСА > 0,2 нг/мл после РПЭ рассматривается как биохимический рецидив	3
Наиболее достоверный признак биохимического рецидива РПЖ после ДЛТ – подъем уровня ПСА на 2 нг/мл выше надира, а не специфический пороговый уровень	3
Признаками местного рецидива могут быть как пальпируемые узелки, так и подъем уровня ПСА	2a

Рекомендации	СР
У пациентов без симптомов заболевания рекомендуемое обследование при рутинном наблюдении включает сбор анамнеза и измерение уровня ПСА. Необходимо выполнять их через 3, 6 и 12 месяцев после лечения, 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
Не рекомендуется выполнять рутинную остеосцинтиграфию и другие методы визуализации у пациентов без симптомов заболевания и признаков биохимического рецидива. Если пациента беспокоит боль в костях или появляются другие симптомы прогрессирования, необходимо провести повторное стадирование независимо от уровня ПСА	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 прогрессированием симптомов заболевания или развивается без появления рентгенологических или клинических признаков прогрессирования в течение нескольких лет. Наблюдение при метастатическом КР РПЖ описано в разделе 6.3.4.1, поскольку первая линия терапии и наблюдение пациентов этой группы тесно связаны.

7.2.2. Цели наблюдения

Основные цели наблюдения этих пациентов включают обеспечение комплаентности, оценку ответа на лечение и потенциальных осложнений и определение схемы лечения КР РПЖ.

Следует ограничивать дополнительное обследование клинически значимыми методами, 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, а также рекомендации по исключению бессимптомной компрессии, осложнений со стороны мочевыводящих путей (обструкции мочеточников, инфравезикальной обструкции) и диагностике 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 [793] или ГТ в комбинации с доцетакселом [794].

Подъем уровня ПСА обычно на несколько месяцев предшествует появлению клинических симптомов заболевания. В 25% случаев клинические признаки прогрессирования не сопровождается повышением уровня ПСА [908]. Вследствие отсутствия данных наблюдения нельзя дать рекомендации.

Хотя изучаются другие прогностические маркеры крови [909–911], в настоящее время не определено их влияние на результаты.

7.2.3.1.2. Креатинин, гемоглобин и оценка функции печени

Контроль уровня креатинина считается хорошим методом, поскольку его повышение может быть связано с двусторонней обструкцией мочеточников или инфравезикальной обструкцией. Анализ функции печени может свидетельствовать о токсичности ГТ (особенно нестероидных антиандрогенов) или, в редких случаях, о прогрессировании заболевания. Снижение уровня гемоглобина после трех месяцев ГТ независимо коррелирует с более короткой ВБП и общей выживаемостью [912] и может объяснять выраженную усталость. Повышение уровня щелочной фосфатазы может развиваться вторично к метастазам в кости и остеопорозу, вызванному ГТ [913]. 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 следует регулярно проводить визуализацию [914]. 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 [846], 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 тестостерона 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 [495], что описано как «острый эффект на фоне хронического» или «прорывное повышение».

Интервалы между измерениями уровня тестостерона четко не определены. Для оценки снижения уровня тестостерона и сохранения его кастрационного уровня следует определять его каждые 3–6 месяцев. Если уровень тестостерона выше кастрационного, можно попробовать перейти на другой аналог ЛГРГ или хирургическую орхидэктомию. У пациентов с повышением уровня ПСА и/или клиническими признаками прогрессирования необходимо во всех случаях определять уровень тестостерона для подтверждения кастрационно-рефрактерного состояния.

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 регулярно). 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 [915]. Важное значение имеет наблюдение за уровнем витамина D и кальция. На фоне ГТ рекомендуется выполнять остеосцинтиграфию каждые два года [916] или ежегодно при наличии других факторов риска [917, 918]. Однако в литературе отсутствуют научные данные высокого уровня о том, что такая схема снижает частоту скелетных осложнений на фоне ГТ, поэтому требуются проспективные исследования. Шкала FRAX позволяет определить пациентов с высоким риском остеопоротических осложнений, однако необходимо валидировать ее в условиях ГТ [919, 920].

Учитывая гепатотоксичность ГТ, необходимо не менее чем два раза в год проверять уровень трансаминаз.

Необходимо рекомендовать модификацию образа жизни пациентам, получающим ГТ (диета, физическая нагрузка, прекращение курения и т.д.), и необходимо лечить все имеющиеся заболевания, такие как сахарный диабет, гиперлипидемия и/или артериальная гипертензия [912, 913]. ГТ влияет на психический статус, и на ее фоне в три раза чаще встречается депрессия [921]. Оценка психического статуса должна входить в схему наблюдения. Кроме того, у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений необходимо 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 возникновения 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 можно оценить 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 [922, 923].

Количественная оценка накопления радиоизотопа при остеосцинтиграфии проводится автоматическим методом, например по индексу сканирования костей (Bone Scan Index) [924]. Однако остеосцинтиграфия ограничена так называемым феноменом «вспышки», который определяется как появление новых очагов, вызванное лечением, при первом контрольном исследовании. При длительном наблюдении он представляет собой благоприятный ответ. «Вспышки» наблюдаются в течение 8–12 недель терапии и могут приводить к ложноположительной диагностике прогрессирования. Вследствие этого 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 [846]. 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. В настоящее время стандартизация описания результатов может помочь в использовании этих методов [925].

На практике использование методов визуализации для оценки прогрессирования, которая может привести к изменению тактики лечения, необходимо ограничить уточнением прогрессирования: 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 до конца не изучено.

7.2.6. Рекомендации по наблюдению после гормональной терапии

Рекомендации	**СР**
Необходимо проводить первое обследование через 3 и 6 месяцев после начала лечения	Сильная
Конкретному пациенту необходимо проводить наблюдение с учетом 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 сбор анамнеза заболевания, ПРИ, определение уровня ПСА, часто с дополнительным определением уровня гемоглобина, креатинина и щелочной фосфатазы. Также необходимо определять уровень тестостерона, особенно в течение первого года	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 считается 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 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 его восприятие качества жизни [926]. 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 для качественного оказания помощи, и оно включает необходимость в ухаживающих лицах и партнерах [860]. 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 различных методик привели к широким вариациям в характере и общей частоте осложнений [927–930]. Наиболее частой послеоперационной проблемой является эректильная дисфункция, хотя следует учитывать и другие вопросы, включая отсутствие эякуляции, изменение качества оргазма и боль при оргазме. Пациенты также предъявляют жалобы на уменьшение длины полового члена (3,73%, 19/510 мужчин) [931]. Вторым наиболее частым осложнением остается недержание мочи в отдаленном периоде [927–930], хотя проблемы при мочеиспускании могут быть связаны со склерозом пузырно-уретрального анастомоза (1,1% после робот-ассистированной РПЭ) [932].

Частота развития вентральных грыж после малоинвазивной РПЭ при установке 12-миллиметрового безножевого троакара составляет 0,66% [933], и она ниже при использовании 8- и 5-миллиметровых троакаров [933]. Основным вопросом является то, позволяют ли новые методики, такие как робот-ассистированная РПЭ, уменьшить риск этих осложнений. В недавно проведенных систематических обзорах описаны показатели осложнений после робот-ассистированной РПЭ [380, 402–405], которые можно сравнивать с современными результатами позадилонной РПЭ [406]. По данным этих исследований, 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 недержание мочи осле робот-ассистированной РПЭ сохранялось у 21,3% пациентов по сравнению с 20,2% у больных после позадилонной РПЭ. Скорректированное ОР составило 1,08 (95% ДИ 0,87–1,34), а частота эректильной дисфункции – 70,4 и 74,7% соответственно, со скорректированным ОР 0,81 (95% ДИ 0,66–0,98) [407, 934]. При более длительном наблюдении показаны сопоставимые функциональные результаты обоих методов через 24 месяца [934, 935]. 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 [375].

8.2.2. Лучевая терапия

8.2.2.1. Осложнения дистанционной лучевой терапии

Анализ осложнений в исследовании ProtecT [936] показал, что после ДЛТ и 6-месячного курса ГТ развиваются гастроинтестинальные осложнения, 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 получены более низкие показатели гастроинтестинальных осложнений [937].

В систематическом обзоре и метаанализе обсервационных исследований, в которых сравнивали ЛТ с контрольной группой в ходе лечения РПЖ, показано повышение риска развития второго рака мочевого пузыря (ОР 1,39), колоректального рака (ОР 1,68) и прямой кишки (ОР 1,62) с сопоставимыми рисками при промежутке во времени 5 и 10 лет. Хотя абсолютный риск в течение 10 лет небольшой (1–4%), необходимо его обсуждать, особенно с пациентами молодого возраста [938].

8.2.2.2. Осложнения брахитерапии

У некоторых пациентов после имплантации развиваются серьезные осложнения со стороны мочевыводящей системы, такие как острая задержка мочеиспускания (1,5–22%), необходимость выполнения ТУР (до 8,7%) и недержание мочи (0–19%) [939]. 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

В систематическом обзоре Ramsay и соавт. и метаанализе [524] получены данные о более низкой частоте недержания мочи через год после криоаблации, чем после РПЭ, но при более длительном наблюдении выраженность различия снижалась. При этом отсутствуют статистически значимые различия между криоаблацией и ДЛТ в частоте недержания мочи через год (< 1%), а частота эректильной дисфункции через год после криоаблации сопоставима с показателями для РПЭ (0–40%). В настоящее время получено недостаточно данных, чтобы сравнить влияние криоаблации и ДЛТ на эректильную дисфункцию.

8.2.3.2. Осложнения HIFU-терапии

В отношении токсичности в литературе недостаточно информации по недержанию мочи, эректильной дисфункции или нарушению функции кишечника, чтобы сделать выводы, хотя через год показатели статистически значимо ниже, чем после РПЭ (ОР 0,06, 95% ДИ 0,01–0,48) [524].

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 [940, 941]. В небольшом рандомизированном контролируемом исследовании качество жизни через год наблюдения у пациентов с нелокализованным РПЖ, которые получали различные виды ГТ или которым не проводилось лечение. У пациентов, которые получали ГТ, снижены пространственное ориентирование, пространственное восприятие и рабочая память, а также чаще встречаются депрессия, тревожность, усталость и раздражительность на фоне лечения [942]. Напротив, в проспективном обсервационном исследовании с длительностью наблюдения до трех лет не показано снижения когнитивной функции после ГТ по сравнению с наблюдением или показателями у здоровых лиц [943]. По данным проспективного обсервационного исследования неметастатического РПЖ, ранняя ГТ связана с более низким качеством жизни, чем поздняя ГТ [944]. Результаты другого ретроспективного нерандомизированного исследования свидетельствуют о том, у пациентов, получавших аналоги ЛГРГ, был 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 статистически значимого независимого влияния на состояние здоровья [945].

При использовании специфических невалидированных анкет показано статистически значимое преимущество монотерапии бикалутамидом перед кастрацией в отношении физических способностей и либидо (не сексуальной функции) через 12 месяцев наблюдения [946]. 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 [947], а также либидо и эректильная функция [849]. ИГТ обсуждается в других разделах (см. раздел 6.4.4.3).

8.2.4.1. Сексуальная функция

Потеря либидо и эректильная дисфункция встречаются очень часто, с показателями до 93% [949]. Лечение приобретенной эректильной дисфункции, как правило, не отличается от общепринятого [950].

8.2.4.2. Приливы

Приливы, возможно, относятся к наиболее частым побочным эффектам ГТ (установленная частота составляет 44–80%) [949]. Они появляются через три месяца после начала лечения, длительно персистируют 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 несут риск развития сердечно-сосудистых осложнений [951].

Антидепрессанты, такие как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (венлафаксин или сертралин), эффективны в лечении приливов у мужчин, хотя и уступают ГТ. В проспективном исследовании (n = 919) сравнивали эффективность антидепрессанта венлафаксина (75 мг/сут) с ГТ, медроксипрогестероном (20 мг/сут) и ЦПА (100 мг/сут) [952]. 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 [953], поэтому необходимо провести проспективные рандомизированные контролируемые исследования, посвященные сравнению клонидина, вералиприда, габапентина [954] и акупунктуры [955].

8.2.4.3. Переломы костей, не связанные с метастазами

ГТ повышает ремоделирование костной ткани и снижает МПКТ, при этом наблюдается временная зависимость. Риск спонтанных переломов при длительной ГТ возрастает до 45% [956]. Перелом бедра связан со статистически значимым увеличением риска смерти [957]. 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%) [958], а также снижение массы тела, которые повышают риск переломов [959].

8.2.4.3.1. Варианты гормональной терапии

Монотерапию бикалутамидом можно рассматривать как сохраняющую костную ткань [960, 961], но ее назначение ограничено субоптимальной эффективностью (см. раздел 6.1.4.1.1.5.2.3 «Метастатический рак предстательной железы – гормональная терапия»). Влияние ИГТ на костную ткань может быть менее выраженным [962].

8.2.4.4. Метаболические изменения

Нарушение обмена липидов также встречается часто и может возникать уже в течение первых трех месяцев терапии [958]. ГТ также снижает чувствительность к инсулину и повышает уровень инсулина натощак, что считается маркером инсулинорезистентности. По данным ретроспективного анализа, у пациентов с сахарным диабетом метформин выглядит привлекательным препаратом для профилактики метаболических изменений [963], но к настоящему времени получено недостаточно данных по его применению у пациентов без сахарного диабета.

Метаболический синдром объединяет независимые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и, как правило, связанные с инсулинорезистентностью. Для постановки диагноза требуется не менее трех критериев [964]:

- 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, отмечается более высокая частота метаболического синдрома по сравнению с пациентами, не получающими лечения [965].

Масса скелетных мышц оказывает сильное влияние на скорость основного обмена и в свою очередь сильно зависит от гормонального воздействия [966]. 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, с более выраженным снижением у мужчин в возрасте ≥ 70 лет [967].

8.2.4.5. Сердечно-сосудистые заболевания

В настоящее время смертность от сердечно-сосудистых заболеваний является самой частой причиной смерти пациентов с РПЖ, превышая показатели смертности от самого РПЖ [784, 968, 969]. В ряде исследований показано, что курс ГТ на протяжении 6 месяцев и более коррелирует с повышенным риском развития сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний и инфаркта миокарда [970]. Анализ данных исследования RTOG 92-02 [971] и 94-08 [972] подтвердил повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний независимо от продолжительности ГТ. В систематическом метаанализе исследований RTOG 8531, 8610, 9202, EORTC 3089 и EORTC 22863 не показано повышения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [973]. Следует отметить, что имеются серьезные опасения относительно выводов метаанализа вследствие плохой оценки неточностей во включенных исследованиях [974, 975]. В метаанализе обсервационных данных показана связь между ГТ и риском сердечно-сосудистых заболеваний у больных РПЖ, например связь 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 [976]. В ретроспективном анализе базы данных обнаружено увеличение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с застойной сердечной недостаточностью или инфарктом миокарда в анамнезе [977], а в другом исследовании – у больных с метаболическим синдромом [978]. Считается, что антагонисты ЛГРГ реже вызывают сердечно-сосудистые осложнения, чем аналоги ЛГРГ [979]. Однако 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 [783]. Превентивные неспецифические мероприятия включают снижение массы тела, повышенные физические нагрузки, улучшение питания и отказ от курения [980].

8.2.4.6. Слабость

Слабость – это частое осложнение ГТ. Регулярная физическая нагрузка считается лучшим профилактическим мероприятием. Причиной слабости может быть анемия [949, 981]. При анемии необходимо выявлять этиологию (инвазия костного мозга преимущественно воспалительного характера, почечная недостаточность, дефицит железа, хроническая кровопотеря) и проводить индивидуализированное лечение. При дефиците железа обязательно назначается систематическая 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 [982].

8.2.4.7. Побочные эффекты со стороны нервной системы

Кастрация повышает риск инсульта [983] и, возможно, увеличивает риск депрессии и снижения когнитивных функций, например болезни Альцгеймера [984].

8.3. Общее качество жизни у мужчин с раком предстательной железы

Жить дольше с РПЖ не обязательно означает жить хорошо [860, 926]. В литературе убедительно показаны неудовлетворенные потребности и необходимость в постоянной поддержке ряда пациентов после диагностики и лечения РПЖ [985]. РПЖ оказывает влияние на членов семьи, и когнитивная поведенческая терапия позволяет уменьшить выраженность депрессии, тревожности и стресса у лиц, оказывающих помощь пациенту [986]. 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, повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений и переломов костей [940, 987]. Прямые симптомы при местнораспространенном или метастатическом раке, включая боль, гиперкальциемию, компрессию спинного мозга и патологические переломы, также отрицательно сказываются на состоянии здоровья [988, 989]. После лечения у пациентов с РПЖ снижается качество жизни по сравнению со здоровыми лицами, включая сексуальную функцию, функцию мочеиспускания и кишечника [990, 991].

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. Во время проведения 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. Исходы, описываемые пациентами (PROMs), для оценки качества жизни у онкологических больных

Опросник	Домен/показатель
Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G) [992]	Психологическое самочувствие, социальное/ семейное самочувствие, эмоциональное самочувствие и функциональные возможности
Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P) [993]	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) [994]	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) [995]	Функция мочеиспускания, кишечника и симптомы, связанные с лечением, а также сексуальная активность и сексуальная функция
Expanded prostate cancer index composite (EPIC) [996]	Функция мочеиспускания, кишечника, сексуальная функция и гормональные симптомы
Expanded prostate cancer index composite short form 26 (EPIC 26) [997]	Функция мочеиспускания, кишечника, сексуальная функция и гормональные симптомы
UCLA Prostate Cancer Index (UCLA PCI) [998]	Функция мочеиспускания, кишечника и сексуальная функция
Prostate Cancer Quality of Life Instrument (PCQoL) [999]	Функция мочеиспускания, кишечника и сексуальная функция, с дополнительной шкалой для оценки тревожности
Prostate Cancer Outcome Study Instrument [1000]	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 [936]. Показатели функции мочеиспускания по шкале EPIC (через 6 лет) были хуже у мужчин после РПЭ по сравнению с активным наблюдением или ЛТ (88,7, 89,0 и 91,4 соответственно), так же как и недержания мочи (80,9, 85,8 и 89,4 соответственно), общая сексуальная функция, сексуальная функция и обеспокоенность сексуальной функцией (32,3, 40,6 и 41,3 для общей сексуальной функции, 23,7, 32,5 и 32,7 для сексуальной функции и 51,4, 57,9 и 60,1 для обеспокоенности сексуальной функцией соответственно). По нашим данным, для 50 показателей шкалы EPIC не доступны минимальные клинически важные различия. Показатели функции кишечника по шкале EPIC через 6 лет наблюдения 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 общая (91,2, 93,2 и 93,0 соответственно).

Эти результаты по РПЭ и ЛТ поддерживаются другими обсервационными исследованиями, наиболее важное из которых – The Prostate Cancer Outcomes Study (PCOS) [930], в которое

входила когорта из 1655 мужчин (1164 в группе РПЭ и 491 в группе ЛТ). После 5 лет наблюдения у пациентов частота недержания мочи и ЭД была выше в группе РПЭ, а нарушения функции кишечника – в группе ЛТ. Однако, несмотря на показатели через 5 лет, при наблюдении в течение 15 лет не выявлено различий в скорректированных показателях недержания мочи, нарушения функции кишечника или эректильной дисфункции. 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 [937]. Поскольку 81% больных в группе ДЛТ получили ЛТМИ, риск осложнений современных методов ЛТ может быть несколько ниже.

В отношении показателей канцероспецифического качества жизни после брахитерапии наиболее качественные данные получены в одном небольшом рандомизированном исследовании (n = 200), в котором сравнивали РПЭ с двусторонним нервосбережением и брахитерапию у больных с 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 [1001]. 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 2 года [1002]. Нижеприведенные рекомендации основаны на этих данных и синтезе результатов 18 рандомизированных и нерандомизированных исследований, включенных в систематический обзор (n = 13604) [1003].

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

У больных локализованным РПЖ многопрофильная реабилитация под контролем медсестры (направленная на сексуальную функцию, переживания по поводу рака, диадическую терапию, депрессию, коррекцию функции кишечника и мочеиспускания) оказывает положительное влияние в ближайшие сроки на сексуальную функцию (4 месяца) (размер эффекта 0,45), а в отдаленном периоде – на сексуальные ограничения (12 месяцев) (размер эффекта 0,5) и переживания по поводу рака (размер эффекта 0,51) [1004].

У пациентов с недержанием мочи после РПЭ консервативные методы лечения 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 [1005]. Хирургические методы, включая установку слингов и искусственного сфинктера мочевого пузыря, статистически значимо снижают количество прокладок в день и повышают качество жизни. Общие показатели устранения недержания мочи составляют около 60%, а у 25% больных уменьшается выраженность недержания [1006].

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» [1007]. 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 были выше показатели домена сексуальной функции по шкале EPIC (наименьшее квадратичное среднее отклонение +9,6: 95% ДИ 3,1–16,0) по сравнению с дозой 20 мг в режиме «по требованию» или плацебо через

9 месяцев наблюдения [435]. По этой причине, учитывая противоречивые результаты, нельзя дать точные рекомендации, несмотря на тенденцию к раннему использованию ингибиторов ФДЭ-5 после РПЭ для реабилитации полового члена [1008]. Этот вопрос подробно обсуждается в рекомендациях ЕАУ по мужской сексуальной дисфункции [1009].

Пациенты после системной терапии

Как и у мужчин, которым проводится радикальное лечение (см. выше) при РПЖ стадии T1-T3, у пациентов после ЛТ и ГТ комбинированная психологическая поддержка под контролем медсестры и многопрофильная реабилитация под контролем физиотерапевта улучшают качество жизни. Проводимые мероприятия включают планирование действий по потребностям пациента, связанных 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 [1010].

Проведение аэробных и силовых упражнений умеренной интенсивности 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 по усталости (скорректированный средний показатель -4,0: 95% ДИ -7,4…-0,25) и одышке (скорректированный средний показатель -12,4: 95% ДИ -22,5…-2,3) через три месяца у пациентов, получающих ГТ [1011]. Такие вмешательства также приводят к клинически значимому улучшению показателя шкалы FACT-P (среднее различие 8,9: 95% ДИ 3,7–14,2) у больных, длительно получающих ГТ [1012, 1013]. Эти данные подтверждены в недавно проведенном 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) [981].

Бисфосфонаты повышают МПКТ бедра и позвоночника до 7% в течение года. Оптимальный режим применения золедроновой кислоты – каждые три месяца [1014] или раз в год [1015] – 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 [1016]. 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 [1017].

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 [1018]. Кроме того, в группе денозумаба была ниже частота переломов позвоночника (1,5 и 3,9%, p = 0,006). Это преимущество было одинаковым независимо от возрастной группы (< 70 или > 70 лет), продолжительности и типа ГТ, исходного уровня МПКТ, веса и исходного ИМТ. Также это преимущество не было связано с какими-либо значимыми побочными эффектами, включая развитие остеонекроза 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 [888]. 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

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 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 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, 2019

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 6
   - 2.1. Поиск данных 6
   - 2.2. Рецензирование 7
   - 2.3. Будущие цели 7
3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ 8
   - 3.1. Эпидемиология 8
     - 3.1.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по эпидемиологии, этиологии и патогенезу 8
   - 3.2. Гистологическая диагностика 9
     - 3.2.1. Светлоклеточный вариант почечно-клеточного рака 9
     - 3.2.2. Папиллярный вариант почечно-клеточного рака 9
     - 3.2.3. Хромофобный вариант почечно-клеточного рака 9
   - 3.3. Редкие опухоли почек 9
     - 3.3.1. Медуллярная карцинома почки 9
       - 3.3.1.1. Лечение медуллярной карциномы почки 10
     - 3.3.2. Карцинома, ассоциированная с терминальной стадией заболевания почек; почечно-клеточный рак, связанный с приобретенными кистами 10
     - 3.3.3. Папиллярная аденома 10
     - 3.3.4. Наследственные опухоли почек 10
     - 3.3.5. Ангиомиолипома 11
       - 3.3.5.1. Лечение 11
     - 3.3.6. Онкоцитома почки 12
     - 3.3.7. Кистозные образования почки 14
   - 3.4. Резюме по данным литературы по лечению редких опухолей почки 14
4. СТАДИРОВАНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ 15
   - 4.1. Стадирование 15
   - 4.2. Анатомическая классификация 16
5. ДИАГНОСТИКА 16
   - 5.1. Симптомы 16
     - 5.1.1. Физикальное обследование 16
     - 5.1.2. Лабораторная диагностика 16
   - 5.2. Инструментальные методы исследования 16
     - 5.2.1. Наличие контрастного усиления 17
     - 5.2.2. Визуализация с помощью компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии 17
     - 5.2.3. Другие виды исследований 17
     - 5.2.4. Рентгенологическое обследование для выявления метастатического почечно-клеточного рака 17
     - 5.2.5. Классификация кист почки по Bosniak 18

5.3. Биопсия опухоли почки 18
5.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике почечно-клеточного рака 19
6. ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ 20
6.1. Классификация 20
6.2. Анатомические факторы 20
6.3. Гистологические факторы 20
6.4. Клинические факторы 21
6.5. Молекулярные факторы 21
6.6. Прогностические системы и номограммы 22
6.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по прогностическим факторам 22
7. ЛЕЧЕНИЕ 23
7.1. Лечение локализованного почечно-клеточного рака 23
7.1.1. Введение 23
7.1.2. Хирургическое лечение 23
7.1.2.1. Резекция почки по сравнению с радикальной нефрэктомией 23
7.1.2.2. Сопутствующие вмешательства 25
7.1.3. Методики радикальной нефрэктомии и резекции почки 26
7.1.3.1. Методики радикальной нефрэктомии 26
7.1.3.2. Методики резекции почки 27
7.1.3.3. Положительный хирургический край после резекции опухоли 28
7.1.3.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по методикам радикальной нефрэктомии и резекции почки 28
7.1.4. Нехирургические подходы в качестве альтернативы хирургическому лечению 29
7.1.4.1. Сравнение хирургического и нехирургического лечения 29
7.1.4.2. Наблюдение 29
7.1.4.3. Методы абляции 30
7.2. Лечение местнораспространенного почечно-клеточного рака 32
7.2.1. Введение 32
7.2.2. Лечение пациентов с клинически положительными лимфоузлами (cN+) 32
7.2.3. Лечение местнораспространенного нерезектабельного почечно-клеточного рака 32
7.2.4. Лечение почечно-клеточного рака при венозном тромбозе 32
7.2.4.1. Доказательная база проведения хирургического лечения пациентам с опухолевым тромбом 32
7.2.4.2. Доказательная база различных хирургических стратегий 32
7.2.4.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению почечно-клеточного рака при венозном тромбозе 33
7.2.5. Адъювантная терапия 33
7.2.5.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по адъювантной терапии 34
7.3. Местнораспространенный/метастатический почечно-клеточный рак 34
7.3.1. Местное лечение местнораспространенного/метастатического почечно-клеточного рака 34
7.3.1.1. Циторедуктивная нефрэктомия 34
7.3.2. Местное лечение метастазов при метастатическом почечно-клеточном раке 36
7.3.2.1. Сравнение полного и неполного удаления метастазов 36
7.3.2.2. Местное лечение метастазов почечно-клеточного рака в кости 36
7.3.2.3. Местное лечение метастазов почечно-клеточного рака в головной мозг 37
7.3.2.4. Эмболизация метастазов 37

7.3.2.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по местному лечению метастазов при метастатическом почечно-клеточном раке 37
7.4. Системная терапия при метастатическом почечно-клеточном раке 38
7.4.1. Химиотерапия 38
7.4.1.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по системной терапии при местнораспространенном/метастатическом почечно-клеточном раке 38
7.4.2. Иммунотерапия 38
7.4.2.1. Интерферон-α в режиме монотерапии и в комбинации с бевацизумабом 38
7.4.2.2. Интерлейкин-2 39
7.4.2.3. Вакцины и таргетная иммунотерапия 39
7.4.2.4. Блокада иммунных контрольных точек 39
7.4.2.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по иммунотерапии при метастатическом почечно-клеточном раке 41
7.4.3. Таргетная терапия 42
7.4.3.1. Ингибиторы тирозинкиназы 42
7.4.4. Моноклональные антитела против циркулирующего VEGF 44
7.4.4.1. Монотерапия бевацизумабом и комбинация бевацизумаба с интерфероном-α 44
7.4.5. Ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих 44
7.4.5.1. Темсиролимус 44
7.4.5.2. Эверолимус 45
7.4.6. Стратегии лечения 45
7.4.6.1. Лечение пациентов со светлоклеточным метастатическим почечно-клеточным раком, ранее не получавших лечения 45
7.4.6.2. Несветлоклеточный почечно-клеточный рак 46
7.4.6.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по системной терапии метастатического почечно-клеточного рака 47
7.5. Рецидив почечно-клеточного рака 48
7.5.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по местнораспространенному/метастатическому почечно-клеточному раку 49
8. НАБЛЮДЕНИЕ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА 49
8.1. Введение 49
8.2. Каким образом, кого и когда обследовать? 50
8.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по наблюдению после радикальной нефрэктомии, резекции почки или аблации почечно-клеточного рака 51
8.4. Исследовательские приоритеты 51
9. ЛИТЕРАТУРА (представлена в конце издания) 51
10. КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ 51
11. ИНФОРМАЦИЯ ПО ЦИТИРОВАНИЮ 52

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, 2]. 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 2018 г.

1.5.2. Резюме по изменениям

В рекомендациях по ПКР 2019 г. обновлены все главы из публикации 2018 г. Во всем документе добавлены ссылки на литературу.

3.4. Резюме по данным литературы по лечению редких опухолей почки

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
При подтвержденной на биопсии онкоцитоме показано динамическое наблюдение в качестве приемлемой альтернативы хирургическому лечению или абляции	Слабая

7.2.5.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по адъювантной терапии

Резюме по данным литературы	УД
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

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
У пациентов с мПКР монотерапия сунитинибом не уступает по эффективности циторедуктивной нефрэктомии в комбинации с сунитинибом	1a
Монотерапия сунитинибом не уступает по эффективности ранней циторедуктивной цистэктомии с последующей терапией сунитинибом у пациентов группы промежуточного и плохого прогноза по MSKCC, которым требуется системная анти-VEGF терапия	2b

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-VEGFR 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

2. Методы

2.1. Поиск данных

В клинических рекомендациях 2019 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 11 июля 2017 г. до 18 июня 2018 г. Поиск проводился в базе данных Medline, EMBASE и библиотеке Кохрана. Всего было найдено 996 публикаций, которые оценивали по клинической значимости. В обновление рекомендаций включено 39 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 [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 основные 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.

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
5. Диагностика	Раздел 5.2 (диагностика) изменен по результатам систематического обзора [7]. 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 [8]. Остальной текст главы обновлен на основании структурированного анализа литературы. Системная терапия при метастатическом ПКР: этот раздел 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 базы данных, созданной рабочей группой [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.

2.2. Рецензирование

Все изменения, сделанные по результатам систематических обзоров, прошли рецензирование. Кроме того, проведено рецензирование всего текста рекомендаций перед публикацией.

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 2–3% всех эпителиальных опухолей с самым высоким уровнем заболеваемости в западных странах. 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. Показатели распространенности значительно варьируют. Наиболее высокие цифры наблюдаются в Северной Америке и Европе, а самые низкие – в Азии и Африке. В странах Западной Европы показатели остаются стабильными в течение последних 10 лет. В 2012 г. в Европейском союзе зарегистрировано 84 400 новых случаев ПКР и 34 700 смертей, связанных с ПКР [10, 11]. Общий уровень смертности от ПКР в Европе рос вплоть до начала 90-х гг. XX в., после чего он стабилизировался или стал снижаться [12]. 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. В США также наблюдается увеличение показателей [13].

Частота заболеваемости среди мужчин в 1,5 раза выше, чем среди женского населения. Пик заболеваемости приходится на возрастной промежуток 60–70 лет. Этиологические факторы включают курение, ожирение и артериальную гипертензию [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, ацетаминофен и нестероидные противовоспалительные препараты (кроме аспирина), овощи семейства крестоцветных, мочекаменную болезнь и вирусный гепатит [15]. Следует отметить, что в литературе опубликованы противоречивые данные. Умеренное потребление алкоголя имеет защитный эффект, причины которого неизвестны [16–19]. Наиболее эффективными мерами профилактики являются отказ от курения и профилактика ожирения [20, 21]. Низкая физическая активность, избыточное употребление алкоголя, повышенная масса тела и неправильная диета обусловливают более 20% случаев ПКР [10, 21].

Вследствие широкого распространения инструментальных методов диагностики, включая ультразвуковое исследование (УЗИ) и компьютерную томографию (КТ), увеличилось количество случайно выявляемых опухолей. Данные образования чаще имеют меньшие размеры и более низкую стадию [22].

3.1.1. 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

3.2. Гистологическая диагностика

Рак почки включает широкий спектр гистологических вариантов, описанных в классификации ВОЗ 2016 г. [23]. Три основных типа ПКР включают светлоклеточный (сПКР), папиллярный (пПКР I и II типов) и хромофобный рак (хПКР). Классификация ПКР подтверждена цитогенетическим и генетическим анализом [23] (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 [23].

3.2.1. 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 [24]. Прогноз для пациентов с сПКР хуже, чем для пациентов с пПКР и хПКР [25, 26], даже после стратификации по степени и стадии [27]. 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.) [28]. Подробности описаны в разделе 6.3 «Гистологические факторы».

3.2.2. Папиллярный вариант почечно-клеточного рака

Папиллярный ПКР (пПКР) занимает второе место среди морфотипов ПКР. пПКР разделяют на два типа [23], 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 [29]. Макроскопический пПКР хорошо очерчен, имеет псевдокапсулу, опухоль желтого или коричневого цвета, мягкой структуры. По сравнению со светлоклеточным вариантом пПКР намного чаще выявляют в локализованной стадии (pT1-2N0M0) и он имеет более высокую пятилетнюю канцероспецифическую выживаемость [30]. пПКР первого типа встречается чаще и, как правило, имеет более благоприятный прогноз, чем пПКР второго типа [23, 31]. Экзофитный сферический рост, псевдонекротические изменения и псевдокапсула являются характерными признаками пПКР первого типа. Опухоль становится хрупкой. На КТ после введения контраста определяются очаги сниженной плотности в центральных областях опухоли, окруженные жизнеспособной опухолевой тканью, представленной на КТ серпигинозной, накапливающей контраст границей [32].

3.2.3. 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 [23]. Типичные генетические изменения включают отсутствие хромосом Y, 1, 2, 6, 10, 13, 17 и 21 [23]. Прогноз при этой опухоли относительно хороший, с высокими показателями пятилетней безрецидивной и канцероспецифической выживаемости и десятилетней канцероспецифической выживаемости [33]. В новой системе градирования ВОЗ/ISUP объединены гибридная онкоцитома (хромофобный рак) и хПКР.

3.3. Редкие опухоли почек

Более редкие виды составляют 10–15% опухолей почек. 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.

3.3.1. Медуллярная карцинома почки

Медуллярная карцинома почки представляет собой очень редкую опухоль, составляющую < 0,5% всех ПКР [34], 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 [35, 36], и у большинства пациентов (~67%) при первичной диагностике выявляются метастазы [35, 37]. Даже у больных, у которых устанавливается диагноз локализованного ПКР, вскоре после лечения могут появляться макрометастазы, часто в течение нескольких недель.

3.3.1.1. Лечение медуллярной карциномы почки

Несмотря на лечение, медиана общей выживаемости в большинстве исследований составляет 13 месяцев [35]. 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 [35]. К настоящему времени неизвестна роль метастазэктомии.

Паллиативная лучевая терапия позволяет достичь регрессии в таргетных зонах, но не влияет на прогрессирование за пределами поля облучения [38, 39]. Медуллярная карцинома почки устойчива к монотерапии таргетными антиангиогенными препаратами, включая ингибиторы тирозинкиназ (ТКИ) и ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих (mTOR) [35, 40, 41]. Краеугольным камнем системного лечения является цитотоксическая терапия, на фоне которой примерно у 29% пациентов наблюдается частичный или полный ответ [40]. В литературе не опубликовано результатов проспективного сравнения различных режимов химиотерапии, но в большинстве исследований использовали различные комбинации препаратов платины, таксанов, гемцитабина и/или антрациклинов [35, 36]. Кроме того, эффективна высокодозная интенсивная комбинация метотрексата, винбластина, доксорубицина и цисплатина (MVAC) [42], хотя в ретроспективном исследовании не показано преимущества перед комбинацией цисплатина, паклитаксела и гемцитабина (CPG) [36]. В ряде публикаций описана эффективность монотерапии ингибиторами иммунных контрольных точек PD-1, хотя к настоящему времени недостаточно данных для определения показателей ответа [38, 39]. Если это возможно, необходимо включать пациентов в клинические исследования новых подходов к лечению, особенно при неэффективности цитотоксической терапии первой линии.

3.3.2. 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 [43, 44]. Относительно неопасный исход опухолей при ТСЗП связан со способом постановки диагноза, и в настоящее время еще не установлены специфические молекулярные пути [44]. 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 [43–45]. Специфический подтип ПКР, возникающий только на ТСЗП, в частности при приобретенных кистах, описывается как ПКР, связанный с приобретенными кистами почки [46]. Он имеет неагрессивное течение вследствие раннего выявления у пациентов с ТСЗП при периодическом наблюдении [23].

3.3.3. Папиллярная аденома

Эти опухоли имеют папиллярное или тубулярное строение с низкой степенью дифференцировки, диаметр 15 мм и менее [47], согласно классификации ВОЗ 2016 г. [23].

3.3.4. 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 [48]. 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 [46, 47, 49, 50].

Пациентам с ПКР, связанным с наследственными синдромами, может потребоваться повторное хирургическое лечение [51, 52]. 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 [53]. 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 [54].

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 [55].

3.3.5. Ангиомиолипома

Ангиомиолипома (АМЛ) – доброкачественная мезенхимальная опухоль, которая может возникать спорадически или при туберозном склерозе (ТС) [56]. У женщин она встречается в 4 раза чаще [68]. 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 [23, 47, 57]. 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. До операции трудно дифференцировать АМЛ и опухоли из гладкомышечных клеток, а также эпителиальные опухоли. 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. АМЛ с вовлечением ЛУ и опухолевым тромбом имеет доброкачественный характер. Эпителиоидная АМЛ, очень редкий вариант АМЛ, состоит не менее чем из 80% эпителиоидных клеток [47, 57]. Она является потенциально злокачественным вариантом, хотя пропорция агрессивных опухолей сильно варьирует. В 2016 г. предложены критерии ВОЗ для прогнозирования биологического поведения эпителиоидных АМЛ [47, 57]. АМЛ имеет медленный и постоянный рост и обычно связана с минимальными осложнениями [58].

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. Тенденция к кровоточивости связана с ангиогенным компонентом опухоли, который включает неравномерно растущие и аневризматические кровеносные сосуды [59]. Основными факторами риска развития кровотечений являются размер опухоли, степень выраженности ангиогенного компонента и наличие ТС [59, 60]. При невозможности подтвердить доброкачественный характер образований с помощью методов визуализации показано хирургическое лечение в соответствии с настоящими рекомендациями для ПКР.

3.3.5.1. Лечение

В большинстве случаев при АМЛ можно проводить динамическое наблюдение [56, 58, 61] (УД: 3). При стойком болевом синдроме, остром или повторном кровотечении показано хирургическое лечение АМЛ. Кроме того, профилактическая резекция образований размером ≥ 4–5 см позволяет предотвратить спонтанный разрыв и тяжелое кровотечение. Риск кровотечения вследствие разрыва повышается с увеличением размера АМЛ. Органосохраняющие вмешательства являются методом выбора. Трансартериальная селективная катетерная эмболизация применяется при крупных опухолях (≥ 4–5 см) у пациентов с противопоказаниями для хирургического вмешательства или

в случае острого кровотечения. При очень больших по размеру АМЛ можно выполнить предварительную эмболизацию для сморщивания опухоли перед органосохраняющей операцией с целью сохранения функционирующей паренхимы почки. Селективная эмболизация является эффективной для деваскуляризации АМЛ, но только для уменьшения объема [62]; в долгосрочной перспективе ее роль ограничена [63, 64]. Кроме того, для лечения АЛМ можно использовать радиочастотную абляцию [58, 59, 65]. По данным рандомизированных исследований, у пациентов с ТС для снижения объема АМЛ, часто выявляемых в обеих почках, эффективен ингибитор mTOR эверолимус [66, 67].

3.3.6. 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 [23, 68]. Диагностическая точность методов визуализации (КТ, МРТ) в диагностике онкоцитомы ограничена, и патоморфологическое исследование остается единственным достоверным методом [23, 68]. 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) [23], другие ПКР (12,5%) и другие доброкачественные образования (4,2%) [69]. В большинстве случаев онкоцитома медленно растет, с увеличением размера менее чем на 14 мм в год [70–72]. 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) [23]

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 [73]
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 [26]	Высокий, очень агрессивный рак. Медиана выживаемости – 30 месяцев [74]	Хирургическое лечение. Низкая эффективность таргетной терапии [75]
Медуллярная карцинома почки	Очень редкая опухоль. Встречается преимущественно у молодых мужчин афроамериканской расы, носителей гена серповидноклеточной анемии	Высокий, очень агрессивный рак. Медиана выживаемости – 5 месяцев [74]	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 [76]	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 [23]	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 [77, 78]	Доброкачественный характер	Наблюдение (при наличии гистологического подтверждения) [71, 72, 79]. 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

3.3.7. 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 [80]. 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) [81]. 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 [80].

Наиболее частым гистологическим типом для кист III класса является сПКР с псевдокистозными изменениями и низким злокачественным потенциалом [82, 83]; 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 [80, 84, 85].

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: • крупные опухоли (рекомендуемый порог для вмешательства отсутствует, предлагаемый ранее размер > 4 см оспаривается); • женщины детородного возраста; • пациенты, у которых ограничен последующий контроль или доступ к экстренной помощи	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 локализованной медуллярной карциноме почки показана радикальная нефрэктомия	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 [86], но она требует постоянного улучшения [23, 87]. В 2012 г. опубликовано дополнение, и его прогностическая ценность подтверждена в одно- и многоцентровых исследованиях [88, 89]. 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 [90];
- начиная с версии классификации TNM от 2002 г., опухоли с инвазией в жировую ткань почечного синуса относятся к стадии pT3a;
- при прорастании опухоли в почечный синус прогноз хуже, чем при инвазии в паранефральную жировую клетчатку, однако такие опухоли включены в одну группу pT3a [91–93] (УД: 3);
- некоторые подгруппы классификации могут перекрываться (pT2b, pT3a, pT3c и pT4) [89];
- для определения категории M у больных ПКР необходимо выполнять тщательное дооперационное инструментальное обследование (КТ органов грудной клетки и органов брюшной полости) [94, 95] (УД: 4).

Таблица 4.1. Классификация TNM рака почки 2017 г. [86] и дополнение 2012 г. [96]

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 [97–99]. 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 [89, 100] (УД: 3). Классическая триада (боль в боку, макрогематурия и пальпируемое образование в брюшной полости) в настоящее время встречается редко (6–10%) и связано с агрессивной гистологией и поздней стадией заболевания [41, 101] (УД: 3).

Примерно у 30% пациентов с клиническими симптомами выявляются паранеопластические синдромы [102] (УД: 4). У части больных определяются симптомы, вызванные метастазами, включая боль в костях или постоянный кашель [103] (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) [104], 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 [105, 106] (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 [107] (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 [108–110] (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 [111] (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 [77, 112–114] (УД: 3). КТ органов брюшной полости позволяет получить информацию [115]:

- о строении и функции контралатеральной почки [116] (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 [117, 118].

При неопределенных результатах КТ УЗИ с контрастным усилением является хорошей альтернативой для описания характеристик опухолей почки [7] (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 [130–133] (УД: 3).

МРТ показана пациентам с аллергией на контрастное вещество и беременным без нарушения функции почек [120, 123] (УД: 3). В настоящее время проводится изучение современных режимов МРТ, включая диффузно-взвешенный и перфузионно-взвешенный, для оценки опухолей почки [124].

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) [81].

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 [125].

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 [105, 106] (УД: 2a). Выполнение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) не рекомендуется [7, 126] (УД: 1b).

5.2.4. Рентгенологическое обследование для выявления метастатического почечно-клеточного рака

КТ органов грудной клетки является точным методом выявления метастазов в легких [94, 95, 127–129] (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 [127, 130, 131] (УД: 3). Тем не менее при наличии специфических лабораторных или клинических признаков и симптомов рекомендуется выполнить остеосцинтиграфию, КТ головы или МРТ головного мозга [130, 132, 133] (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 [134, 135] (УД: 3). В системе Bosniak также приводится рекомендуемое лечение для каждой из категорий (табл. 5.1).

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 аблации; для выбора оптимальной формы медикаментозного и хирургического лечения при метастатическом процессе [136–141] (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).

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 [139, 142] (УД: 2b). Для толстоигольной биопсии идеально подходят иглы 18G, поскольку они связаны с низким уров-

нем осложнений и позволяют в большинстве случаев получить достаточное количество ткани для диагностики [136, 140, 143] (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 [136, 140] (УД: 3).

Толстоигольная биопсия выглядит предпочтительнее для оценки характеристик солидных образований, а комбинация с ТАБ позволяет повысить точность [144–146] (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 [146]. В других исследованиях показано, что прогностическими факторами информативности толстоигольной биопсии являются солидный характер образования, размер опухоли и экзофитный рост [136, 139, 142] (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 [146] (УД: 2b). Однако в 0–22,6% она является неинформативной (8% в метаанализе) [137–143, 147] (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%) [136, 148–150].

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% [146].

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) [146] (УД: 2b).

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 [136, 139, 151, 152] (УД: 4). Чтобы избежать областей центрального некроза, при крупных опухолях желательно выполнять биопсию из периферической зоны [153] (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 [154].

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) [136, 139, 146] (УД: 2b). Комбинация ТБА и толстоигольной биопсии дает взаимодополняющие результаты, особенно при сложных кистозных образованиях [140, 147, 148, 155, 156] (УД: 3).

В целом чрескожная биопсия имеет низкий показатель осложнений [146]. В литературе опубликованы единичные случаи рассеивания опухолевых клеток по биопсийному тракту. 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 [146].

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 аблации 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 [86] (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 [157]. Степень ядерной атипии по Фурману является общепринятой системой гистологической градации ПКР [158]. Несмотря на различия между одним и разными исследователями, она является независимым прогностическим фактором [159]. Упрощенная двух- или трехуровневая классификация по Фурману может иметь такую же точность, как и классическая четырехуровневая система [160, 161] (УД: 3). Новая система градирования ВОЗ/ISUP [162], которая заменит систему Фурмана, требует валидации для использования в прогностических шкалах и номограммах.

По данным однофакторного анализа, прогноз у пациентов с ПКР зависит от гистологического типа: хПКР > пПКР > сПКР [163, 164]. Однако при стратификации по стадии опухоли теряется прогностическая значимость гистологического типа [25, 164] (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 [165].

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 [25, 26, 166]

Тип	Встречаемость среди ПКР, %	Распространенный процесс на момент постановки диагноза (T3-4, N+, M+), %	Степень дифференцировки по Фурману* (3-я или 4-я) [176], %	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 [168, 169]. 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 [166].

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 [170]: 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 [171]. Хотя он редко встречается, о нем следует помнить при лечении молодых пациентов. Классификация ПКР подтверждена с помощью генетических и цитогенетических исследований [167, 172, 173] (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 [103, 174–178] (УД: 3).

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 [179], PTEN (гомолог фосфатазы и тензина), Е-кадерин, С-реактив-

ный белок, остеопонтин [180] и CD 44 (клеточная адгезия) [181, 182], CXCR3 [183] и другие маркеры клеточного цикла и пролиферации [63, 184] (УД: 3). До настоящего времени ни один из этих маркеров не позволил увеличить точность прогностических систем, они не прошли внешнюю валидацию и их использование в клинической практике не рекомендуется.

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 [185–187]. Опубликованные результаты свидетельствуют о менее благоприятном прогнозе при мутации BAP1 по сравнению с мутацией PBRM1 [186]. 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 [188].

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. 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

Во многих ретроспективных исследованиях, а также в одном проспективном рандомизированном исследовании, которые включали пациентов с локализованным ПКР небольшого размера, соответствующие стадии T (pT1), показатели канцероспецифической выживаемости для резекции почки и радикальной нефрэктомии были сопоставимы [203–207]. В литературе опубликовано мало работ, в которых напрямую сравнивали оба метода в отношении онкологической безопасности, и большая часть данных получена при сравнении ретроспективных серий, включавших когорты пациентов разного размера, в том числе небольшого. 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 [202, 208–210].

В ряде ретроспективных анализов крупных баз данных показано снижение сердечно-сосудистой смертности после резекции почки [209, 211], 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 [212, 213].

В Кохрановском 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 [214].

При анализе базы данных Medicare [215] 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 [216]. 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. На основании этих данных можно прийти к выводу, что преимущество в общей выживаемости после резекции остается недоказанным.

Предполагалось, что более выраженное нарушение функции почки после радикальной нефрэктомии отрицательно влияет на общую выживаемость [208, 217]. У больных с нормальной функцией почки перед операцией и снижением СКФ вследствие хирургического лечения, как правило, в отдаленном периоде функция почки остается стабильной [218]. 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 [203, 204, 206, 220–224].

В отношении интра- и периоперационной травматичности/осложнений, связанных с резекцией почки и радикальной нефрэктомией, различия в длительности госпитализации [204, 205, 223], объеме переливаемой крови [204, 223, 224] или средней интраоперационной кровопотере отсутствуют [204, 223]. Частота осложнений описана не стандартизированно, и оба метода сопоставимы [231]. Несмотря на то что в одном исследовании время операции было выше для резекции почки [225], это не подтверждено другими авторами [202].

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 ($p = 0{,}04$) [226]. 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 (ОР 0,6, $p < 0{,}001$), смерти по онкологическим причи-

нам (ОР 0,58, p = 0,001) и смерти по всем причинам заболевания (ОР 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 (ОР 2,0, p < 0,001). При этом показатели рецидива (ОР 0,61, p = 0,004) и канцероспецифической смертности (ОР 0,65, p = 0,03) после резекции почки были ниже [227].

Однако у некоторых пациентов с локализованным ПКР органосохраняющее лечение невозможно:

- из-за недостаточного объема остающейся паренхимы для поддержания адекватной функции почки;
- тромбоза почечной вены.

В таких ситуациях необходимо выполнить радикальную нефрэктомию, которая включает удаление почки с опухолью. Полное удаление первичной опухоли открытым или лапароскопическим доступом позволяет получить хорошие показатели излечения.

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 [228]. Многофакторный анализ показал, 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 [228]. В двух небольших ретроспективных исследованиях оценивали роль ипсилатеральной адреналэктомии во время радикальной нефрэктомии [229, 230], но только в одном исследовании описана пятилетняя канцероспецифическая выживаемость [229]. Ни в одном из исследований не описаны периоперационные результаты или показатели качества жизни. Низкое качество обоих исследований (небольшое число пациентов, широкий доверительный интервал и короткий период наблюдения) не позволяют сделать окончательные выводы.

7.1.2.2.2. Лимфаденэктомия при клинически отрицательных лимфоузлах (cN0)

Показания к лимфаденэктомии (ЛАЭ) при ПКР остаются противоречивыми [231]. 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+) [232]. КТ/МРТ не позволяют выявить мелкие метастазы в ЛУ обычной формы и размеров [233]. Тактика лечения клинически положительных ЛУ описана в разделе 7.2 по местнораспространенному ПКР.

Что касается пациентов с клинически отрицательными ЛУ (cN0), к настоящему времени проведено шесть исследований, включая одно рандомизированное [232] и пять сравнительных [115, 234–237].

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 высокого риска. 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 [238]. По данным ряда исследований, количество ЛУ с метастазами (< или > 4), а также интра- и экстракапсулярная инвазия метастазов коррелируют с прогнозом [233, 239–241]. 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 [242]. 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) [243]. 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 [244].

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 [232]. 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 [233, 234, 245]. При ЛАЭ следует удалить не менее 15 ЛУ [243, 246]. В настоящее время изучается эффективность ЛАЭ с удалением сторожевых узлов [247, 248].

7.1.2.2.3. Эмболизация

Предварительная эмболизация опухоли перед обычной нефрэктомией не дает никаких преимуществ [249, 250]. У пациентов, которые не могут перенести операцию, или больных с нерезектабельным ПКР эмболизация помогает контролировать симптомы, например макрогематурию или боль в боку [251–253]. 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. Опубликовано 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 [255–257]. Согласно результатам систематического обзора, лапароскопическая радикальная нефрэктомия имеет более низкую травматичность, чем открытая [202].

По данным одного рандомизированного [256] и двух нерандомизированных исследований [204, 258], 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 [258]. 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 [204, 256, 258]. 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 [204].

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 [257–259]. В обеих группах наблюдались сопоставимые показатели интра- и послеоперационных осложнений. Кроме того, были схожими показатели канцероспецифической, общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования (ВБП) [257–259] (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 [260]. В двух рандомизированных [260, 261] и квазирандомизированном исследовании [262] получены сопоставимые онкологические результаты ретро- и трансперитонеального доступа. Между двумя видами нефрэктомии не наблюдалось различий в показателях качества жизни.

В квазирандомизированном исследовании [262] и обзоре базы данных [225] сравнивали стандартную лапароскопическую технику и технику с ручной ассистенцией. Показатели пятилетней общей, канцероспецифической и безрецидивной выживаемости были сопоставимы. 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 [225, 262]. 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 [263]. Аналогичные результаты получены в обсервационном когортном исследовании, в котором сравнивали однопортовую и трехпортовую лапароскопическую радикальную нефрэктомию [264, 265]. 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 [266–269] и общей выживаемости [268, 269] в центрах, обладающих опытом выполнения лапароскопических операций. При лапароскопическом доступе показана более низкая средняя кровопотеря [266, 268, 270], хотя не обнаружено различий в отношении послеоперационной смертности, частоты развития тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии [266, 268]. В группе лапароскопической резекции, как правило, было выше общее время операции [267–269] и время тепловой ишемии [266, 268, 270, 271]. При сравнительном анализе снижение СКФ в раннем послеоперационном периоде было более выражено в группе лапароскопической резекции [269], 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 [271]. Ретро- и трансперитонеальная резекции почки имеют сопоставимые периоперационные результаты [272]. В крупном исследовании показано, что обычная энуклеация опухоли дает схожие показатели ВБП и канцероспецифической выживаемости со стандартной резекцией почки или радикальной нефрэктомией [273, 274].

Лапароскопическая резекция почки с мануальной ассистенцией редко выполняется. В недавно проведенном 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 [273].

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 [276, 277].

Хотя опубликованы отдаленные результаты стандартной лапароскопической резекции почки [266], 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 [278]. В недавно проведенном 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 [279].

В недавно проведенном 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 [280].

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 [281].

7.1.3.3. Положительный хирургический край после резекции опухоли

Частота положительного хирургического края после резекции почки составляет около 2–8% [281]. В исследованиях, в которых сравнивали различные доступы (открытый, лапароскопический и робот-ассистированный), получены противоречивые результаты [282, 283]. По данным большинства работ, интраоперационное исследование замороженных срезов не влияет на риск положительного хирургического края при исследовании всего препарата [284]. Положительный хирургический край встречается чаще, когда органосохраняющее лечение проводится по абсолютным показаниям (опухоли единственной почки – 27 и 4%, двусторонние опухоли – 23 и 10,4%), и у пациентов с неблагоприятными морфологическими характеристиками (pT2a-T3a, степень злокачественности III–IV) [285–288]. Влияние положительного края на отдаленные онкологические результаты не определено [282], но он не ухудшает канцероспецифическую выживаемость [286, 287]. По этой причине радикальная нефрэктомия или повторная резекция краев во многих случаях является избыточной, хотя у небольшого числа больных может оставаться резидуальная опухоль [289]. Местный рецидив в ложе опухоли выявляется у 16% пациентов с положительным хирургическим краем и 3% больных с отрицательным краем [285]. Необходимо информировать пациентов с положительным хирургическим краем, что им требуется более интенсивное наблюдение (визуализация) и у них выше вероятность повторного местного лечения [286, 290]. При этом отрицательный хирургический край не является абсолютной защитой от рецидива [291].

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 [215, 292, 293]. 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 [292]. При анализе пациентов пожилого возраста (старше 75 лет) в группе хирургического лечения не показано преимущества в канцероспецифической смертности [294–296].

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 [297, 298]. Активное наблюдение определяется как мониторинг размера опухоли с помощью последовательной визуализации (УЗИ, КТ или МРТ) с отсроченным вмешательством в случае прогрессирования опухоли [299]. 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 [300, 301].

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 [297]. В другом сравнительном исследовании радикальной нефрэктомии, резекции почки и активного наблюдения опухолей почки стадии T1a при длительности наблюдения 34 месяца [302] не выявлено различий в общей и канцероспецифической выживаемости.

Недавно были опубликованы первые результаты многоцентрового реестра Delayed Intervention and Surveillance for Small Renal Masses (DISSRM) [303]. 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 [304].

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 [304]. 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 [299–301, 305–308].

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 [309].

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 [310–312]. 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 [311]. При использовании чрескожного доступа была ниже средняя длительность госпитализации [311–313]. В литературе не опубликовано исследований, в которых бы сравнивали наблюдение и методы абляции.

Согласно результатам недавно проведенного систематического обзора, который включал 82 статьи, частота осложнений составляет от 8 до 20% и в они в большинстве случаев имеют легкую степень [314]. 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 [315, 316], а в других выявлено статистически значимое преимущество резекции почки по ряду или всем показателям [317–320]. 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 [315–317], хотя в других не обнаружено различий по другим периоперационным показателям, времени восстановления, частоте осложнений или уровню креатинина в послеоперационном периоде. В двух исследованиях [319, 320] 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 [318–320]. Показатели развития ХБП также были смешанными – в одном из исследований результаты были в пользу криоаблации [318], в другом – с сильным преимуществом резекции почки [319], в третьем не выявлено различий между двумя методами [320]. В исследовании, в котором сравнивали резекцию почки и методы абляции, включая криоаблацию и РЧА [242], показано преимущество резекции почки в пяти- и десятилетней канцероспецифической выживаемости.

В недавно проведенном исследовании сравнивали резекцию почки (n = 1057), РЧА (n = 180) и криоаблацию (n = 187) при опухолях стадии cT1. Результаты свидетельствуют об отсутствии 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 [212].

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 [321–324].

Частота осложнений составила 29% пациентов, но в основном они были незначительными. Показатели осложнений в группе лапароскопической и чрескожной абляции были сопоставимы. В одном из исследований с ограниченным количеством пациентов [323] 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 [325–327].

В одном из исследований [302], 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% [325], но общая выживаемость была ниже в группе РЧА, хотя пациенты в группе нефрэктомии были моложе [325].

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 недавно проведенном метаанализе описаны сравнимые показатели осложнений и послеоперационной СКФ в группе радиочастотной абляции и резекции почки [328]. Частота местного рецидива выше в группе радиочастотной абляции, чем в группе резекции (ОР = 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 [329].

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 (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 [330].

7.1.4.3.5. Сравнение крио- и радиочастотной абляции

В двух исследованиях сравнивали РЧА и криоабляцию [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 криоабляции. Кроме того, между двумя методами не выявлено различий в частоте осложнений по Clavien [331].

7.1.4.3.6. Другие методы абляции

В ряде исследований показана эффективность других методов абляции, включая микроволновую абляцию, лазерную абляцию и абляцию сфокусированным высокоинтенсивным ультразвуком. 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
В группе пожилых пациентов и/или пациентов с сопутствующими заболеваниями с небольшими опухолями можно предлагать активное наблюдение, радиочастотную абляцию и криоабляцию.	Сильная

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 [28]. При этом границы лимфодиссекции до конца не определены [233]. 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 [238].

7.2.3. Лечение местнораспространенного нерезектабельного почечно-клеточного рака

Эмболизация позволяет контролировать симптомы, включая макрогематурию или боль в боку, у пациентов с нерезектабельной опухолью [251–253]. 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 [335–343]. 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 [340] 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 [344, 345]. 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 [346, 347]. Предоперационная эмболизация [348] 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 [349].

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 [344, 346, 347, 349]. 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 [350–354] (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 [355]. Протеины теплового шока (пептидный комплекс 96 (витеспен)) [356] 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) [357]. 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 [358]. 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 [174].

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 [360, 361].

Исследование S-TRAC включало 615 пациентов с рандомизацией 1:1 в группу сунитиниба и плацебо [362]. 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 недавно проведенном 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 [364]. Роль и последовательность циторедуктивной нефрэктомии в эру таргетной терапии изучались в двух рандомизированных исследованиях (CARMENA, NCT00930033, EORTC 30073 SURTIME; NCT01099423). 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 [365]. 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 груп-

пу 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 [366]. 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 [365].

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 [251–253] (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 [368]. 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 [369]. Из 2235 найденных исследований в анализ включено 16 нерандомизированных сравнительных исследований.

В восьми исследованиях представлены результаты местного лечения метастазов ПКР в различные органы [370–377]. Они включали метастазы как в один орган, так и в несколько. В трех исследованиях описано местное лечение метастазов в кости, включая позвоночник [378–380], в двух – в головной мозг [381, 382] и по одному – в печень [383], легкие [384] и поджелудочную железу [385]. В трех исследованиях [374, 376, 384] 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 [370–377] по метастазам ПКР в различных органах сравнивали полное удаление метастазов с отсутствием лечения и (или) неполным удалением. Однако в одном из исследований [373] полную резекцию выполнили только в 45% случаев в группе резекции метастазов, которую сравнивали с группой наблюдения. В исследованиях не применялись нехирургические методы лечения. В шести из восьми исследований [370, 372–374, 376, 377] 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 [371] не показано различий в канцероспецифической выживаемости между группами с метастазэктомией и без нее и еще в одном [375] в группе метастазэктомии медиана общей выживаемости была выше, хотя в анализе не указано значение p.

В трех исследованиях описано лечение метастазов ПКР в легкие [384], печень [383] и поджелудочную железу [385] 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 показана статистически значимо более высокая общая выживаемость в группе метастазэктомии по сравнению с ее отсутствием.

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 [380]. В группе однократной дозы (≥ 24 Гр) был выше показатель трехлетней выживаемости без местного прогрессирования, что также подтверждено при регресси-

онном анализе Кокса. В другом исследовании сравнивали метастазэктомию/выскабливание и местную стабилизацию с отсутствием хирургического лечения одиночных метастазов ПКР в кости в различных локализациях [378]. 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 [379]. 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 [381] 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 [382]. 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 [386]. У ряда пациентов с болезненными костными или паравертебральными метастазами эмболизация позволяет купировать симптомы [352] (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

Единственной схемой с умеренной эффективностью является комбинация 5-фторурацила (5-ФУ) с иммунотерапией [388]. Однако в одном исследовании показана сопоставимая эффективность ИФН-α и комбинации ИЛ-2 с 5-ФУ [389]. При саркоматоидном и быстропрогрессирующем ПКР можно назначать комбинацию гемцитабина и доксорубицина [73, 390].

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 метастатическим светлоклеточным ПКР не рекомендуется проводить химиотерапию в качестве первой линии лечения	Сильная

7.4.2. Иммунотерапия

7.4.2.1. Интерферон-α в режиме монотерапии и в комбинации с бевацизумабом

Получены противоречивые данные по применению ИФН-α при светлоклеточном метастатическом раке почки (мПКР). В нескольких рандомизированных исследованиях показано, что ИФН-α дает сопоставимое с гормональной терапией преимущество в выживаемости [391]. Частота ответов при использовании ИФН-α составляет 6–15%, с 25% снижением риска прогрессирования и умеренным улучшением выживаемости по сравнению с плацебо [392, 393]. Однако в других исследованиях, в которые включены пациенты группы промежуточного прогноза, данное преимущество не подтвердилось [394].

ИФН-α эффективен только в нескольких подгруппах пациентов, включая больных сПКР группы хорошего прогноза (по шкале MSKCC) и с метастазами только в легкие [391]. В Кохрановском метаанализе подтверждена умеренная эффективность иммунотерапии [393]. Комбинация бевацизумаба и ИФН-α дает более высокие показатели ответа и позволяет улучшить ВБП при использовании в первой линии терапии по сравнению с монотерапией ИФН-α [394]. 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) [392].*

*** 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, и он к настоящему времени остается единственным препаратом, который позволяет излечить от ПКР небольшой процент больных [401]. Токсичность ИЛ-2 значительно выше, чем у ИФН-α [393].

7.4.2.3. Вакцины и таргетная иммунотерапия

В исследовании по вакцинотерапии опухолевым антигеном 5T4 в комбинации со стандартной терапией первой линии (сунитиниб, ИЛ-2 или ИФН-α) не показано увеличения выживаемости по сравнению с плацебо и стандартной терапией первой линии [402]. В настоящее время продолжается ряд исследований. В настоящее время в исследованиях III фазы изучаются моноклональные антитела против фактора гибели клеток-1 (PD-1L) или его лиганда, которые обладают эффективностью и приемлемым уровнем токсичности у пациентов с ПКР [403].

7.4.2.4. Блокада иммунных контрольных точек

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 [404]. 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 [179, 184, 405]. У пациентов с ПКР, рефрактерным к анти-VEGF терапии, общая выживаемость была выше в группе ниволумаба, чем в группе эверолимуса (отношение риска (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 неблагоприятного прогноза по шкале MSKCC. Несмотря на преимущество в общей выживаемости, в группе ниволумаба не показано различий в ВБП.

В исследовании III фазы CheckMate 214 (NCT 02231749) изучали комбинацию ниволумаба и ипилумимаба в качестве первой линии терапии у пациентов с распространенным или светлоклеточным мПКР, которые не получали лечения. В него не включали больных, не подходящих для терапии ингибиторами иммунных контрольных точек или анти-VEGF терапии. В исследовании была тройная композитная первичная конечная точка, состоящая из показателей ответа, ВБП и общей выживаемости у пациентов с ПКР группы промежуточного и плохого прогноза. Вторичной конечной точкой были результаты в неотобранной популяции («намерение лечить», в которую рандомизировали 1096 пациентов, из которых у 847 был ПКР промежуточного или плохого прогноза). У 23, 61 и 17% больных был ПКР благоприятного, промежуточного и плохого прогноза соответственно [406]. При этом у 2% больных в популяции «намерение лечить» и 28% пациентов с ПКР промежуточного/плохого прогноза с количественно определяемой экспрессией PD-L1 она была положительной (при использовании 288 антител окрасилось > 1% опухолевых клеток). В исследовании достигнута первичная конечная точка по показателю ответа и общей выживаемости (табл. 7.2), но не достигнута третья конечная точка – ВБП.

Вторичные конечные точки включали оценку показателей ответа и общей выживаемости в популяции «намерение лечить». Согласно результатам, комбинация ипилимумаба и ниволумаба дает статистически значимое преимущество по обеим конечным точкам, показателю ответа и общей выживаемости. У большей пропорции пациентов в группе комбинированной терапии наблюдалась стойкая ремиссия, что делает целесообразным ее применение в неотобранной группе больных (включая ПКР группы благоприятного прогноза). В группе иммунотерапии были выше показатели качества жизни, связанного со здоровьем, оцениваемые по шкале Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index (FKSI-19) Национальной всеобъемлющей онкологической сети.

Эксплоративные конечные точки включали результаты у пациентов с ПКР благоприятного прогноза и результаты в зависимости от уровня экспрессии PD-L1 в опухоли. В популяции благоприятного прогноза показатели ответа составили 29% (95% ДИ 21–38%) и 52% (95% ДИ 43–61%), а медиана ВБП – 15,3 (95% ДИ 9,7–20,3) и 25 месяцев (95% ДИ 20,9 – не достигнуто) для комбинации ниволумаба, ипилимумаба и сунитиниба соответственно (ВБП ОР (95% ДИ 1,29–3,68)). Вследствие

эксплоративного характера анализа, небольшого числа пациентов, отсутствия данных по общей выживаемости и предварительных результатов в этой подгруппе, в настоящее время нельзя сделать окончательные выводы.

Таблица 7.2. Резюме данных исследования CheckMate 214 [406]

	Группа промежуточного и плохого прогноза			**Популяция «намерение вылечить» (вторичная конечная точка)**		
	Ипилимумаб	Сунитиниб	**ОВ**	**Ипилимумаб/ ниволумаб**	**Сунитиниб**	**ОВ**
N	425	422		550	546	
ОР (95% ДИ)	42 (37–47)	27 (22–31)		39 (35–43)	32 (28–36)	
ВБП (99,1% ДИ)	11,6 (8,5–15,5)	8,4 (7,0–10,8)	0,82 (0,64–1,05)	12,4 (9,9–16,5)	12,3 (9,8–15,2)	0,98 (0,79–1,23*)
ОВ (99,8% ДИ)	Не описано (28,2 – не описано)	26,0 (22 – не описано)	0,63 (0,44–0,82)	Нейтральный эффект (нейтральный эффект – нейтральный эффект)	32,9 (нейтральный эффект – нейтральный эффект)	0,68 (0,49–0,95)

У пациентов с исходной гиперэкспрессией биомаркера PD-L1 в опухоли были выше показатели ответа и ВБП в группе комбинированной терапии, чем в группе сунитиниба (ВБП ОР 0,48, 95% ДИ 0,28–0,82), в отличие от больных с отрицательной экспрессией PD-L1, у которых ВБП была практически сопоставимой (ОР 1,0, 95% ДИ 0,74–1,36). По этой причине биомаркер PD-L1 может выступать в роли прогностического фактора ВБП. Вследствие эксплоративного характера анализа нельзя оценить клиническое значение этих результатов. Поскольку ни в одной из подгрупп комбинированная иммунотерапия не уступала сунитинибу, а исходы, описываемые пациентами, были выше в группе иммунотерапии, рабочая группа в настоящее время не рекомендует проводить отбор на основании уровня биомаркера PD-L1 (> 1% экспрессии при использовании 288 антител). Необходимо получить больше данных.

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.

Недавно EMA отозвало первое решение комитета по лекарственным препаратам для человека (Committee for Medicinal Products for Human Use) и одобрило комбинацию ниволумаба и ипилимумаба в качестве терапии первой линии у пациентов с распространенным ПКР группы промежуточного и плохого прогноза (https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/opdivo).

Пациентам, которые отказались от комбинированной терапии по причине токсичности, не рекомендуется повторно назначать ниволумаб или ипилимумаб 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). Ниволумаб и ипилимумаб не рекомендуется комбинировать с другими препаратами вне рамок клинических исследований.

Кроме того, в следующих исследованиях III фазы сравнивают комбинации анти-VEGF препаратов и иммунной терапии с сунитинибом. Их результаты могут повлиять на рекомендации:

- Javelin Renal 101 – NCT02684006;
- IMmotion151 – NCT02420821; по одной из композитных точек, ВБП, получены положительные данные, однако нельзя дать рекомендации, пока не получены окончательные результаты;
- пембролизумаб + акситиниб – NCT02133742;
- ленватиниб + эверолимус или пембролизумаб – NCT02811861.

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
Монотерапия ИЛ-2 оказывает положительное влияние в отдельных случаях (при хорошем общем состоянии, сПКР и метастазах только в легкие)	2a
ИЛ-2 имеет более высокую токсичность, чем ИФН-α	2b
Высокодозный ИЛ-2 позволяет добиться длительного полного ответа у небольшого числа больных. В настоящее время не существует клинических факторов или биомаркеров, которые позволяли бы точно прогнозировать стойкий ответ на терапию высокими дозами ИЛ-2	1b
Комбинация бевацизумаба и ИФН-α более эффективна, чем монотерапия ИФН-α, у пациентов с опухолями благоприятного и промежуточного прогноза, которые ранее не получали лечения	1b
Вакцинационная терапия опухолевым антигеном 5T4 не дает преимущества в выживаемости по сравнению со стандартной терапией первой линии	1b
Комбинации цитокинов с дополнительной химиотерапией или без нее не улучшают общую выживаемость по сравнению с монотерапией	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
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 ПКР группы промежуточного и плохого прогноза, которые не получали лечения, показан ипилимумаб в комбинации с 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
При мПКР после одной или двух линий анти-VEGF терапии рекомендуется применять ниволумаб	Сильная
Монотерапия ИФН-α или болюсное введение высоких доз ИЛ-2 не рекомендуется в качестве первой линии терапии мПКР	Слабая
Пациентам с ПКР группы благоприятного и промежуточного прогноза, которые не получали лечения, не показана комбинация бевацизумаба и ИФН-α	Слабая
Экспрессия PD-L1 в опухоли не является прогностическим биомаркером	Слабая
Пациентам, которые отказались от комбинированной терапии по причине токсичности, не рекомендуется повторно назначать ниволумаб или ипилимумаб без рекомендаций экспертов или многопрофильной команды	Сильная

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 [407–409]. 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 MSKCC [391] (см. табл. 7.1). Поскольку критерии MSKCC (Мотцера) были разработаны в эпоху цитокинов, для более точного определения прогноза пациентов, лечение которых проводится в эпоху таргетной терапии, предложена и валидирована модель IMDC. В список факторов риска MSKCC добавлены нейтрофилия и тромбоцитоз, а уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), наоборот, удален из числа прогностических факторов [398].

IMDC недавно опубликовала данные по условной выживаемости, которые можно использовать при консультировании пациентов [410]. Модель риска IMDC прошла валидацию и сравнение с моделью риска Кливлендского клинического фонда (CCF), «французской моделью», моделью MSKCC и моделью Международной рабочей группы по раку почки (IKCWG). Модель IMDC не отличается от других моделей, что указывает на достижение клиническими моделями риска потолка в прогнозировании исходов на основании одних только клинических факторов [411]. MSKCC и IMDC разработали модели для терапии второй линии в эру таргетных препаратов, отчасти на основе своих моделей для терапии первой линии [412].

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 [407].*
*** На основании [391].*

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 [413] (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 [414]. 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. У больных метастатическим ПКР, получавших монотерапию сунитинибом в качестве второй линии (после цитокинов), частичный ответ наблюдается в 34–40% случаев, а в 27–29% отсутствует прогрессирование в течение > 3 месяцев [415]. 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 [416].

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 [417]. 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 (4 недели приема/2 недели перерыва) 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 [418, 419].

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 [420]. Медиана ВБП при сравнении пазопаниба и плацебо составила:

- 9,2 против 4,2 месяца в общей популяции;
- 11,1 против 2,8 месяца у пациентов, ранее не получавших лечения;
- 7,4 против 4,2 месяца у больных, ранее получавших цитокины.

В исследовании, 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 [421], 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 [422]. 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) [423].

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 [424, 425]. 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 [426]. 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 [183]. 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) [63, 427]. В группе кабозантиниба отмечалось увеличение ВБП на 42% по сравнению с эверолимусом у больных, у которых была неэффективна анти-VEGF терапия (отношение вероятности 0,58, 95% ДИ 0,45–0,75) [63] (УД: 1b). Медиана ВБП в группе кабозантиниба составила 7,4 месяца (95% ДИ 5,6–9,1) по сравнению с 3,8 месяца в группе эверолимуса (95% ДИ 3,7–5,4). Исследование включало 658 пациентов, хотя ВБП оценивали только у первых 375 больных. 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) [427]. 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. Показатели отказа от терапии из-за токсичности не отличались между группами. Исследование включало 16% пациентов группы плохого прогноза по шкале MSKCC.

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 [428, 429]. 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).

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 рандомизированном исследовании III фазы [430]. Тивозаниб одобрен Европейским медицинским агентством для первой линии терапии мПКР, и его можно назначать в странах Европейского союза.

Рабочая группа признает, что он уступает другим ингибиторам тирозинкиназ вследствие отсутствия результатов других рандомизированных исследований.

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) [431].

В аналогичном исследовании CALGB90206 [432, 433], 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.

7.4.5. Ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих

7.4.5.1. Темсиролимус

Темсиролимус – пероральный ингибитор mTOR [434]. Пациенты с модифицированным мПКР плохого прогноза были рандомизированы в исследовании NCT00065468 в группу первой линии терапии темсиролимусом, или монотерапии ИФН-α, или комбинации этих препаратов [396]. Медиана общей выживаемости была выше в группе темсиролимуса, однако в группе темсиролимуса + ИФН-α она не превосходила показатели монотерапии ИФН-α [396]. В группе ИФН-α отмечалась выражен-

ная токсичность, что отчасти связано с высокими дозами препарата. В исследовании INTORSECT сравнивали темсиролимус и сорафениб у пациентов, у которых был неэффективен сунитиниб. Хотя не наблюдалось различий в ВБП, в группе сорафениба показано преимущество в общей выживаемости [435]. На основании этих результатов темсиролимус не рекомендуется пациентам с ПКР, рефрактерным к анти-VEFG терапии.

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) [436]. Медиана ВБП составила 4,0 месяца в группе эверолимуса и 1,9 месяца в группе плацебо [436]. В окончательном анализе исследования этот показатель составил 4,9 месяца (отношение вероятности 0,33) [437]. В анализе подгрупп больных, которые получали только одну линию анти-VEGF терапии, ВБП составила 5,4 месяца [438]. Эта подгруппа включала больше пациентов, которые скорее не могли перенести первую линию терапии, чем больных с прогрессированием ПКР (ВБП также достигла 5,4 месяца) [438]. В исследование RECORD-1 были включены пациенты, которым ранее проводилось несколько линий таргетной анти-VEGF терапии и которые получали эверолимус в качестве терапии третьей и четвертой линий [436].

Результаты рандомизированного исследования II фазы (RECORD-3) по последовательному применению сунитиниба и эверолимуса в качестве первой и второй линии (и наоборот), в которое вошли больные с мПКР, не получавшие лечения, показали более высокую медиану ВБП в группе первой линии терапии сунитинибом [439]. Первичной конечной точкой исследования было подтвердить не меньшую эффективность эверолимуса в качестве препарата первой линии. Большое количество пациентов, которые перешли между группами, не получали дальнейшего планируемого лечения, что делает последующий анализ сложным и статистически недостаточно мощным.

7.4.6. Стратегии лечения

7.4.6.1. Лечение пациентов со светлоклеточным метастатическим почечно-клеточным раком, ранее не получавших лечения

Комбинация ниволумаба и ипилимумаба является стандартом лечения пациентов с мПКР группы промежуточного и плохого прогноза (рис. 7.1). Если эти препараты противопоказаны или недоступны, альтернативными вариантами являются сунитиниб, пазопаниб и кабозантиниб. Учитывая, что пазопаниб не уступает по эффективности сунитинибу (COMPARZ), он также включен в рекомендации для этой подгруппы больных. Сунитиниб и пазопаниб остаются предпочтительными препаратами для группы благоприятного прогноза. В основных исследованиях показано, что бевацизумаб + ИФН-α являются еще одним вариантом терапии первой линии у пациентов со светлоклеточным мПКР группы благоприятного и промежуточного прогноза, которые ранее не получали таргетной терапии. В литературе не опубликовано сравнительных данных с комбинацией ниволумаба и ипилимумаба. Кроме того, отсутствуют данные по последующей терапии. Это относится и к темсиролимусу в группе плохого прогноза. По этой причине целесообразно использовать сунитиниб или пазопаниб, которые изучали в пилотных исследованиях во всех трех группах риска, если ниволумаб в комбинации с ипилимумабом противопоказаны или недоступны.

В недавно проведенном исследовании II фазы, в котором сравнивали кабозантиниб и сунитиниб у пациентов с ПКР промежуточного и плохого прогноза, показано превосходство кабозантиниба по влиянию на показатели ответа и ВБП, но не на общую выживаемость [428]. Эти данные свидетельствуют об эффективности кабозантиниба, но в отсутствие результатов рандомизированных исследований III фазы его нельзя рекомендовать в качестве предпочтительного варианта над анти-VEGF терапией, например сунитинибом или пазопанибом.

7.4.6.1.1. Выбор последовательности таргетной терапии

При мПКР описано последовательное назначение таргетных препаратов, которое позволяет улучшить результаты лечения [430]. Ниволумаб в комбинации с ипилимумабом стал новым стандартом терапии первой линии. Его влияние на эффективность последующей терапии не установлено, хотя в исследовании CheckMate 214 общая выживаемость в группе ниволумаба в комбинации с ипилимумабом была выше, чем можно было бы предположить по ВБП, что свидетельствует о хорошем эффекте последующих препаратов. Рекомендации рабочей группы представлены в разделе 7.6.4.3. Уровень доказательности остается низким вследствие недостатка данных.

В проспективных исследованиях не изучалось лечение пациентов с ПКР, рефрактерным к комбинации ниволумаба и ипилимумаба в рамках первой линии терапии. Тем не менее при прогрессировании заболевания на фоне комбинированной терапии необходимо последовательно назначать таргетные препараты (рис. 7.1). Наиболее сильную доказательную базу при мПКР имеет анти-VEGF терапия [440], поэтому лечение следует начинать именно с этих препаратов. Рабочая группа не может определить, какие анти-VEGF препараты необходимо использовать. Акситиниб положительно влияет на ВБП при ПКР, резистентном к анти-VEGF терапии и цитокинам [441]. Эффективность кабозантиниба у больных мПКР, включая влияние на общую выживаемость, показана в различных условиях [423]. Сунитиниб и пазопаниб были стандартом первой линии анти-VEGF терапии в общей популяции пациентов, и их использование является целесообразным [442]. Тивозаниб, сорафениб и бевацизумаб/интерферон имеют более низкую эффективность и широко не применяются [440]. Рабочая группа не рекомендует использовать ингибиторы mTOR, кроме случаев, когда противопоказана анти-VEGF терапия, которая обладает более высокой эффективностью при мПКР [440]. Комбинация бевацизумаба и интерферона-α является повторной попыткой иммунной терапии, и необходимо получить больше данных, чтобы дать рекомендации [63]. В настоящее время не определен выбор препаратов для третьей линии терапии после ниволумаба в комбинации с ипилимумабом и последующей анти-VEFG терапии. Рабочая группа рекомендует использовать другие препараты, одобренные при ПКР, резистентном к анти-VEGF терапии, за исключением повторного назначения ниволумаба. 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 [423]. 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 [440]. Ленватиниб и эверолимус получили одобрение к применению на основании результатов рандомизированного исследования II фазы и представляют собой хорошую альтернативу [443].

В настоящее время отсутствуют данные по последовательности применения иммунных препаратов, и это является задачей клинических исследований. По мнению рабочей группы, пациенты должны получать отдельные ингибиторы иммунных контрольных точек только один раз. Не рекомендуется повторно использовать ниволумаб или комбинацию ипилимумаба и ниволумаба. Несмотря на то что получены перспективные данные по комбинации анти-VEGF терапии и иммунных препаратов, необходимо провести рандомизированные исследования, чтобы дать рекомендации.

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, 444–446].

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 [446–449]. В исследовании обоих типов папиллярного ПКР, для лечения которого использовался эверолимус (RAPTOR) [449], медиана ВБП в популяции предложенного лечения составила 3,7 месяца, а общая выживаемость – 21,0 месяца.

В другом исследовании изучали форетениб (ингибитор MET/VEGFR2 двойного действия) у пациентов с пПКР. Токсичность была приемлемой при высоких показателях ответа у больных с наследственными мутациями MET [450]. 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 [451]. 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 [8, 147, 452]. Если это возможно, пациентов с несветлоклеточным мПКР необходимо лечить в рамках клинических исследований. Рак собирательных канальцев устойчив к системной терапии. В настоящее время не хватает данных в поддержку какого-либо вида терапии для данной подгруппы пациентов.

Группа благоприятного прогноза	Сунитиниб или пазопаниб	Кабозантиниб или ниволумаб	Кабозантиниб или ниволумаб
Группа промежуточного и плохого прогноза	Ипилимумаб/ ниволумаб	Кабозантиниб или анти-VEGF терапия	Кабозантиниб или альтернативный таргетный препарат
	Кабозантиниб, сунитиниб или пазопаниб*	Анти-VEGF терапия или ниволумаб	Альтернативный таргетный препарат или ниволумаб

Рамками обведены препараты, по которым даны сильные рекомендации

** Пазопаниб показан только в группе промежуточного прогноза*

Рис. 7.1. Обновленные рекомендации по терапии первой линии у пациентов со светлоклеточным мПКР

7.4.6.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по системной терапии метастатического почечно-клеточного рака

Резюме по данным литературы	**УД**
Анти-VEGF препараты повышают ВБП и/или общую выживаемость в качестве препаратов первой и второй линии терапии светлоклеточного мПКР	1b
Кабозантиниб превосходит сунитиниб по влиянию на ВБП, но не общую выживаемость у пациентов с сПКР группы промежуточного и плохого прогноза, которые не получали лечения	1b
Тивозаниб недавно одобрен к применению, но, согласно опубликованным данным, он уступает по эффективности другим препаратам	3
Акситиниб имеет доказанную эффективность и преимущество в ВБП над сорафенибом в качестве препарата второй линии при неэффективности цитокинов и анти-VEGF терапии	1b
Сунитиниб более эффективен, чем ИФН-α, у пациентов, не получавших ранее системной терапии	1b
Комбинацию бевацизумаба и ИФН-α не сравнивали с комбинацией ниволумаба и ипилимумаба в рамках терапии первой линии, и в литературе нет данных по последующей терапии	3
Пазопаниб превосходит по эффективности плацебо у пациентов с мПКР, которые не получали системной терапии, и тех, кому проводилось лечение цитокинами	1b
У пациентов со светлоклеточным мПКР пазопаниб не уступает по эффективности сунитинибу	1b
Монотерапия темсиролимусом продлевает общую выживаемость в сравнении с ИФН-α у пациентов с мПКР группы плохого прогноза	1b
Темсиролимус не сравнивали с комбинацией ниволумаба и ипилимумаба в рамках терапии первой линии, и в литературе нет данных по последующей терапии	3
Кабозантиниб превосходит 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 не смогли перенести анти-VEGF терапию или она была неэффективной	1b
Сорафениб обладает широким спектром активности в разных группах пациентов с сПКР, которые ранее получали лечение цитокинами или таргетными препаратами. Он уступает акситинибу у больных, которым ранее проводилась терапия сунитинибом или цитокинами	4
Ингибиторы mTOR (эверолимус и темсиролимус) и анти-VEGF препараты (сунитиниб или сорафениб) 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	2a

Рекомендации	СР
При метастатическом сПКР в качестве препаратов первой линии для пациентов группы благоприятного прогноза по IMDC в качестве первой линии рекомендуются сунитиниб и пазопаниб	Сильная
Для лечения пациентов с метастатическим сПКР группы промежуточного и плохого прогноза, которые не получали лечения, показан кабозантиниб	Слабая
Пациентам с ПКР группы благоприятного и промежуточного прогноза в качестве первой линии терапии не показана комбинация бевацизумаба и ИФН-α	Слабая
Тивозаниб не показан для лечения пациентов с метастатическим сПКР, которые не получали лечения	Слабая
Пациентам с сПКР группы плохого прогноза в качестве первой линии не показан темсиролимус	Слабая
Пациентам с ПКР, резистентным к комбинации ниволумаба и ипилимумаба, в рамках второй линии терапии показана анти-VEGF терапия	Слабая
При метастатическом сПКР после одной или двух линий анти-VEGF терапии рекомендуется кабозантиниб	Сильная
При неэффективности анти-VEGF терапии, когда ниволумаб или кабозантиниб недоступны, не переносятся или к ним имеются противопоказания, пациентам с сПКР рекомендуется назначать акситиниб, эверолимус или ленватиниб в комбинации с эверолимусом	Сильная
При метастатическом ПКР таргетные препараты необходимо назначать последовательно	Сильная
При несветлоклеточном ПКР в качестве препарата первой линии терапии рекомендуется сунитиниб	Слабая
Сорафениб не показан в рамках первой или второй линии терапии мПКР	Слабая

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% [453, 454]. Несмотря на то что влияние положительного хирургического края на клинический прогноз по-прежнему не определено [291, 454, 455], предпочтительным вариантом является повторное хирургическое лечение во избежание риска рецидива опухоли.

Частота интраренальных и регионарных рецидивов после термальной абляции достигает 14% [456]. 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 [457]. 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 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 [457]. 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 [9, 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. 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 абляции. 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 [174, 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 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 раку яичка

P. Albers (председатель), W. Albrecht, F. Algaba, C. Bokemeyer, J.L. Boormans, G. Cohn-Cedermark, K. Fizazi, H. Gremmels (адвокат пациентов), A. Horwich, D. Nichol, N. Nicolai, J. Oldenburg

Помощники в составлении рекомендаций: Mayor de Castro, Ch. Fankhauser

Перевод: К.А. Ширанов

Научное редактирование: М.И. Волкова

© Европейская ассоциация урологов, 2019

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 5
   - 2.1. Рецензирование 6
3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ 6
   - 3.1. Эпидемиология 6
   - 3.2. Морфологическая классификация 7
4. СТАДИРОВАНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ 8
   - 4.1. Методы диагностики 8
   - 4.2. Опухолевые маркеры: периоды полувыведения после орхифуникулэктомии 8
   - 4.3. Забрюшинные, средостенные и надключичные лимфатические узлы и внутренние органы 9
   - 4.4. Стадирование и прогностические классификации 10
5. ДИАГНОСТИКА 13
   - 5.1. Физикальное исследование 13
   - 5.2. Визуализация яичка 13
   - 5.3. Опухолевые маркеры крови на момент постановки диагноза 13
   - 5.4. Хирургическая ревизия паховой области и орхифуникулэктомия 13
   - 5.5. Органосохраняющие операции 14
   - 5.6. Морфологическое исследование яичка 14
   - 5.7. Гистологические маркеры герминогенных опухолей яичка 15
   - 5.8. Диагностика и лечение внутрипротоковой герминогенной неоплазии неопределенного типа 15
   - 5.9. Скрининг 16
   - 5.10. Рекомендации по диагностике и стадированию рака яичка 16
6. ПРОГНОЗ 16
   - 6.1. Факторы риска системного рецидива при НГОЯ клинической стадии I 16
7. ЛЕЧЕНИЕ 17
   - 7.1. Влияние на фертильность и связанные с ней проблемы 17
   - 7.2. Герминогенные опухоли яичка 17
     - 7.2.1. Семинома стадии I 17
       - 7.2.1.1. Наблюдение 17
       - 7.2.1.2. Адъювантная химиотерапия 18
       - 7.2.1.3. Адъювантная лучевая терапия и различное лечение в зависимости от риска 18
       - 7.2.1.4. Различное лечение в зависимости от риска 18
       - 7.2.1.5. Рекомендации по лечению семиномы стадии I 18

7.2.2. Несеминомные герминогенные опухоли яичка стадии I 19
7.2.2.1. Наблюдение 19
7.2.2.2. Адъювантная химиотерапия 19
7.2.2.3. Различное лечение в зависимости от риска 20
7.2.2.4. Забрюшинная лимфаденэктомия 20
7.2.2.5. Рекомендации по лечению несеминомных герминогенных опухолей яичка стадии I 20
7.2.2.6. Различное лечение опухолей яичка клинической стадии I в зависимости от наличия сосудистой инвазии 21
7.3. Метастатические герминогенные опухоли 22
7.3.1. Клиническая стадия IS co (стабильно) повышенным уровнем опухолевых маркеров 22
7.3.2. Метастатические опухоли небольшого объема (стадии IIA/B) 22
7.3.2.1. Семинома стадии IIA/B 22
7.3.2.2. Несеминомные опухоли стадии IIA/B 23
7.3.3. Диссеминированные опухоли большого объема (стадии IIC и III) 24
7.3.3.1. Первичная химиотерапия 24
7.4. Оценка эффективности терапии и последующее лечение 26
7.4.1. Оценка эффективности терапии 26
7.4.2. Удаление резидуальной опухоли 26
7.4.2.1. Семинома 26
7.4.2.2. НГОЯ 27
7.4.3. Время хирургического лечения при рецидиве в нескольких локализациях 27
7.4.3.1. Качество и объем операции 27
7.4.3.2. Спасительная хирургия и хирургия «отчаяния» 28
7.4.3.3. Консолидирующая химиотерапия после хирургического удаления резидуальной опухоли 28
7.4.4. Химиотерапия при рецидивах и рефрактерной болезни 28
7.4.5. Второй рецидив 30
7.4.5.1. Поздние рецидивы (возникающие через два года и более после проведения терапии первой линии) 30
7.4.5.2. Лечение больных с метастазами в головной мозг 31
7.4.6. Рекомендации по лечению метастатических герминогенных опухолей 31
8. НАБЛЮДЕНИЕ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ 32
8.1. Обоснование наблюдения 32
8.2. Качество жизни и отдаленные осложнения после излечения рака яичка 33
8.2.1. Развитие второго рака 33
8.2.2. Лейкемия 34
8.2.3. Инфекционные осложнения 34
8.2.4. Легочные осложнения 34
8.2.5. Сердечно-сосудистая смертность 34
8.2.6. Феномен Рейно 35
8.2.7. Нейротоксичность 35
8.2.8. Когнитивные функции 35
8.2.9. Ототоксичность 36
8.2.10. Нефротоксичность 36
8.2.11. Гипогонадизм 36
8.2.12. Усталость 36
8.2.13. Качество жизни 36

9. СТРОМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ ЯИЧКА 37

9.1. Классификация 37
9.1.1. Эпидемиология и прогноз 37

9.2. Опухоли из клеток Лейдига 38
9.2.1. Эпидемиология 38
9.2.2. Патологическая анатомия опухолей из клеток Лейдига 38
9.2.3. Диагностика 38

9.3. Опухоли из клеток Сертоли 39
9.3.1. Эпидемиология 39
9.3.2. Патоморфология опухолей из клеток Сертоли 39
9.3.2.1. Классификация 39
9.3.3. Диагностика 39

9.4. Лечение опухолей из клеток Лейдига и Сертоли 39

9.5. Гранулезоклеточные опухоли 40

9.6. Текома/ксантоматозная текаклеточная фиброма 40

9.7. Другие опухоли стромы полового тяжа/гонадной стромы 40

9.8. Опухоли из герминогенных клеток и клеток гонадной стромы/стромы полового тяжа (гонадобластомы) 40

9.9. Редкие опухоли яичка 41
9.9.1. Эпителиальные опухоли яичникового типа 41
9.9.2. Опухоли выносящих канальцев и сети яичка 41
9.9.3. Опухоли неспецифической стромы (доброкачественные и злокачественные) 41

10. ЛИТЕРАТУРА (представлена в конце издания) 41

11. КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ 41

12. ИНФОРМАЦИЯ ПО ЦИТИРОВАНИЮ 41

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 2018 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 2019 г. по раку яичка добавлены новые ссылки. Основные обновления в настоящих рекомендациях:

- добавлены дополнительные ремарки по проведению и описанию результатов морфологического исследования. Это относится, в частности, к определению и морфологическому описанию инвазии в сеть яичка и сосудистой инвазии;
- из текста удалена информация, полученная из исследований низкого качества (базы данных SEER (программа Национального онкологического института «Наблюдение, эпидемиология и конечные результаты») по встречаемости стромальных опухолей и ретроспективных исследований по ПЭТ с ФДГ (позитронно-эмиссионная томография с 18-фтордезоксиглюкозой). В то же время принято решение включить ряд небольших исследований II фазы по важным разделам, относящимся ко второму рецидиву, поскольку в литературе представлено недостаточно информации по данному редко встречающемуся клиническому сценарию;
- в тексте и таблицах сделаны незначительные семантические изменения.

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 проспек-

тивные нерандомизированные сравнительные исследования), опубликованными на английском языке с 8 ноября 2017 г. по 13 июня 2018 г. Поиск проводился в базе данных Pubmed, Ovid, EMBASE и центральном реестре контролируемых исследований и базе данных Кохрановских систематических обзоров. После дедубликации найдено и проанализировано 1230 статей, из которых 30 включены в обновление настоящих рекомендаций. Поисковая стратегия опубликована по адресу: https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/?type=appendices-publications.

В раздел по стромальным опухолям яичка включена дополнительная литература. Выполнено два литературных поиска за период с 1 января 2014 г. по 26 августа 2018 г. После дедубликации найдено и проанализировано 159 статей. Из полученных статей исключены тезисы к конференциям, комментарии редакторов, письма в редакцию и серии случаев.

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. 2.2. Будущие цели

- В рекомендации 2020 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 проводит обзор по теме «Качество оказания помощи при раке яичка». Основным исследовательским вопросом станет изучение качества оказания помощи пациентам, которым проводится забрюшинная лимфодиссекция после химиотерапии.
- В цели рабочей группы входит провести исследование прогностических факторов по индивидуальным данным пациентов, посвященное значению морфологических факторов при семиноме яичка клинической стадии I у пациентов, которым проводится активное наблюдение.

3. Эпидемиология, этиология и патогенез

3.1. Эпидемиология

Доля опухолей яичка составляет 1% в структуре общей онкологической заболеваемости среди мужчин и 5% 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]. По данным программы «Наблюдение, эпидемиология и конечные результаты», в США с 1992 по 2012 г. отмечалось постоянное повышение риска семиномы у мужчин европеоидной расы и испаноязычных американцев с ожидаемым дальнейшим повышением в следующем десятилетии [9, 10].

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 несемином и четвертом – для чистой семиномы.

Опухоли яичка хорошо поддаются лечению благодаря их чувствительности к химиотерапии (ХТ), особенно на основе цисплатина [11]. 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. За последнее время отмечается сокращение времени, проходящего с момента обращения до постановки диагноза и начала лечения. Хотя опухоли начальных стадий могут быть успешно излечены и в лечебных учреждениях, не относящихся к числу ведущих, частота рецидивов в таких случаях выше [12, 13]. Показано, что общая выживаемость пациентов с несеминомными герминогенными опухолями яичка (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) [14]. Также оказалось, что частота хирургического удаления резидуальной опухоли после ХТ связана с периоперационной смертностью и общей выживаемостью [15, 16]. Получение «второго мнения» при лечении пациентов с раком яичка позволяет избежать избыточного или недостаточного лечения [17].

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)) [18]. Такие же изменения выявлены и при внутрипротоковой герминогенной неоплазии неклассифицированного типа (ВГННТ). В 66% случаев при ВГННТ яичка обнаруживаются альтерации в локусе p53 [19], и недавно описана связь между генетическим полиморфизмом в гене, кодирующем опухоль-супрессорный белок PTEN, и риском ГОЯ [20]. 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 [21]. При этом в современных геномных исследованиях не обнаружено важных отдельных генов предрасположенности к ВГННТ с высокой пенетрантностью [22]. Отмечено совпадение механизма развития семиномы и эмбрионального рака, что продемонстрировано при изучении генной экспрессии и выявлением мРНК альфа-фетопротеина (АФП) при некоторых атипичных семиномах [23, 24].

К эпидемиологическим факторам риска развития опухолей яичка относятся компоненты синдрома тестикулярной дисгенезии (крипторхизм, гипоспадия, нарушение сперматогенеза, проявляющееся субфертильностью или бесплодием) [25, 26], опухоли яичка в анамнезе ближайших родственников (отец, братья), наличие контралатеральной опухоли или ВГННТ [18, 25, 27–31]. В недавно проведенном систематическом обзоре подтверждена связь между ростом мужчин и ГОЯ, с отношением риска (ОР) 1,13 на каждые 5 см роста [32].

3.2. Морфологическая классификация

Ниже приведена рекомендуемая морфологическая классификация, которая основана на обновлении классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2016 г. [33].

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. Методы диагностики

Для определения наличия метастатической или скрытой метастатической болезни необходимо оценить период полувыведения опухолевых маркеров, состояние лимфоузлов и исключить присутствие висцеральных метастазов. Исходя из этого, нужно обязательно оценивать:
- периоды полувыведения опухолевых маркеров до и после орхифуникулэктомии;
- состояние забрюшинных и надключичных лимфатических узлов, костей и печени;
- наличие или отсутствие поражения лимфатических узлов средостения и метастазов в легких;
- состояние головного мозга и костной системы при наличии любых настораживающих симптомов или в группах высокого риска, например в группе плохого прогноза Международной объединенной группы по герминогенным опухолям (International Germ Cell Cancer Collaborative Group, IGCCCG), высоком уровне хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) и/или множественных метастазах в легкие.

Обязательные методы исследования:
- периодические анализы крови на опухолевые маркеры;
- компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза.

4.2. Опухолевые маркеры: периоды полувыведения после орхифуникулэктомии

Средние периоды полувыведения АФП и ХГЧ составляют 5–7 дней и 2–3 дня соответственно [34]. Для оценки периода полувыведения опухолевых маркеров их уровень следует определять повторно после орхифуникулэктомии. У пациентов с клинической стадией I нужно следить за снижением маркеров вплоть до нормализации их уровня. Концентрация маркеров перед началом ХТ важна для последующей оценки риска по классификации IGCCCG [35]. Сохранение повышенного уровня опухолевых маркеров после орхифуникулэктомии может свидетельствовать в пользу метастатической болезни (макро- или микроскопической), однако нормализация их уровня после удаления первичной опухоли не исключает наличия метастазов. На фоне ХТ уровень маркеров должен снижаться, сохранение повышенного уровня имеет неблагоприятное прогностическое значение [36, 37]. Мед-

ленное снижение уровня маркеров у пациентов группы плохого прогноза во время первого цикла стандартной ХТ по схеме блеомицин/этопозид/цисплатин (BEP) рассматривается в качестве показания для раннего увеличения дозы препаратов [38].

4.3. Забрюшинные, средостенные и надключичные лимфатические узлы и внутренние органы

Лучшим методом оценки состояния забрюшинных и средостенных лимфатических узлов является компьютерная томография (КТ), надключичных лимфатических узлов – физикальное исследование и КТ при выявлении изменений.

При различных размерах забрюшинных лимфатических узлов чувствительность КТ в оценке их состояния колеблется от 70 до 80%. Точность зависит от размера и формы лимфатических узлов; чувствительность и отрицательная прогностическая ценность увеличиваются, если пораженными считаются лимфатические узлы в зонах метастазирования рака яичка размером > 3 мм [39]. Показатели диагностической ценности КТ несколько ниже при стадии I и II [40, 41], а ошибки стадирования в сторону понижения наблюдаются в 25–30% случаев [43].

При оценке состояния забрюшинных лимфатических узлов магнитно-резонансная томография (МРТ) дает сопоставимые с КТ результаты [43, 44]. Главными аргументами против рутинного использования МРТ являются ее высокая стоимость и ограниченная доступность. Тем не менее МРТ может быть полезной в случаях, когда КТ и ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и малого таза дают неубедительные результаты [43], КТ противопоказана из-за аллергии к контрастному веществу либо врач или пациент обеспокоены лучевой нагрузкой. МРТ считается необязательным исследованием, и на сегодняшний день нет оснований для ее систематического применения с целью стадирования.

КТ – самый чувствительный метод оценки состояния органов грудной клетки и средостенных лимфатических узлов. Это исследование приходится рекомендовать всем пациентам с раком яичка, потому что в 10% случаев возможно обнаружение мелких субплевральных метастазов, не визуализируемых при рентгенографии [45]. КТ обладает высокой чувствительностью, но низкой специфичностью [45].

ПЭТ с ФДГ не показана для стадирования опухолей яичка [46, 47]. Метод рекомендован для обследования больных семиномой с резидуальными образованиями размером более 3 см, но не ранее чем через 8 недель после окончания ХТ с целью определения дальнейшей тактики – наблюдения или продолжения лечения [48, 49]. Однако ПЭТ с ФДГ не рекомендуется для повторного стадирования пациентов с НГОЯ после ХТ [50].

Другие исследования, такие как КТ головного и спинного мозга, остеосцинтиграфия или УЗИ печени, должны назначаться при подозрении на метастатическое поражение данных органов. КТ или МРТ головного мозга показаны больным с НГОЯ с множественными метастазами в легкие и плохим прогнозом по классификации IGCCCG (например, высокие показатели β-ХГЧ). В таблице 4.1 приведены исследования, которые рекомендуется выполнять с целью стадирования.

Таблица 4.1. Исследования, которые рекомендуется проводить для стадирования при постановке диагноза

Исследование	Рекомендации	СР
Опухолевые маркеры крови	АФП ХГЧ ЛДГ	Сильная
КТ органов брюшной полости и малого таза	Всем пациентам	Сильная
КТ органов грудной клетки	Всем пациентам	Сильная
УЗИ яичек (обоих)	Всем пациентам	Сильная
Остеосцинтиграфия или МРТ позвоночника	При наличии симптомов	Сильная
Исследование головного мозга (КТ/МРТ)	При наличии симптомов и пациентам с множественными метастазами в легкие и высоким уровнем β-ХГЧ	Сильная
Дополнительные исследования		
Оценка фертильности: • уровень общего тестостерона • ЛГ • ФСГ • спермограмма		Слабая

ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ЛГ – лютеинизирующий гормон; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон.

4.4. Стадирование и прогностические классификации

Система стадирования, рекомендуемая в настоящем тексте, – это классификация TNM 2016 г. Международного противоракового союза (UICC) (табл. 4.2) [33]. Она включает:

- определение анатомического распространения болезни;
- оценку опухолевых маркеров, включая минимальный уровень ХГЧ, АФП и ЛДГ после орхифуникулэктомии (категория S);
- точное определение регионарных лимфатических узлов;
- некоторые изменения в категории N, связанные с размером лимфатических узлов.

Таблица 4.2. Классификация TNM рака яичка (UICC, 2016 г., 8-е издание [33])

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 [51].*

*** 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 [51].*

[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 орхидэктомия.

Согласно классификации TNM 2009 г. I стадия опухолей яичка включает следующие подстадии:

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 у 75–80% пациентов с семиномой и у 55% больных с НГОЯ диагностирована стадия I [52]. Истинная стадия IS (стабильно повышенный или растущий уровень опухолевых маркеров после орхифуникулэктомии) обнаруживается примерно у 5% пациентов с НГОЯ.

В 1997 г. IGCCCG разработала прогностическую классификацию метастатических опухолей яичка, основанную на выявлении некоторых независимых клинических факторов плохого прогноза. Эта классификация была включена в классификацию TNM. 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) [35].

Таблица 4.3. Классификация метастатических герминогенных опухолей Международной объединенной группы по герминогенным опухолям (IGCCCG), основанная на прогностических факторах [35]*

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

[1] *Уровень опухолевых маркеров необходимо оценивать в день проведения ХТ.*
* *ВГН – верхняя граница нормы.*

5. Диагностика

5.1. Физикальное исследование

Опухоли яичка, как правило, диагностируются при появлении безболезненного одностороннего образования в мошонке или случайно определяются на УЗИ или при травме [53]. Приблизительно в 20% случаев первым симптомом болезни является боль в мошонке, и более 27% пациентов с опухолями яичка могут ощущать локальную боль [53, 54]. Гинекомастия встречается в 7% случаев и более характерна для несеминомных опухолей. Боль в спине или в боку появляется в 11% случаев [54].

Приблизительно в 10% случаев опухоль яичка имитирует орхоэпидидимит, что приводит к поздней диагностике [54]. При физикальном исследовании можно выявить характерные признаки образования. Одновременно с этим всегда следует проводить общий осмотр, чтобы не пропустить возможные отдаленные метастазы (надключичные), пальпируемое образование в брюшной полости или гинекомастию. При любом подозрении необходимо проводить УЗИ. Всем пациентам с образованием в мошонке должен быть поставлен правильный диагноз [55].

5.2. Визуализация яичка

В настоящее время для того, чтобы подтвердить наличие образования в яичке и исследовать контралатеральное яичко, проводится УЗИ. Чувствительность данного метода в обнаружении опухолей яичка достигает почти 100%, кроме того, метод позволяет определить локализацию образования – внутри или вне яичка [55]. Данное исследование недорогое, его необходимо проводить даже при наличии опухоли, которая клинически очевидна [56].

УЗИ мошонки нужно выполнять всем молодым мужчинам без пальпируемых образований в яичках, но с наличием забрюшинных или висцеральных образований, повышенным уровнем ХГЧ или АФП или мужчинам, консультирующимся по поводу проблем с фертильностью [57, 58].

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 [59, 60].

5.3. Опухолевые маркеры крови на момент постановки диагноза

Опухолевые маркеры крови являются прогностическими факторами и используются как в диагностике, так и при стадировании [61]. Необходимо определять следующие маркеры:

- АФП (продуцируется клетками желточного мешка);
- ХГЧ (экспрессируется трофобластами);
- ЛДГ.

Опухолевые маркеры имеют важное значение для диагностики перед орхифуникулэктомией, а также для определения прогноза (после операции). Примерно у каждого второго пациента с раком яичка повышен уровень маркеров [53, 62]. АФП повышен у 50–70%, ХГЧ – у 40–60% пациентов с НГОЯ. Увеличение уровня одного или двух маркеров наблюдается примерно в 90% случаев НГОЯ. У 30% пациентов уровень ХГЧ повышен на момент диагностики семиномы или увеличивается при наблюдении [34].

ЛДГ является менее специфическим маркером, его концентрация пропорциональна объему опухоли. Его уровень может быть повышенным у 80% пациентов с распространенным раком яичка [34]. Следует заметить, что нормальный уровень маркеров не исключает диагноза герминогенной опухоли. Среди других изученных маркеров выделяется плацентарная щелочная фосфатаза (ПЩФ), ее можно использовать при динамическом наблюдении пациентов с чистой семиномой, но не рекомендуется определять у курящих пациентов [63].

В специализированных центрах доступны цитогенетические и молекулярные маркеры, но к настоящему моменту они используются только в рамках научных исследований. Согласно предварительным данным, некоторые анализы микроРНК (miRNA 371-373 и miRNA 302-367) или сложные панели маркеров имеют более высокую диагностическую точность в диагностике резидуальной и рецидивной ГОЯ, чем стандартные маркеры. В будущем они могут применяться при диагностике, мониторинге и определении прогноза [64, 65].

5.4. Хирургическая ревизия паховой области и орхифуникулэктомия

Всем пациентам с подозрением на образование яичка следует проводить хирургическую ревизию яичка с выведением последнего вместе с оболочками в операционную рану. При обнаружении зло-

качественной опухоли должна быть выполнена орхифуникулэктомия с пересечением и перевязкой семенного канатика непосредственно у внутреннего пахового кольца. Если диагноз неясен, производится биопсия яичка (энуклеация интрапаренхимальной опухоли) с последующим срочным гистологическим исследованием (замороженных срезов). Хотя в литературе опубликовано недостаточно данных, установка протеза яичка во время орхэктомии, вероятно, не повышает риск инфекционных осложнений или отторжения [66].

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.

5.5. Органосохраняющие операции

Несмотря на то что выполнение органосохраняющей операции в случае отсутствия опухоли во втором яичке не показано, в особых случаях можно попробовать ее выполнить при условии соблюдения всех необходимых мер предосторожности. Органосохраняющая операция рекомендуется при синхронных двусторонних опухолях яичка, метахронных двусторонних опухолях или при опухоли единственного яичка больным с нормальным предоперационным уровнем тестостерона, объемом опухоли менее 30% объема яичка и технической возможности ее радикального удаления. В таких случаях часто (по крайней мере в 82% наблюдений) встречается ВГННТ (см. раздел 5.7).

При образованиях яичка неопределенного характера (размер < 1 см, непальпируемое, множественные опухоли, необычная клиническая картина) исследование замороженных срезов обладает высокой достоверностью и согласованностью с результатами патоморфологического исследования. Метод можно использовать для отбора больных на органосохраняющие операции [67].

5.6. Морфологическое исследование яичка

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 см^2, которые выполняются через каждый сантиметр максимального диаметра опухоли, включая макроскопически нормальную паренхиму (если таковая присутствует), белочную оболочку и придаток, с отбором подозрительных участков;
- исследование по крайней мере одного проксимального и одного дистального среза семенного канатика, а также всех подозрительных в отношении опухолевого поражения участков;
- микроскопические особенности и постановка диагноза: определяется гистологический тип опухоли (указываются отдельные компоненты согласно классификации ВОЗ 2016 г. и их процентное содержание в опухоли) [68]:
  - наличие или отсутствие перитуморальной венозной или лимфатической инвазии;
  - наличие или отсутствие инвазии в белочную, влагалищную оболочки, сеть яичка, придаток или семенной канатик; наличие или отсутствие ВГННТ в паренхиме вне опухоли;
  - случае инвазии сети яичка следует дифференцировать педжетоидный опухолевый рост и истинную инвазию в строму [69];
- категория pT по классификации TNM 2016 г. [33];
- иммуногистохимическое исследование: при семиноме и смешанных ГОЯ на АФП и ХГЧ.

В сомнительных случаях рекомендуются следующие иммуногистохимические маркеры:

- при семиноме: цитокератины (CAM 5.2), PLAP, C-KIT;
- при ВГННТ: PLAP, C-KIT;
- другие рекомендуемые маркеры: хромогранин А (Cg A), Ki-67 (MIB-1).

5.7. Гистологические маркеры герминогенных опухолей яичка

Маркер	CGNIS	Семинома	Опухоль желточного мешка, постпубертатный тип	Эмбриональная карцинома	Опухоли из цитотрофобласта	Опухоли из синцитиотрофобласта	Сперматоцитарная опухоль	Опухоль желточного мешка, препубертатный тип	Опухоли стромы полового тяжа/ гонадные стромальные опухоли
OCT3/4	100%	100%	-	90%	-	-	-		-
SALL 4	90%	100%	90%	90%	+	-	50–90% (слабая)	100%	-
CD30	-	-	100%	8%	100% (неравномерная)	100% (неравномерная)	-		-
АФП	-	-	80%	33%	-	-	-	-	-
β-ХГЧ	-	-	-	-	-	100%	-		-
CD117	100%	90/100%	60% (очаговая)	-	-	-	+/- (слабая)		-
ПЩФ	100%	86/95%	53%	86%	±	100%	-		-
Альфа-ингибин	-	-	-	-	-	±	-	+	Сертоли 30–50% Лейдига 100%
Кальретинин	-	-	-	-	-	-	-		100%
AE1/AE3	-	20/36%	+ (очаговая)	95% (слабая)	±	±	-		Сертоли 64% Лейдига 42%
EMA	-	2%	5%	2%		46%			±
CEA	-	-	11%	-	-	25%	-		
GATA 3	-	-	100%	40% (очаговая)	+	100%			
ЧПЛ	-	-	-	-	-	+	-		-
CgA									Сертоли 82% Лейдига 92%
Synapto									Сертоли 45% Лейдига 70%
p63	-	-	-	-	+	-	-		-

OCT3/4 – транскрипционный фактор, содержащий гомеобокс, из семейства POU; SALL 4 – фактор транскрипции, кодируемый членом семейства генов дрозофилы Spalt (SALL); Glypican 3 (GPC3) – гепарин-сульфат протеогликан, сцепленный с клеточной поверхностью; CD30 – иммуногистохимический маркер; АФП – альфа-фетопротеин; ХГЧ – хорионический гонадотропин человека; CD117(c-KIT) – иммуногистохимический маркер; ПЩФ – плацентарная щелочная фосфатаза; α-ингибин – пептидный гормон; кальретинин – кальций-связывающий белок массой 29 кД; AE1/AE3 – цитокератины; EMA – эпителиальный мембранный антиген; РЭА – раково-эмбриональный антиген; GATA 3 – фактор транскрипции; ЧПЛ – человеческий плацентарный лактоген; CgA – хромогранин A; Synapto – нейроэндокринные маркеры; p63 – связанный с трансформацией белок 63..

5.8. Диагностика и лечение внутрипротоковой герминогенной неоплазии неопределенного типа

Для исключения ВГННТ предложено выполнять биопсию контралатерального яичка [70]. Несмотря на то что в некоторых странах биопсия второго яичка является общепринятой практикой [71], низкая частота встречаемости ВГННТ и контралатеральных метахронных опухолей яичка (до 9 и 2,5% соответственно) [72, 73], 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 [74, 75].

До сих пор не существует единого мнения по поводу того, всегда ли нужно исключать ВГННТ контралатерального яичка. Тем не менее биопсию второго яичка все же следует предлагать пациентам группы высокого риска по контралатеральной ВГННТ с размером яичка < 12 см^3, крипторхизмом в анамнезе или нарушениями сперматогенеза (1–3 балла по шкале Джонсона). Пациентам старше 40 лет при отсутствии факторов риска не рекомендуется выполнять биопсию контралатерального яичка [39, 76–79]. Для увеличения диагностической чувствительности предпочтительна двойная биопсия [78]. Следует информировать больных о том, что опухоль может возникнуть и при отрицательном результате биопсии [80].

При обнаружении ВГННТ в одном яичке лечением выбора является локальная ЛТ (в разовой очаговой дозе 2 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) 16–20 Гр). Облучение единственного яичка может привести к бесплодию и снижению функциональной активности клеток Лейдига [74, 81, 82]. У пациентов детородного возраста, желающих зачать ребенка, можно отложить ЛТ и проводить динамическое ультразвуковое наблюдение [78]. ХТ намного менее эффективна, а показатели излечения имеют дозозависимый характер [83].

При обнаружении ВГННТ и здоровом контралатеральном яичке возможными вариантами ведения пациентов являются орхифуникулэктомия или тщательное наблюдение (риск развития рака яичка в течение 5 лет – 50%) [84].

5.9. Скрининг

На сегодняшний день польза скрининговых программ не доказана [85], однако обнаружено, что стадия и прогноз заболевания непосредственно связаны с ранней диагностикой. При наличии клинических факторов риска, особенно при отягощенном семейном анамнезе по раку яичка, пациентам и членам их семей рекомендуется регулярное самообследование [86].

5.10. Рекомендации по диагностике и стадированию рака яичка

Рекомендации	СР
Перед началом лечения рака яичка необходимо предлагать криоконсервацию спермы (см. раздел 7.1)	Сильная
Обязательным методом исследования является УЗИ яичка	Сильная
При высоком риске наличия ВГННТ в контралатеральном яичке необходимо предлагать пациенту биопсию и обсудить ее риски	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
С целью стадирования и определения прогностической группы необходимо определять уровень опухолевых маркеров крови (АФП, ХГЧ, ЛДГ) до и через 5–7 дней после орхифуникулэктомии	Сильная
При опухолях яичка следует оценивать состояние забрюшинных, средостенных и надключичных лимфатических узлов, а также исключать метастазы во внутренние органы	Сильная
Пациентам с семейным анамнезом рака яичка, а также членам их семей рекомендуется регулярно проводить самообследование	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 > 4 см и инвазию в сеть яичка [87]. Тем не менее эти факторы риска не были проверены в проспективных исследованиях, за исключением того, что отсутствие обоих факторов риска связано с низкой частотой рецидивов (6%) [88]. Хотя первичная модель оказалась неприменимой к ретроспективной когорте [89], в других проспективных исследованиях [90–92] подтверждено прогностическое значение размера опухоли и стромальной инвазии сети яичка. В двух систематических обзорах оценивали прогностическое значение этих факторов риска [93, 94]. 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 лечения [93, 94]. Согласно результатам недавно опубликованных исследований, при современном уровне визуализации риск наличия микрометастазов у пациентов с семиномой клинической стадии I, вне зависимости от факторов риска, составляет < 15%.

В случае НГОЯ клинической стадии I наиболее важным фактором риска наличия микрометастазов является инвазия кровеносных или лимфатических сосудов. Пролиферативная активность клеток опухоли яичка и процентное содержание в ней эмбрионального рака служат дополнительными прогностическими факторами, позволяющими повысить положительную и отрицательную прогностическую ценность сосудистой инвазии [95]. Кроме того, необходимо подтвердить, может

ли отсутствие тератомы (в роли качественного показателя в отличие от более субъективного определения процентного содержания эмбрионального рака) независимо дополнять сосудистую инвазию в качестве прогностического фактора рецидива [96].

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)		
	При семиноме	**При несеминомных опухолях**
Гистологический тип	• Размер первичной опухоли (> 4 см) • Инвазия сети яичка	• Интра- или перитуморальная инвазия в кровеносные или лимфатические сосуды • Пролиферативная активность > 70% • Доля эмбрионального рака > 50%

7. Лечение

7.1. Влияние на фертильность и связанные с ней проблемы

У пациентов с опухолями яичка перед орхэктомией часто выявляются нарушения спермограммы и дисфункция клеток Лейдига. 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 [98, 99]. У больных репродуктивного возраста перед началом лечения следует оценить фертильную функцию, включая определение уровня тестостерона, ЛГ и ФСГ, а также спермограмму. Необходимо информировать пациентов о том, что криоконсервация спермы является наиболее экономически целесообразным методом сохранения фертильности при сравнении ряда вспомогательных репродуктивных технологий [100] (табл. 5.10). Если требуется криоконсервация спермы, ее предпочтительнее провести до орхифуникулэктомии, но в любом случае обязательно до начала ХТ или ЛТ [81, 98–102]. В случае двусторонней орхифуникулэктомии, а также при низком уровне тестостерона после лечения ВГННТ необходима пожизненная заместительная терапия тестостероном [103].

Во время одно- или двусторонней орхифуникулэктомии можно выполнить установку протезов яичка [104]. Подробная информация по данному вопросу содержится в руководстве ЕАУ по мужскому бесплодию [105].

7.2. Герминогенные опухоли яичка

7.2.1. 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 [89, 92, 106, 107].

Решение о проведении адъювантной терапии принимается после тщательного обсуждения с пациентом преимуществ и недостатков каждого метода и индивидуальных обстоятельств.

7.2.1.1. Наблюдение

В течение последнего десятилетия было проведено несколько проспективных нерандомизированных исследований, посвященных динамическому наблюдению. Самое большое исследование в Канаде включало более 1500 больных [108]. В предыдущем анализе, основанном на данных четырех исследований, пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 82,3%. Риск развития рецидива в группе из 1559 неотобранных пациентов Госпиталя принцессы Маргарет (Princess Margaret Hospital) составил 16,8%. Риск возникновения рецидива в течение 5 лет составляет от 15 до 20%. Большинство рецидивов первично выявляются в лимфатических узлах, расположенных ниже диафрагмы [109].

У пациентов группы низкого риска (размер опухоли ≤ 4 см и отсутствие инвазии в сеть яичка) частота рецидивов при наблюдении составляет 6% [91]. Одним из возможных методов лечения рецидива семиномы, выявленного в ходе динамического наблюдения, является ХТ в соответствии с группой прогноза IGCCCG. Однако в связи с небольшим объемом поражения на момент выявления рецидива в 70% случаев достаточно проведения только ЛТ. ХТ эффективна при втором рецидиве [110]. В настоящее время продолжается изучение комбинации карбоплатина и современной ЛТ для лечения рецидива семиномы с небольшим объемом поражения (стадия IIA/IIB).

Общая канцероспецифическая выживаемость пациентов с семиномой стадии I при динамическом наблюдении в специализированных центрах составляет 97–100% [109, 110]. Главным

недостатком этого метода является необходимость более тщательного наблюдения с регулярным рентгенологическим исследованием забрюшинных лимфатических узлов.

7.2.1.2. 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 [111–113]. По этой причине адъювантная терапия карбоплатином (AUC 7) может быть альтернативой ЛТ или динамическому наблюдению при семиноме стадии I [109, 111–113]. Два курса адъювантной ХТ карбоплатином снижают риск рецидива до 1–3% [88, 114]. При отдаленном наблюдении частота рецидива после адъювантной ХТ карбоплатином составляет 15%. Не у всех больных с рецидивом можно добиться излечения [115].

7.2.1.3. Адъювантная лучевая терапия и различное лечение в зависимости от риска

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% [114–116]. 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 [117]. Частота серьезных отдаленных лучевых осложнений составила менее 2%. Умеренная хроническая гастроинтестинальная токсичность развилась у 5% пациентов, а умеренная острая гастроинтестинальная токсичность – у 60% [116]. Главным фактором, сдерживающим применение ЛТ, является повышение риска развития второй негерминогенной опухоли [119–122].

Лучевое воздействие на контралатеральное яичко, вероятно, можно снизить путем экранирования мошонки [119].

7.2.1.4. 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 12% соответственно. Эти факторы риска определены в ходе анализа ретроспективных исследований [87], а затем подтверждены в проспективных исследованиях [91, 92, 123]. Проспективное исследование, основанное на данных факторах риска (наблюдение в группе пациентов без факторов риска; два курса карбоплатина AUC 7 в группе пациентов с двумя факторами риска), подтвердило эффективность риск-адаптированного подхода к лечению [123]. У пациентов с двумя факторами риска адъювантная ХТ карбоплатином позволяет снизить риск рецидива примерно на 60% [92]. Согласно ранним результатам с ограниченным наблюдением, риск развития рецидива в течение 5 лет у пациентов без факторов риска составляет 6–15%, а в группе высокого риска, пациентам которой назначают карбоплатин, – 1,4–3,2% (при среднем периоде наблюдения до 34 месяцев) [94, 123]. Следует отметить низкий уровень доказательности данных по риск-адаптированной терапии, на основании описанных морфологических факторов риска [93].

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 орхидэктомии, 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	Сильная

7.2.2. Несеминомные герминогенные опухоли яичка стадии I

В связи с наличием скрытых микрометастазов у 30% пациентов с НГОЯ клинической стадии I развивается прогрессирование заболевания после орхифуникулэктомии. Решение о проведении адъювантной терапии принимается после тщательного обсуждения с пациентом преимуществ и недостатков каждого метода и индивидуальных обстоятельств.

7.2.2.1. 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. Согласно результатам самого крупного исследования динамического наблюдения, частота рецидивирования составила 30%, причем 80% рецидивов развивалось в течение первых 12 месяцев, 12% – в течение второго, 6% – в течение третьего года, уменьшаясь до 1% на четвертом и пятом годах наблюдения. Иногда рецидивирование отмечалось и в более поздние сроки [124, 125]. Примерно у 35% пациентов был нормальный уровень опухолевых маркеров на момент развития рецидива. Около 60% рецидивов развилось в забрюшинных лимфатических узлах. Несмотря на тщательное наблюдение, у 11% пациентов рецидивная опухоль была большого размера.

Немного меньшую частоту рецидивов по данным исследований по динамическому наблюдению по сравнению с исследованиями, в которых стадирование проводилось после забрюшинной лимфаденэктомии (ЗЛАЭ) [126], 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 [125, 126].

7.2.2.2. Адъювантная химиотерапия

У пациентов с НГОЯ клинической стадии I риск рецидива в течение двух лет после орхифуникулэктомии составляет 14–48%. В 1996 г. в проспективном исследовании MRC предложена адъювантная ХТ по схеме BEP [129]. В последующем адъювантную ХТ предлагали преимущественно пациентам с высоким риском рецидива (при наличии сосудистой инвазии) [129–131]. В этих работах, суммарно включивших более 200 больных, с медианой наблюдения, достигающей в некоторых отдельных сериях 7,9 года [129], 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 [132]. Тем не менее к настоящему времени нет данных об очень отдаленных побочных эффектах ХТ в этих условиях (> 20 лет), особенно долгосрочном влиянии ХТ на сердечно-сосудистую систему [133]. Это следует учитывать при определении тактики лечения.

В 2008 г. группа German Testicular Study Group опубликовала результаты рандомизированного исследования, в котором сравнивали ЗЛАЭ и один курс ХТ по схеме BEP в качестве адъювантного лечения НГОЯ стадии I без учета группы риска. В группе ХТ двухлетняя выживаемость без рецидива составила 99,41% (ДИ 95,87–99,92%), что превосходило показатели в группе ЗЛАЭ – 92,37% (ДИ 87,21–95,50%) [134]. Различие составило 7,04% (ДИ 2,52–11,56%), и была достигнута основная конечная точка. Отношение риска рецидива опухоли в группе лимфодиссекции по сравнению с ХТ составило 7,937 (ДИ 1,808–34,48). Из 174 пациентов в группе ХТ у 43% мужчин была опухоль высокого риска (> pT1) [134].

Авторы общественного проспективного исследования рекомендовали один курс ХТ по схеме BEP пациентам с лимфососудистой инвазией, а при ее отсутствии можно было выбирать между наблюдением и одним курсом ХТ по схеме BEP [135]. Через 5 лет частота рецидивов у 490 мужчин в группе BEP составила 3,2% в группе лимфососудистой инвазии по сравнению с 1,6% у больных без инвазии. При медиане 8,1 года частота рецидивов составила 2,3, 3,4 и 1,3% у всех мужчин, пациентов с инвазией и без нее соответственно [136]. Эти данные свидетельствуют о том, что адъювантная ХТ позволяет профилактировать > 90% рецидивов и, что более важно, после 3,3 года наблюдения не наблюдалось ни одного рецидива. Снижение числа курсов ХТ с двух до одного позволяет значительно улучшить отношение риска и преимуществ. После проведения ХТ важно помнить о возможном появлении медленно растущей тератомы в забрюшинных лимфатических узлах [137]. К настоящему времени данные отдаленного наблюдения и токсичности доступны лишь для небольшого числа пациентов [138].

В опубликованных сравнительных анализах стоимости динамического наблюдения, ЗЛАЭ и первичной ХТ приводятся разные результаты, что может быть связано с различиями в методах и частоте обследований при динамическом наблюдении [139]. При увеличении интервала между КТ (оправданность такой схемы была подтверждена при динамическом наблюдении пациентов с НГОЯ клинической стадии I) можно значительно снизить стоимость наблюдения [140].

7.2.2.3. 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. Выбор лечения в зависимости от риска является адекватным подходом у пациентов с НГОЯ клинической стадии I, поскольку в ряде исследований при таком подходе получены сопоставимые показатели выживаемости и эффективности для всех доступных на сегодняшний день методов лечения, которые достигают почти 100% [129–131, 135, 136, 141–143].

Если применяется риск-адаптированная стратегия, то пациентам с сосудистой инвазией опухоли рекомендуется проведение адъювантной ХТ, а больным без сосудистой инвазии рекомендовано динамическое наблюдение. Раньше в таких случаях рекомендовали два цикла BEP в качестве адъювантной терапии. Учитывая, что в крупных проспективных исследованиях с длительным периодом наблюдения показана низкая частота рецидивов (2–3%) и сопоставимые показатели канцероспецифической выживаемости, включая пациентов, которым проводится лечение рецидива, при наличии сосудистой инвазии в качестве адъювантной терапии рекомендуется один цикл BEP.

В случае рецидива после одного цикла BEP показана ЗЛАЭ, поскольку может выявляться тератома. При повышенном уровне маркеров показано три дополнительных курса BEP. Однако в настоящее время не получено достаточно данных в поддержку какого-либо специфического режима терапии при рецидиве.

7.2.2.4. 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 ЗЛАЭ и один курс ХТ по схеме BEP в качестве адъювантного лечения с различием 7% в пользу ХТ. В группе ХТ частота рецидива была статистически значимо ниже, чем в группе ЗЛАЭ [134]. При этом не выявлено клинически значимых различий в качестве жизни [144].

При проведении ЗЛАЭ в рамках многоцентровых исследований выше частота местного рецидива и осложнений [134, 135]. По этой причине ЗЛАЭ с нервосбережением, если показана, должна проводиться только в специализированных центрах опытными хирургами.

При выполнении ЗЛАЭ у 18–30% пациентов обнаруживаются метастазы в забрюшинных лимфатических узлах, что соответствует II патоморфологической стадии болезни (p2) [145, 146]. При отсутствии метастазов в удаленных забрюшинных лимфатических узлах (стадия p1) у 10% больных тем не менее в дальнейшем развиваются отдаленные метастазы [95, 146]. В недавно проведенном исследовании получены более низкие показатели рецидивов при стадии pN+ [147]. Если не проводить адъювантную ХТ при наличии метастазов в лимфатических узлах, частота рецидива составляет 31% [146].

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 остается ограниченной, и их не рекомендуется применять в клинической практике [146, 148].

Динамическое наблюдение после ЗЛАЭ значительно проще и дешевле по сравнению с наблюдением после орхифуникулэктомии в связи с отсутствием необходимости частых КТ органов брюшной полости [149]. 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 [147].

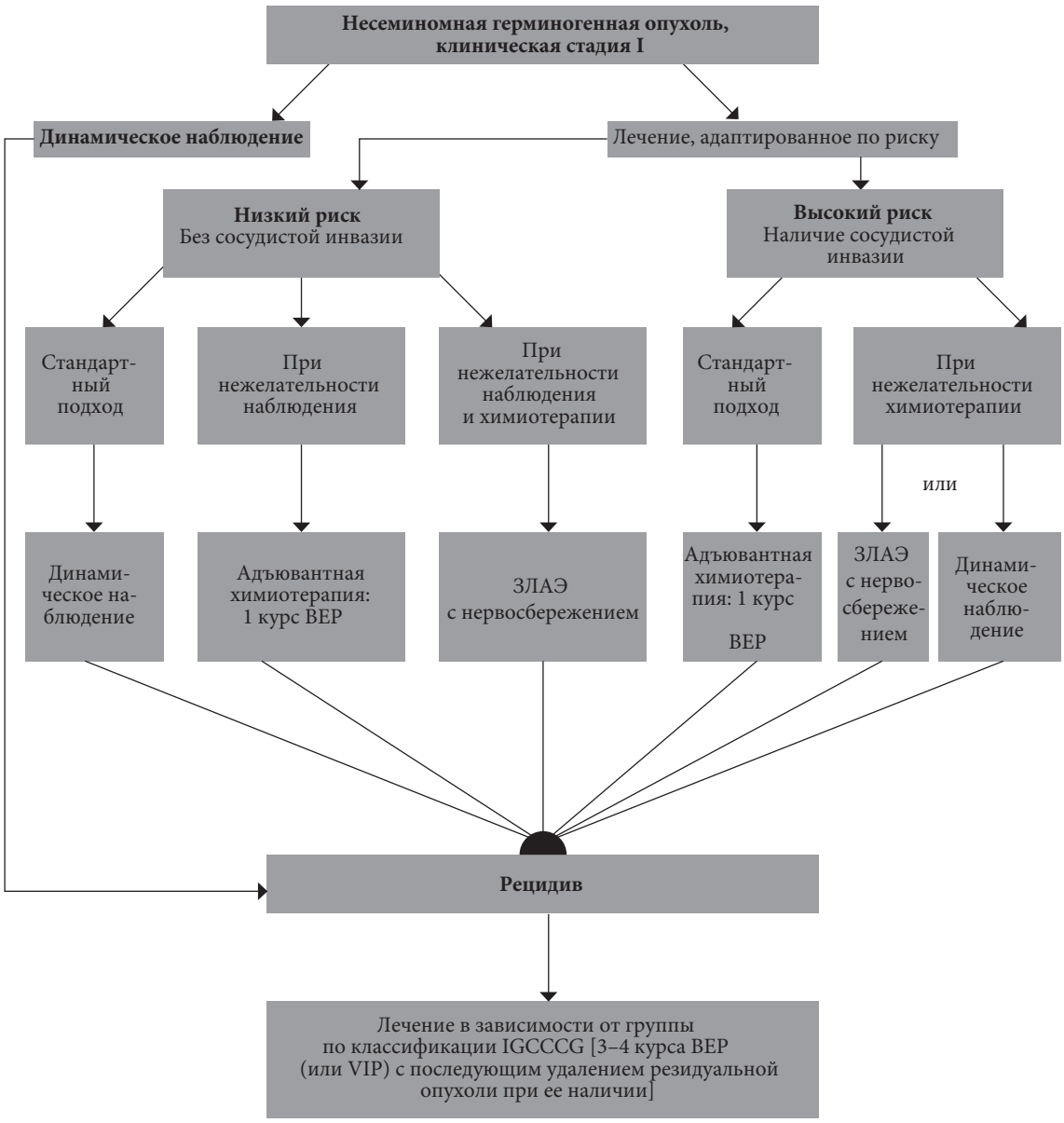
7.2.2.5. Рекомендации по лечению несеминомных герминогенных опухолей яичка стадии I

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 раздел 7.2.2.6)	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 рецидиво	Сильная
При развитии маркер-положительного рецидива и/или прогрессирования опухоли во время наблюдения показано повторное лечение, включающее три или четыре курса ХТ по схеме BEP, согласно группе прогноза IGCCCG, с последующей ЗЛАЭ при необходимости	Сильная

7.2.2.6. 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	Сильная
Необходимо информировать пациентов, которым проводится адъювантная ХТ, о сравнительных преимуществах и недостатках одного и двух курсов по схеме BEP	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

На рис. 1 представлен алгоритм лечения пациентов с НГОЯ стадии I.



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 [150]*

7.3. Метастатические герминогенные опухоли

Первая линия терапии метастатических ГОЯ зависит:

- от гистологического строения первичной опухоли;
- прогностической группы по классификации IGCCCG, основанной на анализе 5202 случаев НГОЯ и 660 случаев семиномы (табл. 4.3) [35];
- 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 (см. раздел 7.3.3).

7.3.1. Клиническая стадия IS со (стабильно) повышенным уровнем опухолевых маркеров

Следует тщательно следить за опухолевыми маркерами АФП и ХГЧ до тех пор, пока их уровни не вернутся к нормальным значениям с учетом периода их полувыведения. Клиническое значение сохранения повышенного уровня ЛДГ после орхэктомии при клинической стадии I неизвестно. Если после орхифуникулэктомии уровень АФП или ХГЧ возрастает, у пациента имеется резидуальная опухоль. Необходимо выполнить УЗИ контралатерального яичка. После выполнения ЗЛАЭ у 87% таких пациентов обнаруживаются метастазы в забрюшинных лимфатических узлах [151]. Вопрос о лечении пациентов с истинной клинической стадией IS все еще остается спорным. Таким пациентам можно провести ХТ с последующим наблюдением, как при клинической стадии IB (высокий риск, см. далее) после первичной ХТ [152], или выполнить ЗЛАЭ [140].

По данным популяционного исследования, у 19 и 15% пациентов с семиномой стадии I сохраняется высокий уровень ЛДГ и ХГЧ соответственно. У этих больных часто выявляется более высокая стадия T, но канцероспецифическая и общая выживаемость не отличаются от показателей при стадии IA/B вне зависимости от проводимого лечения [153].

У всех пациентов с ГОЯ и подъемом маркеров после орхэктомии целесообразно повторять инструментальную диагностику для выявления метастазов с целью проведения индивидуализированного лечения.

7.3.2. Метастатические опухоли небольшого объема (стадии IIA/B)

7.3.2.1. 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 8 недель с повторным стадированием, до тех пор пока на биопсии не будут выявлены метастазы. Показания к лечению включают убедительные данные за наличие опухоли (рост лимфоузлов или положительный результат биопсии).

В ряде исследований оценивали роль различных вариантов лечения с потенциально более низкой токсичностью по сравнению с ЛТ или тремя циклами ХТ по схеме BEP (включая ЗЛАЭ или ЛТ на область рецидива в сочетании с одним курсом ХТ карбоплатином).

До недавнего времени стандартом лечения семиномы стадии IIA/B была ЛТ, частота рецидива после которой составляет 9–24% [154, 155]. 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 [156]. В большинство исследований включены пациенты, которым проводилось облучение большого таргетного объема с подведением высокой дозы, хотя в ряде последних публикаций описаны современные режимы ЛТ [157]. 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% [154, 155]. Напротив, при снижении дозы до 27 Гр частота рецидивов при стадии IIA составляет 11% [110, 157].

Альтернативой ЛТ при стадии IIB является проведение ХТ (3 курса BEP или 4 курса EP (этопозид + цисплатин) при противопоказаниях к блеомицину). К настоящему времени не проводилось рандомизированных исследований, в которых бы сравнивали ЛТ и ХТ. В популяционном исследовании, проведенном в США, показана более низкая смертность по всем причинам заболевания при семиноме стадии IIA после ЛТ по сравнению с ХТ (ОР 13,3; $p < 0,01$) [158].

По данным метаанализа 13 исследований высокого качества, в которых сравнивали эффективность и токсичность ЛТ и ХТ при семиноме стадий IIA и IIB [159], они обладают сопоставимой эффективностью при обеих стадиях, однако при семиноме стадии IIB выявлена статистически незначимая тенденция к преимуществу ХТ (ОР 2,17).

Острая токсичность встречается практически только после ХТ, а отдаленная токсичность чаще развивается после ЛТ, преимущественно со стороны кишечника (повышение риска развития второго рака, практически всегда в зоне облучения). В недавно проведенном популяционном исследовании [122] не показано статистически значимого повышения риска развития второго рака у больных семиномой стадии IIA, которым проводится ЛТ.

При метастатическом процессе ХТ карбоплатином в режиме монотерапии не является альтернативой стандартной ХТ по схеме EP (этопозид/цисплатин) или BEP [160].

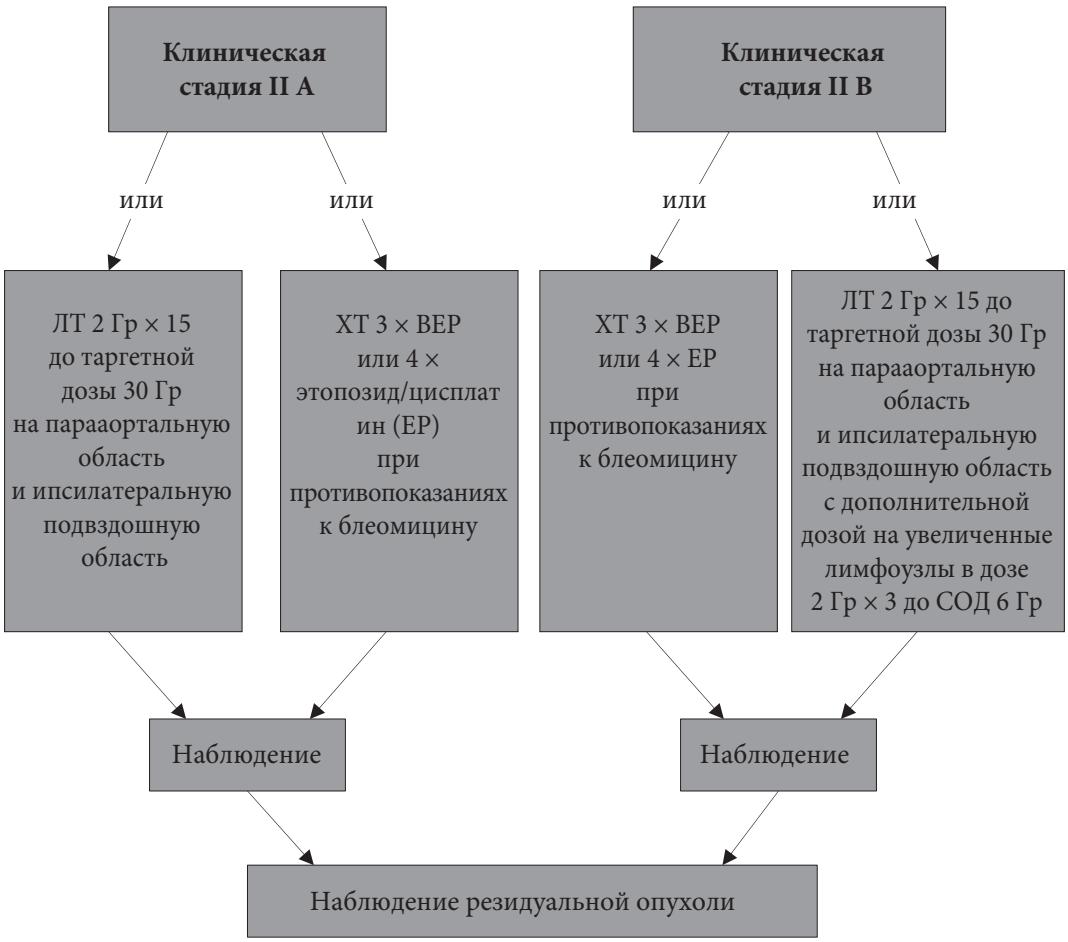


Рис. 2. Варианты лечения пациентов с семиномой клинической стадии IIA и IIB

7.3.2.2. Несеминомные опухоли стадии IIA/B

Считается общепринятым, что во всех случаях диссеминированных НГОЯ лечение следует начинать с ХТ, за исключением опухолей IIa стадии и чистой тератомы с нормальным уровнем опухолевых маркеров, при которых альтернативой ХТ является первичная ЗЛАЭ или динамическое наблюдение для уточнения стадии [139, 161].

При выборе динамического наблюдения первое контрольное обследование следует проводить через 6 недель. Уменьшение образования свидетельствует о его неопухолевой природе, за такими узлами необходимо наблюдать и дальше. Отсутствие динамики или увеличение образования указывает на тератому или недифференцированную злокачественную опухоль. При росте образования без соответствующего увеличения уровня опухолевых маркеров (АФП и ХГЧ) ЗЛАЭ с нервосбережением является методом первой линии, и ее должен выполнять опытный хирург из-за подозрения на тератому [161]. Пациентам с увеличивающимся образованием и растущим уровнем АФП или ХГЧ показано проведение первичной ХТ согласно алгоритму при метастатическом процессе и в соответствии с рекомендациями IGCCCG (рис. 2). Альтернативой наблюдению при НГОЯ стадии IIA является биопсия под КТ- или УЗИ-наведением, если она технически выполнима.

При выявлении 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 диагноза рецидива ГОЯ. К настоящему времени опубликовано недостаточно данных по выполнению ФДГ-ПЭТ в этой ситуации.

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 [162]. При патоморфологической стадии IIA или IIB показано активное наблюдение или два курса ХТ по схеме BEP. В обоих случаях эффективность лечения достигает 98% [163–165].

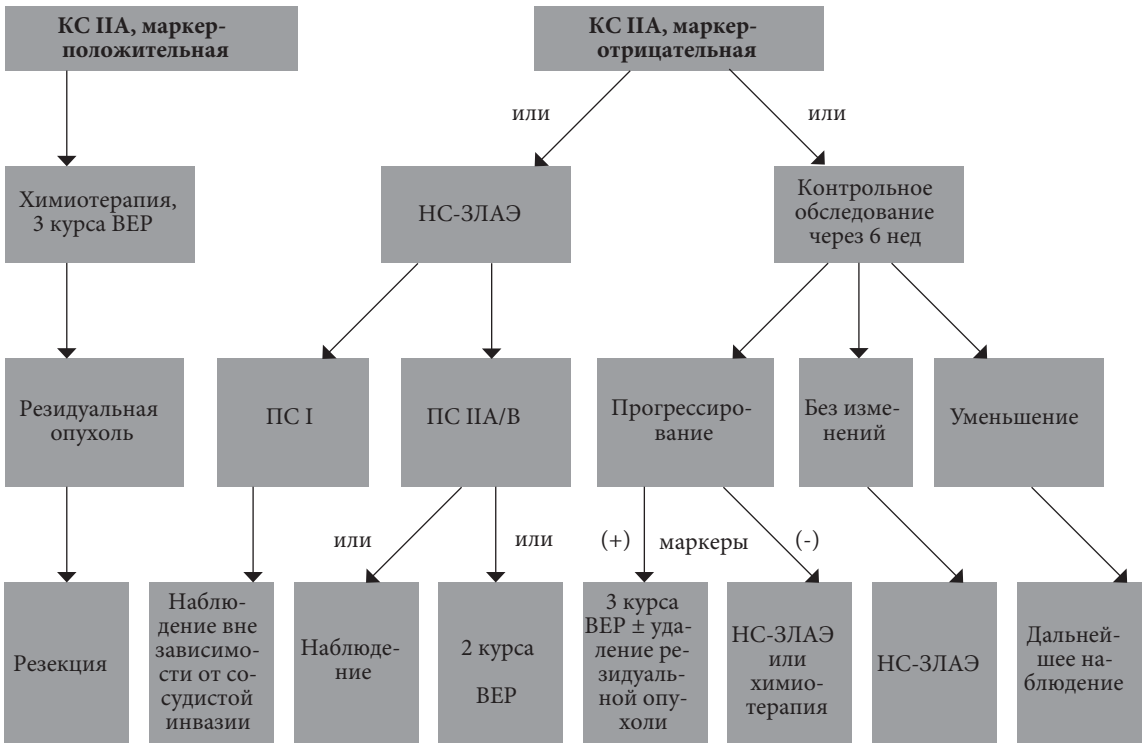


Рис. 3. Алгоритм лечения больных с НГОЯ клинической стадии IIA

7.3.3. Диссеминированные опухоли большого объема (стадии IIC и III)

7.3.3.1. Первичная химиотерапия

7.3.3.1.1. 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 [166]. Недавно полученные данные показывают, что 4 курса ХТ по схеме EP дают излечение практически во всех случаях семиномы хорошего прогноза [167]. По этой причине стандартом лечения семиномы хорошего прогноза является ХТ по схеме BEP (3 курса) или EP (4 курса). При наличии противопоказаний к блеомицину следует назначить 4 курса EP [168]. Лечение резидуальных образований после ХТ описано в разделе 7.5.2.

7.3.3.1.2. Семинома группы промежуточного прогноза

Для пациентов с семиномой промежуточного прогноза рекомендуемые варианты лечения включают 4 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 [169]. Риск-адаптированный подход при метастатической семиноме для 4 курсов ХТ по схеме EP у пациентов группы хорошего прогноза и 4 курсов по схеме VIP у больных группы промежуточного прогноза дает показатели общей выживаемости 99 и 87% соответственно [167].

7.3.3.1.3. НГОЯ группы хорошего прогноза

Методом выбора при первичном лечении больных с НГОЯ группы хорошего прогноза является проведение 3 курсов ХТ по схеме BEP (табл. 7.1). При диссеминированных НГОЯ доказано преиму-

щество этого режима перед схемой PVB (цисплатин + винбластин + блеомицин) [170, 171]. По эффективности трехдневная схема BEP сравнима с пятидневной, но обладает большей токсичностью (при использовании 4 курсов) [172], вследствие чего рекомендуется пятидневная схема.

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 4 курса по схеме EP [171]. Данные рандомизированного исследования GETUG (French Groupe d'Etude des Tumeurs Genito-Urinaires) позволяют предположить, что при использовании в подобной ситуации схемы BEP смертность в 2 раза ниже, чем при схеме EP, хотя различие не было статистически значимым [173]. Кроме того, живые опухолевые клетки чаще встречаются в препаратах после ЗЛАЭ у больных, получавших 4 курса ХТ по схеме EP, по сравнению с тремя курсами по схеме BEP (31,9 и 7,8%, $p < 0,001$) [174, 175]. Вероятность адъювантной ХТ после ЗЛАЭ выше в случае первичного проведения 4 курсов ХТ по схеме EP, что тем самым может компенсировать менее токсическое лечение.

Возраст является неблагоприятным фактором эффективности трех курсов ХТ по схеме BEP [176]. 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 [177].

Терапию следует проводить без снижения дозы, с интервалом 21 день. Отсрочка в начале очередного курса оправданна только при лихорадке, сопровождающейся нейтропенией < 1000/мм^3 или тромбоцитопенией < 100 000/мм^3. 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 [178].

7.3.3.1.4. НГОЯ группы промежуточного прогноза

Пятилетняя выживаемость больных группы промежуточного прогноза по классификации IGCCCG составляет 80%. На основании доступных данных стандартом являются 4 курса ХТ в режиме BEP [179, 180]. В рандомизированном исследовании, в котором сравнивали 4 курса ХТ по схеме BEP и комбинацию этого режима с паклитакселом (T-BEP), не показано улучшения общей выживаемости [181]. 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% [182].

7.3.3.1.5. НГОЯ группы плохого прогноза

Для больных группы плохого прогноза по IGCCCG стандартным лечением также считается проведение 4 курсов ХТ в режиме BEP. Четыре курса ХТ по схеме PEI (цисплатин + этопозид + ифосфамид) сравнимы по эффективности с BEP, но обладают более выраженной миелотоксичностью [183, 184]. Пятилетняя безрецидивная выживаемость данной группы составляет 45–50%. В четырех рандомизированных исследованиях в целом не показано преимуществ высокодозной ХТ у пациентов группы плохого прогноза [36, 185–187]. Тем не менее больные с медленным снижением уровня маркеров после первого или второго цикла могут представлять прогностически менее благоприятную подгруппу [36, 37]. На сайте www.igr.fr/calculation-tumor/NSGCT.xls. доступен 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 [38]. На основании результатов этого исследования пациентов с неадекватным снижением уровня опухолевых маркеров после одного курса BEP необходимо переводить на более интенсифицированный режим ХТ [188, 189]. 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 [190, 191].

В связи с более высокой выживаемостью больных после высокодозной ХТ по сравнению со стандартной, которая показана в исследовании типа «случай –контроль» [37, 192], 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 [14, 167]. 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 [193, 194].

У пациентов с обширным поражением легких повышен риск развития острого респираторного дистресс-синдрома: для снижения риска ранней смерти в данной ситуации было предложено адаптирование дозы по схеме BEP в первом цикле ХТ (курс EP в течение только 3 дней без блеомицина) [189]. Настоятельно рекомендуется проводить лечение пациентов с распространенным процессом в центрах с большим потоком пациентов, поскольку это связано с более высокой выживаемостью [195].

7.4. Оценка эффективности терапии и последующее лечение

7.4.1. 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 (3–4 курса в зависимости от исходной стадии) [179, 196, 197]. Если на фоне снижения уровня опухолевых маркеров отмечается рост метастазов, то удаление резидуальной опухоли обязательно проводится после завершения индукционной ХТ, кроме экстренных показаний, в зависимости от размера очагов [198].

В случае очевидного прогрессирования (первичная рефрактерность к цисплатину) рекомендуется включать пациентов в клинические исследования новых препаратов [199]. Пациентам с медленным снижением опухолевых маркеров после первых одного-двух циклов ХТ можно интенсифицировать дозу (см. раздел 7.4.4). Пациентов с постоянным низким, но не нормализовавшимся уровнем 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 [200, 201].

7.4.2. Удаление резидуальной опухоли

7.4.2.1. Семинома

У больных семиномой резидуальная опухоль не требует первичного удаления независимо от размеров. Вместо этого рекомендуются регулярные рентгенологический контроль новообразования и определение уровня маркеров [202–205].

У пациентов с семиномой ФДГ-ПЭТ обладает высокой отрицательной прогностической ценностью в отношении оценки состояния резидуальной опухоли, но возможны ложноотрицательные результаты. Данный метод не следует применять 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 [48].

В случае положительного результата ФДГ-ПЭТ после ХТ без увеличения объема рекомендуется повторное исследование через 6 недель. В качестве альтернативы можно выполнить биопсию для подтверждения сохраняющихся очагов. В этих случаях, а также при прогрессировании (рост очагов, которые накапливают контраст на КТ, или радионуклидный маркер на ФДГ-ПЭТ) показана повторная терапия (как правило, ХТ или ЛТ) [206–208]. Однако в недавно проведенном исследовании показана низкая положительная прогностическая 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 [209].

У пациентов с сохранением высокого уровня или повышением уровня ХГЧ после первой линии ХТ необходимо проводить повторную ХТ. Пациентам с прогрессированием без подъема 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 [207]. В таких случаях можно сохранить эякуляцию [210].

7.4.2.2. НГОЯ

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% [211]. ФДГ-ПЭТ не рекомендуется для повторного стадирования после ХТ. Пациенты с НГОЯ, у которых после ХТ наступила полная ремиссия (отсутствие признаков заболевания), не нуждаются в операции [212, 213]. К настоящему времени отсутствуют прогностические факторы или калькуляторы риска в отношении гистологического типа опухоли в резидуальных очагах. Новые модели не прошли внешнюю валидацию [214]. Всем пациентам с размером резидуальных очагов > 1 см по короткой оси на КТ обязательно проводится хирургическое лечение [215–218].

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 [219]. 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 [220]. Альтернативным вариантом для пациентов с резидуальными очагами < 1 см является динамическое наблюдение, учитывая показатели рецидива от 6 до 9%, в зависимости от времени наблюдения [212, 213]. В исследованиях с длительностью наблюдения 15,5 лет рецидив развился у 12 из 141 пациентов (9%), несмотря на полный ответ после первичного лечения [213], хотя у 8 из 12 больных лечение рецидива было успешным. По этой причине в случае выбора тактики наблюдения при резидуальных очагах размером до 1 см после ХТ первой линии необходимо информировать пациентов о том, что пожизненный риск рецидива составляет около 10%. У пациентов после спасительной ХТ или высокодозной ХТ в рамках первой или других линий намного выше риск выявления живых опухолевых клеток [221]. По этой причине им необходимо выполнять хирургическое лечение даже при размере резидуальных очагов < 1 см [212, 213].

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) [213, 219, 222–225].

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 [226–228].

7.4.3. 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 [215]. 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 [229].

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 [230, 231].

7.4.3.1. Качество и объем операции

Операция после ХТ технически сложна. В большинстве случаев ЗЛАЭ после ХТ не требует вмешательства на органах брюшной полости и забрюшинного пространства. Примерно 1/3 пациентов необходимо плановое хирургическое лечение в случае прорастания опухоли (например, почки, по-

ясничной мышцы или крупных сосудов) с последующей реконструкцией (протезирование полой вены или аорты). При выполнении дополнительных сложных операций снижается риск рецидива, но повышается риск осложнений по сравнению со стандартными вмешательствами [232, 233]. У пациентов группы умеренного и плохого прогноза с резидуальными очагами > 5 см вероятность вмешательства на сосудах достигает 20% [234]. 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 [235]. В таких центрах значительно ниже показатели периоперационной смертности – 0,8 против 6% [15]. В руках хирурга, специализирующегося на данных операциях, риск местного рецидива снижается с 16 до 3% при более высокой частоте радикального удаления опухоли [16].

7.4.3.2. 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% [236]. Кроме того, при интенсивной спасительной ХТ хирургическое лечение остается краеугольным методом достижения длительной полной ремиссии у 20% больных [237, 238].

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 [239].

7.4.3.3. Консолидирующая химиотерапия после хирургического удаления резидуальной опухоли

После удаления некротических тканей или зрелой/незрелой тератомы дальнейшее лечение не показано. В случаях нерадикального хирургического вмешательства у больных с другими вариантами герминогенной опухоли в удаленных очагах определенным группам больных (например, больным с плохим прогнозом по классификации IGCCCG) может быть проведено два курса адъювантной ХТ, основанной на стандартных дозах цисплатина [223] (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 [240]. 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 [241].

7.4.4. 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 [242]. Режимами выбора в данной ситуации являются 4 курса триплетного режима, который включает цисплатин, ифосфамид и третий препарат: этопозид (PEI/VIP), паклитаксел (TIP) или, возможно, гемцитабин (GIP) (табл. 7.2) [243]. 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 3 цикла винбластина/ифосфамида/цисплатина (VeIP) + 1 цикл консолидационной высокодозной ХТ по сравнению с 4 циклами VeIP [244]. Вследствие ряда методологических причин такой дизайн исследования считается устаревшим.

Согласно результатам крупных ретроспективных анализов, при рецидиве после первой линии ХТ имеются различные прогностические группы [245, 246]. Кроме того, на основании шкалы Lorch-Beyer можно выделить 5 подгрупп (табл. 7.3). Эти данные подтверждены в нескольких исследованиях [247, 248]. Прогностическое влияние опухолевых маркеров показано как в рамках первой линии ХТ, так и в случае рецидива опухоли [249]. Хотя переход к индукционной ХТ отрицательно влияет на общую выживаемость, предыдущее использование паклитаксела не оказывает отрицательного влияния на результаты [250].

Во втором крупном анализе когорты из 1600 пациентов 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 терапии первой линии. Если использовать при рецидиве высокодозную ХТ, последовательные циклы лечения высокими дозами карбоплатина и этопозида являются предпочтительными перед одним высокодозным режимом, поскольку позволяет снизить риск летального исхода, связанного с токсичностью [251]. По данным систематического обзора, проведение не менее чем двух высокодозных циклов спасительной ХТ превосходит по эффективности один цикл [252].

Очень важно, чтобы такие пациенты получали лечение в специализированных центрах, участвуя в клинических исследованиях.

Таблица 7.2. Схемы PEI/VIP, TIP и GIP (интервал 21 день)

Химиотерапевтические препараты	Препарат	Доза	Дни введения
PEI/VIP	Цисплатин* Этопозид Ифосфамид**	20 мг/м^2 75–100 мг/м^2 1200 мг/м^2	1–5-й 1–5-й 1–5-й
TIP	Паклитаксел Ифосфамид** Цисплатин*	250 мг/м^2*** 1,5 г/м^2 25 мг/м^2	24-часовая инфузия в 1-й день 2–5-й 2–5-й
	Альтернативный режим		
	Паклитаксел Ифосфамид** Цисплатин*	175 мг/м^2 1200 мг/м^2 20 мг/м^2	1-й день, инфузия в течение 3 часов 2–5-й 2–5-й
GIP	Гемцитабин Ифосфамид Цисплатин	1000 мг/м^2 1200 мг/м^2 20 мг/м^2	1-й + 5-й 1–5-й 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 [253].*

Прогностическая шкала IGCCCG-2 включает 7 ключевых факторов, приведенных в табл. 7.3. При использовании этих факторов определено 5 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 > 5 баллов). В таблице 7.3 показаны группы риска и соответствующие показатели двухлетней выживаемости без прогрессирования и трехлетней общей выживаемости [254].

Таблица 7.3. Конструкция шкалы IGCCCG-2 [246]

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				

7.4.5. 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 [246]. 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%. Таргетная терапия, как правило, неэффективна [255–260], с ограниченным ответом на брентуксимаб ведотин при ГОЯ, экспрессирующих CD30. У пациентов с хорошей функцией почек можно попробовать повторно использовать цисплатин в комбинации с гемцитабином и паклитакселом [261].

При хорошем ответе на ХТ и последующем удалении резидуальных очагов шанс на длительное излечение составляет около 15–20% [237, 262]. В настоящее время изучается иммунотерапия ингибиторами иммунных контрольных точек PD-1, поскольку в ГОЯ в значительной степени экспрессируется лиганд к PD-1 (PD-L1). По данным большинства исследований, PD-L1 экспрессируют около 50% опухолевых или инфильтрирующих опухолевых клеток.

7.4.5.1. 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. По данным объединенного анализа, поздние рецидивы развиваются у 1,4% больных семиномой и 3,2% пациентов с НГОЯ [263, 264]. При технической возможности пациентам с поздними рецидивами НГОЯ показано радикальное удаление очагов.

У пациентов с быстро растущим уровнем 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 недифференцированных герминогенных опухолей, зрелой тератомы с соматической трансформацией или без нее [137, 222, 265].

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 [266].

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 из-

бежание неверной интерпретации морфологических изменений после лечения ГОЯ [267]. 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 [268].

7.4.5.2. 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%) [269, 270]. 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% [271]. В такой ситуации первичным методом лечения является 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 [271]. 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 [272]. 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.

7.4.6. 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 5 лет является своевременная диагностика рецидива с целью выбора наименее агрессивных методов радикального лечения [263]. 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 [273]. Опубликовано всего одно рандомизированное исследование, в котором оценивали различные схемы наблюдения, инструментальную диагностику и опухолевые маркеры [140]. В ряде публикаций представлена важная информация [90, 92, 107, 111, 113, 136, 274–277], которая стала основой для рекомендаций, составленных согласительным комитетом по раку яичка Европейского общества медицинской онкологии [278].

Учитывая риски ионизирующего излучения, связанные с повторным выполнением КТ [279], в последние годы рекомендовано снижать количество исследований [1, 280]. 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 по семиноме и несеминомным опухолям яичка [278].

Обычно в экспертных центрах вместо КТ можно использовать МРТ органов брюшной полости. Вне зависимости от выполнения УЗИ контралатерального яичка, большинство участников конференции проголосовали против повторения УЗИ как в случае отрицательного результата биопсии (21/31), так и в случае, если не проводилась биопсия второго яичка (17/32).

Наблюдение после 5 лет, как правило, не рекомендуется. Очень поздние рецидивы после 5 лет встречаются редко, с частотой 0,5% в популяционном анализе [266]. По этой причине целью наблюдения после 5 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 [266, 281]. 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.*

8.2. 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 [282]. 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 [128], в то время как другие подчеркивают важность автономии пациента и считают весьма привлекательной перспективу избежать спасительного лечения с его описанными отдаленными осложнениями [283]. К сожалению, неизвестно, какой вид лечения позволит большинству пациентов избежать отдаленной токсичности, которая в настоящее время считается минимальной или отсутствует после адъювантной ХТ [130, 138, 284].

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 [263, 285]. Ниже представлена неполная информация, и заинтересованные читатели могут обратиться к обзорным статьям по этой теме [282, 285, 286].

8.2.1. Развитие второго рака

Развитие второго рака, связанное с лечением, обычно наблюдается более чем через 10 лет [285]. Риск солидного рака в молодом возрасте повышается после ЛТ и ХТ и остается повышенным в течение не менее 35 лет [120, 28–289]. 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) [120, 121, 288–291]. Hauptmann и соавт. показали отчетливую связь между дозой облучения и развитием рака желудка и поджелудочной железы [292]. Fung и соавт. показали, что современные режимы ХТ на основе цисплатина повышают риск развития второго солидного рака на 40% [293].

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 57,6% – 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 [294].

8.2.2. Лейкемия

В исследовании 40 576 пациентов, переживших рак яичка, наблюдаемое/ожидаемое отношение развития лейкемии (преимущественно острой миелоидной и лимфобластной) составило 2,6 [295]. Риск острой миелоидной лейкемии, по-видимому, связан с дозой цисплатина и этопозида. Увеличение дозы этопозида > 2 г/м2 связано с повышением риска развития лейкемии [296]. 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 [297].

8.2.3. 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) [298]. 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.

8.2.4. Легочные осложнения

После ХТ у пациентов, переживших рак яичка, примерно в 3 раза повышен риск смерти от легочных заболеваний, чем в общей популяции [298]. Частота отдаленной блеомицин-ассоциированной легочной токсичности составляет от 7 до 21%, и она приводит к летальному исходу у 1–3% больных [299]. 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 [300]. Примечательно, что легочные осложнения связаны с кумулятивной дозой цисплатина, но не зависят от дозы блеомицина [300]. Напротив, в метаанализе по ХТ при раке яичка, включавшем данные 6498 пациентов, показано статистически значимое влияние блеомицина на показатели легочной токсичности всех степеней [301]. В датской когорте в течение более 5 лет почти у всех 565 пациентов, переживших рак яичка, восстановилась функция легких [302]. 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 [302].

8.2.5. 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 [303]. Использование низких доз гепарина во время ХТ позволяет профилактировать тромбоэмболические осложнения [304], хотя отсутствуют доказательства 1-го уровня. У пациентов, переживших рак яичка, выше смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, чем в общей популяции (ОР 5) [298, 305, 306]. Кроме того, они чаще встречаются у больных, которым проводилась ХТ, по сравнению с мужчинами, перенесшими только хирургическое лечение [133, 307]. Метаболический синдром

является сильным прогностическим фактором сердечно-сосудистых заболеваний, и его компоненты: артериальная гипертензия, ожирение и гиперхолестеринемия – выявляются чаще по мере интенсификации лечения (ОР 9,8) [306, 308, 309]. 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 [310]. Циркулирующая резидуальная платина в крови может провоцировать эндотелиальный стресс и вызывать артериальную гипертензию [311, 312]. Кроме того, воздействие циркулирующей платины связано с парестезией, гипогонадизмом и гиперхолестеринемией [312]. По результатам недавно опубликованного исследования, частота серьезных сосудистых явлений на фоне ХТ на основе цисплатина составляет 0,24% [303].

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 [313]. 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 [314]. 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.

У пациентов, переживших рак яичка, которые получали химиотерапию, можно использовать амбулаторную шкалу Фрамингема для прогнозирования 10-летнего риска сердечно-сосудистых заболеваний. В популяции, включавшей почти 800 больных, переживших рак яичка, показатели шкалы были выше у пациентов с более низким образованием и высокой физической активностью [315].

8.2.6. Феномен Рейно

Феномен Рейно, связанный с ХТ, описан до появления цисплатина и, как правило, развивается после применения блеомицина [316, 317]. 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) [318].

8.2.7. 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 [306, 319]. Проведение 5 и более циклов ХТ повышает частоту этого симптома до 46%. Паклитаксел-индуцированная острая нейропатия включает острый болевой синдром, который обычно развивается в течение 3 дней после введения препарата или в течение одной недели. 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 [311]. У пациентов с более выраженным снижением уровня платины в крови во время наблюдения ниже риск усиления звона в ушах или парестезий в руках [320].

8.2.8. 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 [321]. Изменение функции головного мозга может обусловливать снижение со временем специфических и неспецифических когнитивных функций после ХТ у пациентов, переживших рак яичка.

8.2.9. 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 [306, 322–324]. 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 (ОР 5,1 и 7,3 соответственно), что свидетельствует о более высоком влиянии пиковой концентрации, чем кумулятивной дозы [319]. В исследованиях показана статистически значимая связь между генотипом глутатион-S-трансферазы и риском развития цисплатин-индуцированной ототоксичности [325, 326]. Остается надеяться, что накопление данных по патогенезу и предрасположенности к этому осложнению позволит в будущем более индивидуализированно подходить к лечению.

8.2.10. Нефротоксичность

ХТ на основе цисплатина может привести к отдаленному нарушению функции почек у 20–30% пациентов с раком яичка [319, 322–324]. У пациентов с раком яичка нарушено выведение цисплатина почками, а блеомицин несет риск другой токсичности, например пневмонита [327, 328]. Однако при анализе 1206 пациентов в Дании, переживших рак яичка, не выявлено связи между нарушением функции почки, вызванным ХТ, и другими видами токсичности [304]. Функция почек хуже восстанавливается после пяти и более циклов по схеме BEP по сравнению с тремя циклами [329].

8.2.11. 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 [284, 306, 329, 330].

Гипогонадизм повышает риск инсулинорезистентности и соответственно метаболического синдрома, который в свою очередь в дальнейшем может приводить к сердечно-сосудистым заболеваниям [310]. Wiechno и соавт. показали снижение уровня тестостерона и повышение уровня ЛГ и ФСГ в течение года после лечения одностороннего рака яичка [331]. 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 [332]. 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 [333].

Согласно результатам многоцентрового исследования (ОР 4,2), ХТ статистически значимо повышает риск эректильной дисфункции [306].

8.2.12. 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 [334]. 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%) [335]. Следует отметить, что частота хронической усталости в течение 10 лет увеличивается с 15 до 27% [336].

8.2.13. Качество жизни

На фоне ХТ временно нарушается качество жизни, включая потерю аппетита, повышенную усталость, усиление одышки и снижение социальной и физической активности [335]. При сравнении трех или четырех курсов ХТ по схеме BEP у пациентов группы хорошего прогноза по всем показателям наблюдается преимущество трех курсов [172]. 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 [337]. Тревожность, депрессия, страх рецидива рака и стресс могут влиять на качество жизни, связанное со здоровьем, у пациентов, переживших рак яичка. В недавно проведенном обзоре Smith и соавт. из австралийской группы по раку

яичка показали значительные вариации тяжести и распространенности каждого из симптомов, возможно вследствие использования различных опросников, а также культурных различий [338]. 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 [339].

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 [340].

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 [341]. Авторы рекомендовали, чтобы врачи оценивали симптомы стресса при контрольных визитах для своевременного выявления пациентов, нуждающихся в поддержке.

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. [33].

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 [342, 343].

Медиана возраста при диагностике составляет 39 и 47 лет для злокачественных опухолей из клеток Сертоли и Лейдига соответственно. На момент диагностики 98,5% опухолей из клеток Лейдига имеют клиническую стадию I, а 35% опухолей из клеток Сертоли – клиническую стадию II/III [343].

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 [342]. Наличие метастазов при первичной диагностике является единственным неблагоприятным прогностическим фактором для канцероспецифической выживаемости [344].

В литературе представлены ограниченные данные по проведению местного и системного лечения стромальных опухолей яичка. После органосохраняющей операции частота местного рецидива достигает 9,5% [345].

По данным систематического обзора [312], 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 со-

ставляют 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 [346].

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 [347, 348] и 3% новообразований данной локализации у младенцев и детей [348]. 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 [347]. Эти опухоли развиваются у 8% больных синдромом Клайнфельтера [348].

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 имеют 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) [68].

Около 10% опухолей из клеток Лейдига злокачественные, признаками этого служат [349, 350]:

- 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 [351, 352]. Уровень опухолевых маркеров герминогенных опухолей яичка АФП, ХГЧ, ЛДГ и ПЩФ при опухолях из клеток Лейдига всегда в норме. Приблизительно у 10% взрослых пациентов развивается гинекомастия [352, 353].

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 [354]. УЗИ с контрастным усилением [355] или МРТ с контрастным усилением [356] 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%) [347, 349, 357], а в пяти недавно опубликованных исследованиях с длительным наблюдением у 156 пациентов выявлены только две метастатические опухоли (1,3%) [342, 352, 353, 358, 359].

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 [360, 361]. Изредка опухоли из клеток Сертоли могут развиваться у пациентов с синдромом нечувствительности к андрогенам или синдромом Пейтца–Егерса.

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 [360]. 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%) [360]. Частота злокачественных опухолей из клеток Сертоли варьирует от 10 до 22%. Признаками злокачественности опухоли из клеток Сертоли являются [362, 363]:

- 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 [361]:

- классическая опухоль из клеток Сертоли [360];
- крупноклеточная кальцифицирующая форма с характерными кальцинатами [364, 365];
- склерозирующая форма [366, 367].

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 [360]. 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 [361]. Только крупноклеточная кальцифицирующая форма имеет характерную картину с яркими гиперэхогенными фокусами, обусловленными накоплением солей кальция [368]. 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 [360].

Крупноклеточная кальцифицирующая форма выявляется у молодых мужчин и ассоциирована с генетическими синдромами (комплексом Карнея [369] и синдромом Пейтца–Егерса [370]) 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 [365].

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%) [361].

При нечастом склерозирующем типе опухоли локализуются в одном яичке, а средний возраст пациентов составляет около 40 лет. Метастазы встречаются редко [367].

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 последую-

щим гистологическим исследованием полученного материала. Частота доброкачественной гистологии может достигать 80% [371]. 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 [342, 372] или для достижения отдаленной выживаемости при опухолях стадии IIA [373] целесообразно выполнение орхифуникулэктомии и ЗЛАЭ. Профилактическая ЗЛАЭ у пациентов с клинической стадией I без характеристик высокого риска неоправданна [374].

Опухоли с метастазами в лимфатических узлах, легких, печени и костях нечувствительны к ХТ и ЛТ, для них характерна низкая выживаемость [342, 372]. 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 [375, 376].
- 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 [377].

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 [378].

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 [379].

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 [40]. При смешанных формах необходимо указывать все гистологические составляющие опухоли. Клиническое течение опухолевого процесса, скорее всего, будет определяться преобладающим или наиболее агрессивным компонентом опухоли [380].

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 [381, 382].

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 [383].

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 [68].

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% [384].

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 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.

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 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 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, 2019

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.

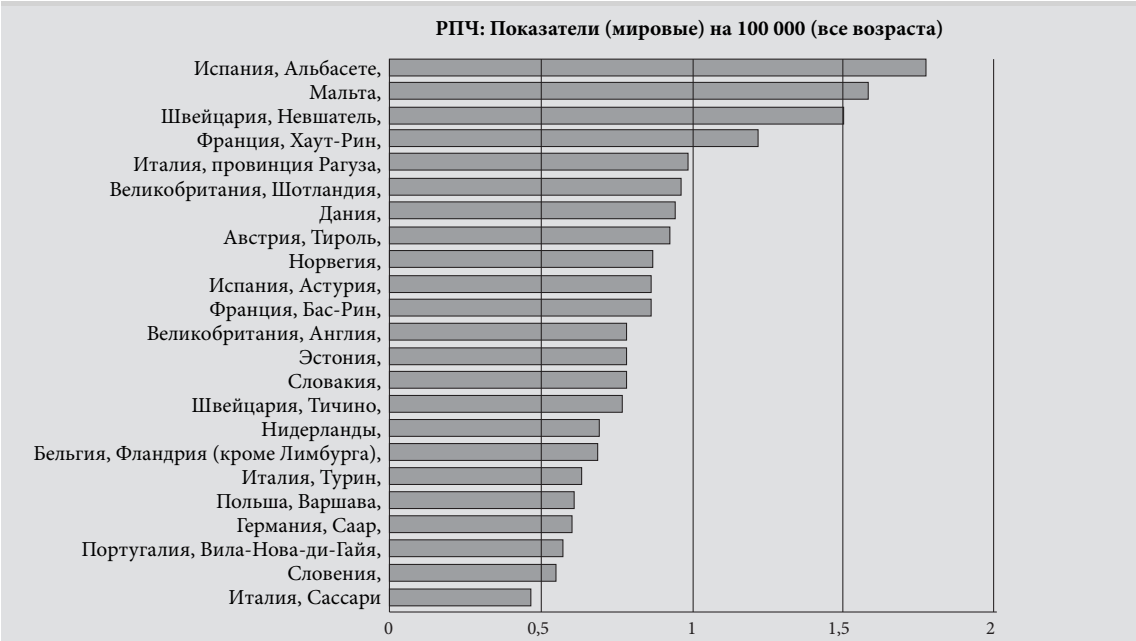


Рис. 1. Заболеваемость раком полового члена в Европейском регионе (общие мировые показатели)*

** 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 аблацию. 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 BMP 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, 2019

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. Простатспецифический антиген 9
     - 4.6.1. ПСА и прогнозирование объема предстательной железы 9
     - 4.6.2. ПСА и риск рака предстательной железы 9
     - 4.6.3. ПСА и прогнозирование исходов, связанных с увеличением ПЖ 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 25
5.2.7.1. Альфа-блокаторы и ингибиторы 5-АР 25
5.2.7.2. Альфа-блокаторы + антагонисты мускариновых рецепторов 27
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. Простатические стенты 40
5.3.5. Система Urolift 41
5.3.6. Интрапростатические инъекции 42
5.3.7. Экспериментальные методы 43
5.3.7.1. Малоинвазивная аденомэктомия 43
5.3.7.2. (i)TIND 44
5.3.7.3. Роботическая водоструйная аблация под контролем визуализации: AquaBeam 44
5.3.7.4. Конвекционная аблация водяным паром (WAVE): система Rezum 45
5.3.7.5. 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 50
5.5.3. Лечение ноктурии 51
5.5.3.1. Антидиуретическая терапия 51
5.5.3.2. Препараты для лечения дисфункции нижних мочевых путей 53
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 55
7. ЛИТЕРАТУРА (представлена в конце издания) 55
8. КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ 55
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 2019 г. представляют собой значительное обновление публикации 2017 г., следующее обновление будет подготовлено в 2020 г.

2. Методы

2.1. Поиск данных

В клинических рекомендациях 2019 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 Кохрана за период с 31 мая 2016 г. по 30 апреля 2018 г. Всего было найдено 2357 публикаций, 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 СНМ, связанных с доброкачественной простатической обструкцией (ДПО), 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, камням мочеточника или злокачественным заболеваниям нижних мочевыводящих путей (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]. В недавно проведенных исследованиях показано, что СНМ не всегда вызваны заболеваниями ПЖ [7, 15]. Различные типы дисфункции мочевого пузыря также могут участвовать в патогенезе СНМ, включая гиперактивность детрузора (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 «увеличение ПЖ» или «ИВО» в зависимости от того, какой из них указан в исследовании;
- термин «доброкачественная гиперплазия предстательной железы» 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) мужчин 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 системные или неврологические заболевания. Кроме того, рекомендуется оценить принимаемые препара-

ты 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). При необходимости следует оценить возможную эректильную дисфункцию и другие формы сексуальной дисфункции, 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 и не связаны ли они с заболеванием или возрастом. 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. Это валидированный опросник, заполняемый больным, который 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, проведенного в 2007 г., 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, фимоз, меатостеноз 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), 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. Простатспецифический антиген

4.6.1. ПСА и прогнозирование объема предстательной железы

В объединенном анализе плацебоконтролируемых исследований показана хорошая прогностическая ценность уровня 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. ПСА 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. ПСА и прогнозирование исходов, связанных с увеличением ПЖ

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 Qмакс [56]. В продольном исследовании мужчин, получавших консервативное лечение, уровень ПСА является сильным прогностическим фактором клинического прогрессирования [60].

В плацебо-группах крупных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований исходный уровень ПСА позволял прогнозировать риск ОЗМ и операции по поводу увеличения ПЖ [61, 62]. 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 [63]. Показано, что у пациентов с ИВО выше уровень ПСА и объем ПЖ. Положительная прогностическая ценность ПСА в выявлении ИВО составляет 68% [64]. По данным эпидемиологического исследования, повышенный уровень свободного ПСА позволяет прогнозировать клинические проявления ДГПЖ, вне зависимости от уровня общего ПСА [65].

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 [63]. Даже хотя ИВО может частично вносить вклад в эти осложнения, не получено убедительных данных о том, что ИВО является первичной причиной [67].

В одном исследовании у 11% больных выявлена почечная недостаточность [66]. 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. Comiter и соавт. [68] опубликовали результаты, по которым миктурические симптомы ненейрогенной этиологии не являются фактором риска повышенного уровня креатинина. Koch и соавт. [69] изучали дополнительную роль УЗИ в диагностике СНМ у мужчин и пришли к выводу, что это исследование 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 [70]. У 2741 последовательного пациента с СНМ снижение максимальной скорости мочеиспускания ($Q_{макс}$) и наличие в анамнезе артериальной гипертензии и/или сахарного диабета было связано с хронической болезнью почек [71]. В другом исследовании показано, что $Q_{макс}$ коррелирует с СКФ у мужчин среднего возраста с СНМ умеренной/тяжелой степени [72]. У пациентов с почечной недостаточностью повышен риск развития послеоперационных осложнений [73].

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 как обструкции, так и плохой функции детрузора (гипоактивность детрузора) [74, 75]. При объеме 50 мл положительная и отрицательная прогностическая ценность ООМ в определении ИВО составляет 63 и 52% соответственно [76]. 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 [61, 62].

Оценка изменения ООМ позволяет выявить пациентов с риском ОЗМ [62]. 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 [77]. 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 [78, 79], 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% [80]. 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 [81], гипоактивности детрузора или недостаточного наполнения мочевого пузыря [82]. 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 [83] 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

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

Рутинная визуализация верхних мочевыводящих путей у мужчин с СНМ не рекомендуется, поскольку у данной группы больных риск злокачественных образований верхних мочевыводящих путей или других изменений не превышает показатели в общей популяции [69, 84–86]. 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 [84]. УЗИ верхних мочевыводящих путей показано при наличии большого ООМ, гематурии или мочекаменной болезни.

Резюме по данным литературы	**УД**
У пациентов 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 трансректальное или трансабдоминальное УЗИ [84].

4.10.2.1. Размер и форма предстательной железы

Оценка размера ПЖ важна для выбора метода хирургического лечения, например открытой аденомэктомии, энуклеации, трансуретральной резекции, ТУИА или малоинвазивных методов. Размер также необходим перед назначением ингибиторов 5α-редуктазы (5-АР). Размер ПЖ позволяет прогнозировать прогрессирование симптомов и риск осложнений [86].

ТРУЗИ превосходит трансабдоминальное УЗИ в измерении объема ПЖ [87, 88]. 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 [89]. Дооперационная $Q_{макс}$ 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 $Q_{макс}$ соответствовала обструктивному типу.

В другом исследовании показано отсутствие корреляции между степенью трабекуляций стенки мочевого пузыря (от I до IV степени) и показателем $Q_{макс}$ до операции у 39 пациентов с СНМ в возрасте 53–83 лет [90]. В самом крупном исследовании, посвященном этому вопросу, оценивали корреляцию между данными уретроскопии и уродинамического исследования у 492 мужчин пожилого возраста с СНМ [91]. 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 [91].

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 [92, 93]. У мужчин с СНМ, связанными с доброкачественным увеличением ПЖ, ГД выявляется в 61% случаев, и она независимо коррелирует со степенью ИВО и возрастом [92].

Распространенность гипоактивности детрузора у мужчин с СНМ составляет примерно 11–40% [94, 95]. Считается, что сократимость детрузора при длительном течении ИВО не снижается, а хирургическое устранение ИВО не улучшает сократимость [96, 97]. 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, хотя сейчас в Великобритании проходит такое исследование (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02193451).

Недавно проведен метаанализ базы данных Кохрана с целью 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 [98].

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 [99].

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) [100]. 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% [100].

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% [101]. 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 [103, 104]. К настоящему времени не получено данных о различиях в результатах между исследователями и исследованиями, а также по кривой обучения. 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 [105].

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 (через уретральный катетер) позволяет наиболее точно дифференцировать пациентов с ИВО и без нее [106]. 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 [107].

Во всех исследованиях показано, что определение толщины детрузора и стенки мочевого пузыря обладает более высокой диагностической ценностью в выявлении ИВО, чем $Q_{макс}$ или $Q_{ср}$ 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 [108]. Недостатки метода включают отсутствие стандартизации и данных о том, какое из измерений (толщины стенки или детрузора) более информативно [109]. 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 [110, 111]. СНМ тяжелой степени и большая масса мочевого пузыря (≥ 35 г) являются факторами риска проведения операции у мужчин, которые получают α-блокаторы [112].

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 [113] и согласием между операторами [114], для которого созданы номограммы [115]. Кроме того, в настоящее время изучается метод, при котором струя мочи не прерывается [116].

Метод наружного презерватива [117] обладает высокой корреляцией с инвазивным исследованием «давление/поток» [118]. Также предложены резистивный индекс [119] и оценка угла между ПЖ и уретрой [120], 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 мочеиспускания по сравнению с исследованием «давление/поток» [121].

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 мужчины с СНМ не настолько обеспокоены своими симптомами, чтобы им требовалось медикаментозное или хирургическое лечение. Всех пациентов 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. 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 [122, 123], а у других мужчин симптоматика остается стабильной при наблюдении в течение года [124]. 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 [126, 127]. 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 [124, 125, 128, 129]:
  - 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 ведение как часть ДН уменьшает выраженность симптомов и прогрессирование заболевания [128, 129] (дополнительная онлайн-таблица S.12). 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 [128].

5.1.3. Практические вопросы

Компоненты самостоятельного ведения отдельно не изучались. Вышеперечисленные компоненты рекомендаций по образу жизни получены из официальной методологии консенсуса [130]. 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 [131]. Тем не менее показано, что α1-блокаторы оказывают слабое влияние на сопротивление инфравезикального отдела, определяемое уродинамически [132], а улучшение СНМ на фоне лечения слабо коррелирует с обструкцией [133]. 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 (дополнительная онлайн-таблица S.13). Хотя разные формы обладают разной фармакокинетикой и профилем переносимости, они создают умеренный общий клинический эффект.

Эффективность: косвенные и ограниченные прямые сравнения показали, что все α1-блокаторы имеют сопоставимую эффективность при применении в соответствующих дозах [134]. Хотя для достижения максимального улучшения симптоматики требуется несколько недель, статистически значимое преимущество над плацебо наблюдается уже в первые часы или дни приема [133].

В контролируемых исследованиях показано, что α1-блокаторы обычно снижают показатель IPSS примерно на 30–40% и увеличивают $Q_{макс}$ примерно на 20–25% (дополнительная онлайн-таблица S.14). Однако в соответствующих плацебо-группах также наблюдалось статистически значимое улучшение [60, 135]. В исследованиях с открытым приемом наблюдалось улучшение показателя IPSS до 50% и увеличение $Q_{макс}$ до 40% [60, 135]. В недавно проведенном 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» [136].

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) [61, 137–140]. Эффективность α1-блокаторов не зависит от возраста [135]. Они не уменьшают размер ПЖ и не предотвращают риск развития ОЗМ при более длительном наблюдении [138–140]. Тем не менее снижение показателя IPSS и улучшение $Q_{макс}$ на фоне терапии α1-блокаторами сохраняются в течение как минимум 4 года.

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 [141]. Пациенты с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями и/или сопутствующей терапией вазоактивными препаратами могут быть восприимчивы к вазодилатации, индуцированной α-блокаторами [142]. Напротив, частота гипотензии на фоне селективного α1a-блокатора силодозина сравнима с плацебо [143]. В крупном ретроспективном когортном анализе мужчин в возрасте > 66 лет прием α-блокаторов сопровождался повышением риска падений (отношение риска (ОР) 1,14) или переломов (ОР 1,16), вероятнее всего, вследствие артериальной гипотензии [144].

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) [145]. В недавно опубликованном метаанализе на фоне приема алфузозина, доксазозина, тамсулозина или теразозина показано повышение риска IFIS для всех α1-блокаторов [146]. 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 [147]. 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 недавно проведенного метаанализа, частота эякуляторной дисфункции на фоне α-блокаторов выше, чем в группе плацебо (ОР 5,88). Нарушение эякуляции наблюдается чаще при терапии тамсулозином и силодозином (ОР 8,57 и 32,5), чем в группе плацебо, но риск ниже при приеме доксазозина и теразозина (OR 0,80 и 1,78) [148]. 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	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 [149]. 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 (дополнительная онлайн-таблица S.15). 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 [150], способствуют уменьшению размера ПЖ на 18–28% и уровня простатспецифического антигена (ПСА) до 50% после 6–12 месяцев лечения [151]. 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 6–12 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 (дополнительная онлайн-таблица S.16) [61, 139, 140, 152–158]. Непрямое сравнение результатов и данные одного сравнительного исследования свидетельствуют о том, что дутастерид и финастерид в одинаковой степени эффективны при лечении СНМ [151, 159]. Уменьшение выраженности симптомов зависит от исходного размера ПЖ.

Финастерид не превышает по эффективности плацебо при размере ПЖ < 40 см^3 [160]. 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 [161, 162]. 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 [139, 158, 163]. 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 [61, 156, 164]. 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 [156]. В исследовании Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) риск ОЗМ и необходимости операции в группе финастерида был статистически значимо ниже, чем в группе плацебо (68 и 64% соответственно) [61]. 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 [165]. Кроме того, подтверждена эффективность дутастерида в уменьшении риска ОЗМ и необходимости операции. В исследованиях с открытым приемом показаны значимые изменения уродинамических параметров [166, 167]. Финастерид снижает объем кровопотери во время трансуретральных операций на ПЖ, возможно, благодаря влиянию на кровоснабжение ПЖ [168, 169].

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 [61, 140, 151, 170]. Частота развития сексуальной дисфункции и других неблагоприятных явлений остается низкой и даже уменьшается по мере продолжения приема. Примерно у 1–2% пациентов развивается гинекомастия (болезненность груди и сосков).

Результаты двух исследований по химиопрофилактике рака ПЖ (Prostate Cancer Prevention Trial и Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events) показали более высокую частоту рака высокой степени злокачественности в группах ингибиторов 5-АР по сравнению с плацебо, хотя не доказано причинной взаимосвязи [171, 172]. В настоящее время продолжается длительная дискуссия по возможным сердечно-сосудистым побочным эффектам ингибиторов 5-АР, в частности дутастерида [173]. В пятилетнем популяционном исследовании, проведенном в Тайване, Hsieh и соавт. не выявили связи между приемом ингибиторов 5-АР и повышением частоты сердечно-сосудистых побочных эффектов у мужчин пожилого возраста (> 65 лет) [173].

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 замедляют прогрессирование заболевания, снижая риск ОЗМ и необходимости оперативного лечения. Из-за медленного начала действия они подходят только для длительного лечения (в течение многих лет). Их влияние на уровень ПСА необходимо учесть 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, эпителиальных клетках слюнных желез, нервных клетках периферической и центральной нервной системы. У человека описано 5 подтипов мускариновых рецепторов (М1–М5), из которых подтипы М2 и М3 представлены в основном в детрузоре. Хотя большую часть рецепторов относят к подтипу М2, функционально более важную роль в сокращении детрузора у здоровых лиц играет подтип М3 [174, 175]. Антимускариновые эффекты может индуцировать или регулировать переходно-клеточный эпителий мочевого пузыря и/или центральная нервная система [176, 177].

Для лечения ГАМП/накопительных симптомов зарегистрированы следующие антагонисты мускариновых рецепторов (дополнительная онлайн-таблица S.17): 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 [178, 179].

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 [180]. 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 [181]. 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% [182].

Эффективность антимускариновых препаратов в качестве монотерапии оценивали у взрослых мужчин с симптомами ГАМП при отсутствии ИВО (дополнительная онлайн-таблица S.18) [183–188]. 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 [184, 186, 189]. 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

толдеродина показано уменьшение частоты мочеиспускания за сутки, выраженности ноктурии, императивного недержания и показателя шкалы IPSS через 12–25 недель терапии [185, 188].

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. Показатели эффективности были статистически значимо выше в группе толтеродина замедленного действия в комбинации с тамсулозином по сравнению с тремя другими группами [187].

В последующем анализе показано, что холиноблокаторы более эффективны у мужчин с уровнем ПСА < 1,3 нг/мл (небольшой объем ПЖ) [190]. В двух других исследованиях обнаружен положительный эффект холиноблокаторов у пациентов с ГАМП и наличием ИВО [188, 191]. В небольшом рандомизированном исследовании без плацебо-контроля у больных, получавших пропиверина гидрохлорид, отмечалось снижение частоты мочеиспускания и эпизодов ургентности [191]. В исследовании с открытым приемом показано, что толтеродин снижает среднее число мочеиспусканий за сутки и выраженность ноктурии, а также средний показатель опросника симптомов Американской ассоциации урологов [188].

Переносимость и безопасность: около 3–10% пациентов отказываются от 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) [185]. 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 повышению ООМ или задержке мочи. 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) [192]. 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 $Q_{макс}$ не изменяется. В одном из исследований показана безопасность непродолжительного приема антимускариновых препаратов у мужчин с ИВО [192].

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 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 [193]. Кроме того, при длительном применении ингибиторы ФДЭ-5 увеличивают кровоснабжение и оксигенацию нижних мочевыводящих путей [194]. Наконец, они уменьшать выраженность воспаления в ПЖ и мочевом пузыре [195]. 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 (дополнительная онлайн-таблица S.19). При этом в большинстве исследований $Q_{макс}$ не отличалась от показателей в группе плацебо. В метаанализе показано, что ингибиторы ФДЭ-5 улучшают показатели шкалы IPSS и МИЭФ, но не оказывают влияния на $Q_{макс}$ [196].

Тадалафил в дозе 5 мг статистически значимо снижает показатель IPSS на 22–37% (дополнительная онлайн-таблица S.19), и улучшение наблюдается начиная с первой недели терапии [197]. У 59,8% пациентов, получавших тадалафил, в течение недели и 79,3%, получавших препарат в течение 4 недель, отмечалось уменьшение показателя шкалы IPSS на 3 балла и более [198]. Максимальная длительность исследований (открытая фаза) составила 52 недели [199]. 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 [200]. В недавно проведенном 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 [201]. Среди сексуально активных мужчин в возрасте > 45 лет с сопутствующими СНМ/ДГПЖ и эректильной дисфункцией тадалафил положительно влиял на оба состояния [200].

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) [202]. В другом анализе показано небольшое, но статистически значимое повышение $Q_{макс}$ без изменения ООМ [203]. В недавно проведенном 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 [204]. 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 [205].

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 [196]. В недавно проведенном 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 [206]. 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 [196]. Частота отказа от лечения из-за нежелательных явлений для тадалафила составляет 2,0% [207] и, по данным объединенного анализа, не зависит от возраста, выраженности СНМ, уровня тестостерона или объема ПЖ [200].

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 [196]. Длительный прием у мужчин с СНМ оценивали только в одном исследовании с длительностью наблюдения более года [199], 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 1 неделю, и 79,3% больных, получавших тадалафил 4 недели, показатель шкалы IPSS снизился на ≥ 3 балла	1b
При объединенном анализе показано небольшое, но статистически значимое улучшение медианы $Q_{макс}$ у пациентов, получавших тадалафил, по сравнению с плацебо	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). Наиболее часто применяют такие растения, как *Cucurbita pepo* (семена тыквы); *Hypoxis rooperi* (южноафриканское растение); *Pygeum africanum* (кора африканского сливового дерева); *Secale cereale* (ржаная пыльца); *Serenoa repens* (синоним *Sabal serrulata*; плоды американской карликовой пальмы, пальмы серенoа) и *Urtica dioica* (корень крапивы двудомной) [208].

Самыми важными составляющими фитотерапии служат фитостеролы, β-ситостерол, жирные кислоты и лектины [208]. 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 [208–210]. 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 [211]. Кроме того, даже две разные партии препарата, изготовленные одним производителем, могут содержать различные концентрации активных ингредиентов [212]. 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 [213]. Таким образом, фармакокинетические свойства растительных экстрактов могут значительно отличаться.

В дополнительной таблице S.20 представлены исследования с наиболее высоким УД для каждого растительного препарата. Ни один фитотерапевтический препарат не эффективен для уменьшения размера ПЖ, и ни в одном исследовании не подтвердилось уменьшение ИВО или прогрессирования заболевания.

В Кохрановском метаанализе, включавшем 5666 мужчин (32 РКИ с длительностью наблюдения 4–72 недели), не выявлено различий между *Serenoa repens* и плацебо по изменению показателя шкалы симптомов [214]. В двух дополнительных метаанализах, посвященных гексановому экстракту *Serenoa repens* [215, 216], который имеет более предпочтительную концентрацию терапевтических веществ [211], не приводятся объединенные показатели шкал оценки СНМ, например, изменений шкалы IPSS [215, 216]. Согласно результатам, гексановый экстракт *Serenoa repens* уменьшает выраженность ноктурии и улучшает $Q_{макс}$ по сравнению с плацебо и обладает сопоставимой эффективностью с тамсулозином и краткосрочным приемом ингибиторов 5-АР в отношении СНМ. Результаты Кохрановского обзора свидетельствуют о том, что у мужчин, получавших *Pygeum africanum* [217] и *Secale cereale* [218], в 2 раза чаще описано улучшение симптомов по сравнению с пациентами в группе плацебо; однако эти обзоры не обновлялись более 15 лет и качество данных ограничено вследствие небольшого числа пациентов, короткого периода наблюдения, использования различных доз и препаратов, а также отсутствия стандартизированных критериев оценки.

Переносимость и безопасность: побочные эффекты фитотерапии обычно слабо выражены и сопоставимы с плацебо [214, 215]. Серьезные нежелательные явления не были связаны с препаратами, применяемыми во время исследования. К наиболее частым побочным эффектам относились жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта [216].

Практические вопросы: фитотерапевтические препараты – гетерогенная группа растительных экстрактов, которая содержит различные концентрации активных ингредиентов. По этой причине метаанализы экстрактов одного и того же растения не являются достоверными, и их результаты следует интерпретировать с осторожностью.

Интерпретация рабочей группы: группа экспертов по клиническим рекомендациям не дает специфичных рекомендаций в отношении фитотерапии при СНМ у мужчин из-за неоднородности продукта, отсутствия регулирующего контроля и значительных методологических недостатков в опубликованных исследованиях и метаанализах.

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.

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 трех 12-недельных РКИ, проведенных в Европе, Австралии, Северной Америке и Японии [219–223]. 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 [224].

Мирабегрон изучали в качестве дополнительной терапии у больных с ГАМП и сохранением недержания мочи на фоне приема антимускариновых препаратов [216], 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 [226].

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 [227]. По данным другого исследования (28% мужчин), мирабегрон статистически значимо улучшает показатель восприятия пациентами своего состояния и качество жизни, вне зависимости от наличия недержания мочи [228]. В исследовании IV фазы, проведенном в Японии (с небольшой пропорцией мужчин), оценивали дополнительное назначение мирабегрона у пациентов с персистирующей ургентностью на фоне солифенацина [229].

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 симп-

томов шкалы IPSS и индекса качества жизни [230]. 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 [231].

Переносимость и безопасность: наиболее частые нежелательные явления, связанные с лечением, в группе мирабегрона включают артериальную гипертензию, ИМВП, головную боль и назофарингит [219–222]. 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. 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) [219]. 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 [232]. На фоне приема мирабегрона изменение ООМ не выражено [232].

В объединенном анализе 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 [233]. 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 [234].

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 [235]. 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, отсутствуют 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 [236]. 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. Альфа-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 наступления клинической эффективности 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 (дополнительная онлайн-таблица S.21). 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 [153, 154, 237]. 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) [61].

Согласно отдаленным результатам исследования MTOPS (длительность наблюдения 4 года) 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 [61, 139, 140].

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 [140]. Таким образом, различия результатов между исследованиями CombAT и MTOPS 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 [238, 239]. В первом исследовании изучали эффективность комбинации тамсулозина с дутастеридом и последствия прекращения приема тамсулозина спустя 6 месяцев [238]. 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 [239]. Улучшение СНМ после прекращения приема α-блокатора сохранялось в течение 3 (разница IPSS составила 1,24) и 9 (-0,4) месяцев. 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) [61]. 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 [240]. 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) ($p < 0,001$) [241]. 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 [242].

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) [206].

Переносимость и безопасность: при комбинированной терапии встречаются нежелательные явления, характерные для обоих классов препаратов [61, 139, 140]. 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 [243]. 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 [148].

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. Альфа-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 [187, 188, 240, 244–250] (дополнительная онлайн-таблица S.22). В одном исследовании использовали α-блокатор нафтопидил (не зарегистрированный в большинстве стран Европы) в комбинации с холиноблокаторами и в виде монотерапии [251]. Высокой пропорции мужчин с миктурическими и накопительными СНМ необходимо добавить антимускариновые препараты

к монотерапии α1-блокаторами, в частности, больным с более длительной симптоматикой и мужчинам с накопительными симптомами и небольшим объемом ПЖ [252].

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 [187, 253]. 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 [190].

Выраженность СНМ при их сохранении на фоне приема α-блокаторов можно уменьшить путем добавления антагонистов мускариновых рецепторов [188, 240, 244, 250, 254, 255]. Результаты двух систематических обзоров эффективности и безопасности холиноблокаторов свидетельствуют об эффективности комбинированной терапии [256, 257]. 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 [258]. 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 [259]. Описано длительное, до года, использование комбинированной терапии с сохранением симптоматического ответа и низкой частотой ОЗМ [260]. У мужчин с накопительными 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 [261].

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 [256, 257, 262]. Холиноблокаторы не вызывают уменьшения $Q_{макс}$ при комбинированном применении с α1-блокаторами у мужчин с симптомами ГАМП [253, 263].

В недавно проведенном РКИ оценивали безопасность комбинированной терапии солифенацином (6 и 9 мг) и тамсулозином в отношении максимального давления детрузора и $Q_{макс}$ у мужчин с СНМ и доброкачественным увеличением ПЖ по сравнению с плацебо [264]. Комбинированная терапия не уступала плацебо по основным уродинамическим показателям; $Q_{макс}$ была выше по сравнению с группой плацебо [264].

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, 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. Трансуретральная инцизия 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 недавно проведенного анализа 20 современных РКИ с максимальной длительностью наблюдения 5 лет, ТУР ПЖ значительно улучшает среднюю $Q_{макс}$ (+162%) и снижает средний показатель IPSS (-70%), средний показатель домена качества жизни (-69%) и средний ООМ (-77%) [265]. ТУР ПЖ дает длительный эффект, согласно результатам исследований с длительностью наблюдения 8–22 года. Аналогичные данные, касающиеся длительности эффекта других методов лечения ИВО, отсутствуют [248]. 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 [97].

В дополнительной онлайн-таблице S.24 представлены РКИ, в которых сравнивали эффективность ТУИП и ТУР ПЖ [267–274]. В метаанализе ближайших и отдаленных данных 10 РКИ показано сопоставимое улучшение СНМ и более низкое, но статистически незначимое улучшение $Q_{макс}$ в группе ТУИП [269]. 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 [275]. По данным крупного исследования (n = 20 671), повторное хирургическое лечение (в том числе ТУР ПЖ, уретротомия и ТУР-коррекция шейки мочевого пузыря) в течение года проводилось 5,8% больных, в течение 5 лет – 12,3%, 8 лет – 14,7%, а частота выполнения повторной ТУР ПЖ за те же периоды составила 2,9, 5,8 и 7,4% соответственно [276]. По данным метаанализа 6 РКИ, повторное лечение чаще выполняется после ТУИП (18,4%), чем после ТУР ПЖ (7,2%) [269].

Переносимость и безопасность: хотя за последнее время частота осложнений и летальность после ТУР существенно снизились, они остаются значительными (11,1 и 0,1% соответственно) [277]. Отдаленный риск смерти после ТУР ПЖ по сравнению с открытой операцией точно не установлен [278–281]. Результаты 20 671 ТУР ПЖ и 2452 открытых аденомэктомий свидетельствуют о сопоставимых ближайших и отдаленных показателях летальности (через 90 дней – 0,7 и 0,9% соответственно, через год – 2,8 и 2,7%, через 5 лет – 12,7 и 11,8% и через 8 лет – 20 и 20,9%) и частоты инфаркта миокарда (4,8 и 4,9%) [276]. Риск развития ТУР-синдрома снизился до < 1,1% [275, 282]. 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 [277]. 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%) [265]. Отдаленные осложнения включают недержание мочи (1,8% после ТУИП и 2,2% после ТУР ПЖ), ОЗМ и ИМВП, склероз шейки мочевого пузыря (4,7% после ТУР ПЖ), стриктуры уретры (3,8% после ТУР ПЖ и 4,1% после ТУИП), ретроградную эякуляцию (65,4 и 18,2%) и эректильную дисфункцию (6,5% после ТУР ПЖ) [275].

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 соответ-

ственно). К настоящему времени не проводилось исследований по оптимальному порогу размера, но частота осложнений растет с увеличением размера ПЖ [277]. 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).

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. Биполярная ТУР ПЖ требует меньше энергии/мощности из-за меньшей интерполяции тканей (меньшего сопротивления). Энергия из активного полюса (резекционная петля) передается в физиологический раствор, что приводит к возбуждению ионов натрия с формированием плазменной короны. Как только возникает плазма, молекулы могут быстро расщепляться под относительно низким напряжением, позволяя выполнять резекцию ткани. Во время коагуляции тепло рассеивается в стенке сосудов, вызывая уплотнение коагулята/слущивание коллагена. Различные биполярные системы отличаются способом распространения биполярных токов, с помощью которых достигается плазмакинетический эффект [283, 284].

Эффективность: биполярная ТУР ПЖ наиболее широко и тщательно изучалась в качестве альтернативы монополярной ТУР ПЖ. В литературе представлены результаты > 56 РКИ [285], из которых около половины объединены в метаанализ [265, 286–291]. Ранние объединенные результаты свидетельствуют об отсутствии клинически значимых различий по ближайшей эффективности (показатель шкалы IPSS, качества жизни и $Q_{макс}$) [287]. В последующих метаанализах подтверждены эти результаты [265, 286, 288, 289], несмотря на относительно низкое качество исследований. В РКИ с периодом наблюдения 12–60 месяцев не выявлено различий между монополярной и биполярной ТУР ПЖ в показателях эффективности (дополнительная онлайн-таблица S.25) [292–300].

Недавно проведен метаанализ, направленный на сравнительную оценку псевдобиполярной трансуретральной резекции ПЖ в физиологическом растворе (TURis, Olympus Medical) и монополярной ТУР ПЖ (http://www.nice.org.uk/guidance/mtg23/ resources/the-turis-system-for-transurethral-resection-of-the-prostate-64371933166021). В метаанализ включено 10 РКИ (1870 пациентов). Авторы пришли к выводу об эквивалентной эффективности TURis и монополярной ТУР ПЖ.

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 [287]. Эти результаты подтверждены в последующих метаанализах [265, 286, 288–291]. При этом исследования имели достаточно низкое качество и ограниченную длительность наблюдения, что могло привести к недооценке осложнений, включая стриктуры уретры/склероз шейки мочевого пузыря [269]. Данные отдельных РКИ с наблюдением 12–60 месяцев свидетельствуют об отсутствии различий в частоте стриктур уретры/склероза шейки мочевого пузыря (дополнительная онлайн-таблица S.25) [292–300]. Однако в недавно проведенном РКИ впервые выявлена статистически значимо более высокая частота стриктур (уретры и шейки мочевого пузыря) после биполярной ТУР ПЖ [299]. В этом исследовании 136 пациентов рандомизировали в соотношении 1:1 в группе биполярной (TURis) или монополярной ТУР ПЖ с длительностью наблюдения 36 месяцев. Основным оцениваемым показателем была безопасность, включая отдаленные осложнения, такие как стриктуры (уретры и шейки мочевого пузыря). Авторы показали статистически значимое различие в пользу монополярной ТУР ПЖ (6,6 и 19,0%). После стратификации пациентов по объему ПЖ у больных с размером ПЖ < 70 см^3 не сохранялось различий в частоте стриктур (3/40 после TURis [7,5%] и 3/39 после монополярной ТУР ПЖ [7,7%]; p = 1,00). При этом у пациентов с объемом ПЖ > 70 см^3 частота стриктур была выше в группе TURis (9/23 [39,1%] и 1/22 [4,6%]; p = 0,01). Кроме того, в другом РКИ выявлена статистически значимо более высокая частота склероза шейки мочевого пузыря (но не стриктур уретры) в группе биполярной ТУР ПЖ [301]. В данном исследовании было рандомизировано 137 пациентов в соотношении 1:1 в группу биполярной ТУР (выполненной с использованием «истинной» биполярной системы (Gyrus PK SuperPulse, Olympus Medical)) и монополярной ТУР с длительностью наблюдения 12 месяцев [301]. Результаты

свидетельствуют о статистически значимо более низкой частоте склероза шейки мочевого пузыря в группе монополярной ТУР (0,0 и 8,5%; p = 0,02), подтверждая ранее полученные данные о связи склероза шейки мочевого пузыря с крайне сфокусированной электрической активностью «истинной» биполярной системы на уровне ПЖ, в тесной близости от шейки мочевого пузыря [297].

В РКИ, в которых использовали домен эректильной функции МИЭФ, показаны сопоставимые изменения эректильной функции после моно- и биполярной ТУР ПЖ [302]. 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) [303].

В метаанализе РКИ показано, что TURis снижает риск развития ТУР-синдрома и необходимость переливания крови по сравнению с монополярной ТУР ПЖ [291]. Авторы пришли к выводу, что TURis вызывает меньше периоперационных осложнений и снижает риск ТУР-синдрома (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.

Практические вопросы: биполярная ТУР ПЖ служит привлекательной альтернативой монополярной ТУР ПЖ при лечении пациентов с СНМ, вторичными к увеличению ПЖ, при этом метод обладает такой же эффективностью, как и монополярная ТУР ПЖ, но с более низким риском развития 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. Gyrus ACMI (плазмакинетическая биполярная вапоризация). Техника произошла от плазмакинетической вапоризации и заключается в использовании биполярного электрода и высокочастотного генератора для создания эффекта плазмы с целью вапоризации ткани [304]. После этого ряд компаний разработали биполярные системы для вапоризации, состоящие из высокочастотного генератора, резектоскопа и электрода с уникальным дизайном [305]. 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 [305]. Основное различие между биполярной вапоризацией и ранее применявшимся методом, монополярной вапоризацией, заключается в более тонкой зоне коагуляции (< 2 мм) [306] по сравнению с диспропорциональной зоной, создаваемой монополярным электродом (до 10 мм) [307], которая может вызывать ирритативную симптоматику и стрессовое недержание мочи [306, 308, 309].

Эффективность: к настоящему времени биполярную вапоризацию ПЖ изучали в качестве альтернативы ТУР ПЖ у пациентов с СНМ умеренной/тяжелой степени в 13 РКИ (n = 1244) с размером ПЖ < 80 см^3 [295, 310–321]. В первых РКИ оценивали плазмакинетическую систему [310–314], но в последние 10 лет изучается только плазменная система с электродом типа mushroom или button (Olympus, Medical) [295, 315–321].

Результаты трех РКИ объединены в метаанализ [265, 322, 323]; кроме того, проведено два систематических обзора с описательным синтезом [289, 324]. В большинстве РКИ длительность наблюдения составила 12 месяцев [310–313, 315–317, 319, 321]. Самый длинный период наблюдения (36 месяцев) был в небольшом РКИ (n = 40), а в следующем РКИ он составил 18 месяцев (n = 340); в них оценивали плазмакинетическую [314] и плазменную биполярную вапоризацию ПЖ [295] соответственно.

Ранние объединенные результаты свидетельствуют об отсутствии различий в краткосрочной эффективности (до 12 месяцев, показатель шкалы IPSS, качества жизни, $Q_{макс}$ и ООМ) плазмакинетической вапоризации и ТУР ПЖ [265]. Несмотря на многообещающий профиль эффективности в ближайшие сроки, при среднесрочном наблюдении результаты уступают ТУР ПЖ (показатель шкалы IPSS, $Q_{макс}$ и частота повторного вмешательства). Кроме того, необходимо провести более крупные РКИ с длительным периодом наблюдения, чтобы сделать окончательные вы-

воды [265, 314]. В систематическом обзоре 7 РКИ [324], в которых сравнивали плазмакинетическую [310, 312, 313] и плазменную вапоризацию ПЖ [295, 315–317] 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 [324]. Авторы аналогичного систематического обзора 8 РКИ [289], в которых сравнивали обе техники биполярной вапоризации и ТУР ПЖ [295, 310, 311, 313–317], пришли к выводу о недостаточном количестве данных для проведения метаанализа. Неоднородность РКИ, нестандартизированная техника и методологические неточности не позволяют сделать окончательные выводы. Недавно проведен дополнительный метаанализ [323] 6 РКИ [295, 315–317, 319, 320], 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 [265]. В метаанализе не приводятся результаты статистического анализа, в котором сравнивали объединенные показатели осложнений [247]. Среднесрочные (до 36 месяцев) показатели безопасности (стриктуры уретры, эректильная дисфункция и ретроградная эякуляция) также сопоставимы [314], однако необходимо провести более крупные РКИ с длительным периодом наблюдения [265, 314]. Авторы систематического обзора, включавшего 7 РКИ [324], в которых сравнивали плазмакинетическую [310, 312, 313] и плазменную биполярную вапоризацию ПЖ [295, 315–317] с ТУР ПЖ, пришли к выводу, что в большинстве 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), но из-за низкого качества РКИ и того факта, что большинство данных получено из одной клиники, нельзя рекомендовать биполярную вапоризацию в качестве альтернативы ТУР ПЖ в рутинной клинической практике. В аналогичном систематическом обзоре 8 РКИ [289], в которых сравнивали обе методики биполярной вапоризации с ТУР ПЖ [295, 310, 311, 313–317], 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 [323] 6 РКИ [295, 315–317, 319, 320], в которых оценивали плазменную биполярную вапоризацию и ТУР ПЖ. В нем не выявлено статистически значимых различий в общей частоте осложнений и переливания крови, однако плазменная биполярная вапоризация показала преимущество по общей частоте серьезных осложнений (3–4-й степени по Clavien, включая стриктуры уретры, тяжелое кровотечение, требующее повторной операции, и недержание мочи) и длительности 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/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/тяжелой степени, вторичных к увеличению ПЖ	1
После ТУИП не описано развития ТУР-синдрома, риск кровотечения с необходимостью переливания крови практически отсутствует, 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 травматичность, чем ТУР ПЖ	1
Выбор между ТУИП и ТУР преимущественно зависит от объема ПЖ (< 30 см3 и 30–80 см^3 для ТУИП и ТУР 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: в ряде РКИ установлено, что у пациентов с выраженным увеличением ПЖ энуклеация ПЖ гольмиевым лазером (HoLEP), фотоселективная вапоризация ПЖ и более новый метод – энуклеация ПЖ биполярной петлей обладают сопоставимой эффективностью с открытой аденомэктомией и имеют значительно более низкую частоту осложнений [325–332]. 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 $Q_{макс}$ 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 недавно проведенном 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. В 5 РКИ сравнивали открытую аденомэктомию и HoLEP [325, 326, 330], а в 4 РКИ – открытую аденомэктомию и эндоскопическую биполярную энуклеацию [293–295, 299]. 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]. Гемотрансфузия проводится примерно в 7–14% случаев [325, 333, 334, 336]. К отдаленным осложнениям относят транзиторное недержание мочи (до 10%), склероз шейки мочевого пузыря и стриктуры уретры (около 6%) [325–327, 336, 338].

В двух недавно проведенных метаанализах на основе РКИ оценивали общую безопасность эндоскопической энуклеации ПЖ и открытой аденомэктомии в лечении пациентов с ПЖ большого размера [314, 315]. Время операции было выше 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 [326, 329, 337]. 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. Техника эндоскопической энуклеации требует опыта и продвинутых эндоскопических навыков. 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]. Резекция ПЖ гольмиевым лазером (HoLRP) и энуклеация ПЖ гольмиевым лазером (HoLEP) приводят к устранению ИВО и уменьшению выраженности СНМ.

Эффективность: в метаанализе исследований, в которых проводилось сравнение HoLRP и ТУР ПЖ, не выявлено различий в улучшении симптомов через 6 и 12 месяцев после операции (см. дополнительную онлайн-таблицу S.29) [340]. В одном РКИ, в котором сравнивали ТУР ПЖ и HoLRP с минимальным периодом наблюдения 4 года, не показано различий в уродинамических параметрах между двумя методами через 48 месяцев [341].

По данным метаанализов, в которых оценивали сравнительные РКИ по HoLEP и ТУР ПЖ, улучшение симптомов было сопоставимым или в пользу HoLEP (дополнительная онлайн-таблица S.29) [289, 342, 343].

В другом РКИ, в котором сравнивали фотоселективную вапоризацию ПЖ и HoLEP у пациентов с объемом ПЖ > 60 см^3, показано сравнимое улучшение симптомов, но статистически значимо более высокая скорость мочеиспускания и меньший объем ООМ после HoLEP при краткосрочном наблюдении; однако в 22% случаев в группе вапоризации проводилась конверсия на ТУР ПЖ [344].

Доступные РКИ свидетельствуют о том, что при большом объеме ПЖ эффективность HoLEP сравнима с открытой аденомэктомией в улучшении мочеиспускания [325, 326], с одинаково низкой частотой повторной операции через 5 лет (5 и 6,7% соответственно) [289, 325]. Эти данные соответствуют результатам двух метаанализов [336, 337]. В РКИ с небольшим числом пациентов и периодом наблюдения 7 лет, в котором сравнивали HoLEP и ТУР ПЖ, выявлено, что отдаленные функциональные результаты HoLEP сравнимы с ТУР ПЖ [345]. В другом метаанализе показано превосходство HoLEP над ТУР ПЖ в увеличении $Q_{макс}$ [265]. В ретроспективном исследовании HoLEP с наибольшим наблюдением (до 10 лет; среднее наблюдение 62 месяца) отмечалось длительное сохранение функциональных результатов и низкая частота повторных операций [346].

Переносимость и безопасность: по сравнению с ТУР ПЖ HoLRP характеризуется менее длительным периодом катетеризации и госпитализации [340, 347]. Через 48 месяцев с момента проведения HoLRP и ТУР ПЖ наблюдаются сопоставимые показатели сохранения эректильной функции, удержания мочи и частота развития серьезных осложнений [341]. 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 [342, 343, 348]. 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%) [349]. HoLEP превосходит открытую аденомэктомию в отношении объема кровопотери, длительности катетеризации и госпитализации [325, 326].

HoLEP безопасен у пациентов, получающих антикоагулянты (АК) и/или антиагреганты (АГ) [350]. Современные ограничения включают отсутствие РКИ, недостаток данных по кратко- и среднесрочным осложнениям и переходу на прямые антикоагулянты (bridge-терапия). Данные литературы не позволяют по отдельности интерпретировать два разных вида терапии – антиагрегантами и антикоагулянтами. В крупном исследовании исходные данные не отличались у 116 пациентов, получавших АГ/АК, и 1558 больных контрольной группы [350]. Время энуклеации было меньше у пациентов, получавших АГ/АК, по сравнению с контрольной группой. 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 [350]. В исследованиях с краткосрочным наблюдением показана эффективность HoLEP у пациентов с ОЗМ [351, 352]. Наличие ОЗМ в анамнезе не увеличивает риск ОЗМ после операции и не оказывает отрицательного влияния на среднесрочные результаты [353].

HoLEP и ТУР ПЖ/открытая аденомэктомия оказывают сопоставимое влияние на эректильную дисфункцию и ретроградную эякуляцию [326, 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 ThuVARP и отсутствием публикаций по HoLRP с 2004 г. этот 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, разрешению ИВО и уменьшению выраженности СНМ. В 2016 г. стандартной процедурой является вапоризация лазером LBO мощностью 180 Вт, но большинство исследований опубликовано по предыдущим системам, 80 Вт (KTP) и 120 Вт (LBO). Три лазерные системы отличаются не только по максимальной мощности, но и, что более важно, по дизайну волокна и механизму взаимодействия энергии с тканями.

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 (дополнительная онлайн-таблица S.29) [362]. Хотя не выявлено различий в $Q_{макс}$ 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]. В группе вапоризации была ниже частота перфорации капсулы и переливания крови, меньше время катетеризации и госпитализации, но больше время операции и частота повторного лечения. Показатели повторной операции по поводу стриктур уретры, склероза шейки мочевого пузыря, частота недержания мочи и ИМВП в обеих группах были сопоставимы [366].

Эффективность лазерной системы мощностью 180 Вт (LBO) 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 [346].

В нерандомизированном исследовании, в котором сравнивали вапоризацию (лазерная система 80 Вт) и ТУР ПЖ с длительностью наблюдения 60 месяцев, показано отсутствие различий в изменениях показателя шкалы IPSS, качества жизни, $Q_{макс}$ и ООМ, однако в группе ТУР отмечалось более выраженное снижение уровня ПСА [367]. Кроме того, в группе вапоризации была выше частота повторной операции по поводу стриктур уретры (13 и 0%), склероза шейки мочевого пузыря (3 и 0%) и резидуальной или рецидивирующей аденоматозной ткани (18 и 3%) [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 [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 [289, 371]. 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 [289, 371]. Согласно результатам исследования Goliath-Study, вапоризация ПЖ «зеленым» лазером 180 ВТ не уступает ТУР ПЖ в отношении периоперационных осложнений, включая частоту дизурии в послеоперационном периоде (XPS 19,1%; ТУР ПЖ 21,8%). Повторные вмешательства III степени по Clavien в течение первых 30 дней чаще развивались после ТУР ПЖ, чем в группе вапоризации (3,8 и 9,8%; p = 0,04), хотя после 12 месяцев наблюдения показатели были сопоставимы. После ТУР ПЖ чаще наблюдались тяжелые геморрагические осложнения в течение 30 дней, а после лазерной вапоризации была выше частота геморрагических осложнений легкой степени в течение 12 месяцев, что привело к сравнимым общим показателям в обеих группах.

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 лазера 180 Вт не выявлено различий в зависимости от приема АК [375]. По данным ретроспективного исследования смешанной когорты пациентов, в котором сравнивали вапоризацию лазером KTP 80 Вт и LBO 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 (ОР 1,08, 1,03–1,14), более длительном наблюдении (ОР 1,35, 1,12–1,62) и приеме АК (ОО 3,35, 1,43–7,83) и уменьшалась с возрастом (ОР 0,71, 0,51–0,98) и у пациентов, получавших ингибиторы 5-АР (ОР 0,41, 0,24–0,73) [376]. В литературе не представлено данных по проведению антикоагулянтной терапии в периоперационном периоде (прерывание, bridge-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 нерандомизированных исследованиях показана безопасность у пациентов с задержкой мочи или объемом ПЖ > 80 см^3. 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]. По данным различных РКИ, частота ретроградной эякуляции после вапоризации на системе 120 Вт составляет от 30 до 38% по сравнению с 60–65% для монополярной ТУР ПЖ [289]. К настоящему времени не проводилось проспективных исследований по системе 180 Вт, в которых бы оценивали сексуальную функцию в качестве первичного критерия. Данные литературы ограничены вследствие многофакторного характера сексуальной функции (шкала МИЭФ-5 не позволяет провести полную оценку) и отсутствия результатов ранее проведенных исследований (в 50% РКИ не указано количество сексуально активных пациентов) [289].

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 (дополнительная онлайн-таблица S.29) [386]. Во втором РКИ получены неоднозначные результаты для обоих методов через 3 месяца наблюдения [387].

В РКИ с длительностью наблюдения 12 месяцев, в котором сравнивали энуклеацию диодным лазером 980 нм с биполярной энуклеацией ПЖ, не обнаружено различий в клинических результатах [371]. 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 и безопасность (дополнительная онлайн-таблица S.29) [391].

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 [392, 393]. В послеоперационном периоде описана высокая частота дизурии [386, 392–394]. В РКИ, в котором оценивали интра- и послеоперационные осложнения, не выявлено различий в частоте тампонады мочевого пузыря, повторной катетеризации, ургентного недержания мочи, ИМВП и эпидидимоорхита [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 [395]. В целом, в исследованиях показана высокая частота повторной операции (8–33%) и стойкого стрессового недержания мочи (9,1%) [386, 392–394]. 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, 396]. Описаны различные методы, такие как вапоризация (ThuVaP), вапорезекция (ThuVaRP) и энуклеация (вапоэнуклеация ThuVEP, или техника иссечения/ThuLEP, анатомическая энуклеация с лазерной ассистенцией) [397–399].

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 [400]. 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 [401]. По данным РКИ с длительностью наблюдения 4 года, ThuVARP имеет сопоставимую эффективность с монополярной ТУР ПЖ, но связана с более низким риском повторной операции [402] (дополнительная онлайн-таблица S.29). Yang и соавт. не выявили различий в отношении симптомов и параметров мочеиспускания через 1, 3 и 5 лет [403].

В литературе опубликованы преимущественно проспективные серии наблюдений по вапоэнуклеации ПЖ, в которых выявлено статистически значимое улучшение показателей IPSS, $Q_{макс}$ и ООМ [404–407]. В одном РКИ с 18-месячным наблюдением, в котором сравнивали энуклеацию ПЖ тулиевым и гольмиевым лазером, получены сопоставимые показатели в обеих группах (дополнительная онлайн-таблица S.29) [408]. 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 [409]. 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 [402, 410–412], так же как и в сериях наблюдений больных с большим объемом ПЖ [404] и пациентов, получавших АК, или больных с нарушением свертываемости крови [405, 413, 414]. Длительность катетеризации, госпитализации и объем кровопотери были статистически значимо меньше по сравнению с ТУР ПЖ [410, 412, 415, 416]. Частота стриктур уретры после вапорезекции ПЖ составила 1,9%, склероза шейки мочевого пузыря – 1,8%, повторных операций – 0–7,1% [410, 415, 417]. 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 [411]. Недавно опубликована крупная серия осложнений после вапоэнуклеации, в которой частота нежелательных явлений составила 31%, включая 6,6% осложнений > II степени по системе Clavien [418]. 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% [413]. 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 [419, 420]. 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 [421].

В проспективном многоцентровом исследовании ThuVARP, включавшем 2216 пациентов, показано стойкое улучшение показателя шкалы IPSS, качества жизни и уменьшение ООМ в течение всех 8 лет наблюдения. 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 [422].

В двух РКИ, в которых сравнивали ThuLEP и ТУР ПЖ, одном РКИ, в котором оценивали ThuLEP и биполярную энуклеацию [391], и еще одном РКИ, посвященном сравнению ThuLEP и HoLEP [408], показана сопоставимая эффективность ThuLEP и его преимущество в интраоперационном гемостазе. Аналогичные данные получены в РКИ, в котором сравнивали ThuVEP и TURP [412].

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. Простатические стенты

Постоянные стенты биологически совместимы, в результате чего возможна эпителизация. Временные стенты не подвергаются эпителизации и могут быть биологически стабильными и биоразрушаемыми [423].

Механизм действия: простатические стенты изначально разрабатывались в качестве альтернативы постоянным катетерам, устанавливаемым пациентам, которым невозможно было выполнить операцию из-за наличия сопутствующих осложнений [424, 425].

Эффективность: в настоящее время проведено лишь несколько небольших ситуационных исследований, которые имеют низкий уровень доказательности данных. В онлайн-таблице S.30 представлена информация о наиболее значимых исследованиях [424–430]. Во всех исследованиях в период наблюдения многие пациенты отказывались от дальнейшего участия. К настоящему времени не проводилось исследований, в которых сравнивали стенты с плацебо-терапией или другими методами лечения. Кроме того, опубликованы результаты всего одного РКИ, в ходе которого сравнивали два варианта установки простатических стентов без визуального контроля по поводу ИВО [429].

Основным постоянным стентом считается эндоуретральный протез UroLume. В систематическом обзоре проанализированы результаты 20 серий случаев, в которые вошло 990 пациентов, с различным периодом наблюдения [431]. В этих исследованиях описано клинически значимое улучшение симптомов и $Q_{макс}$ [431]. Анализ объединенных данных о пациентах с постоянным трансуретральным катетером показал, что после установки стента UroLume у 84% (148/176) из них отмечалось восстановление мочеиспускания [431, 432].

В другом систематическом обзоре оценивали эффективность простатического стента, не подвергающегося эпителизации, Memokath (самораскрывающийся простатический стент) [433]. По результатам обзора, выраженность симптомов по IPSS снизилась на 11–19 баллов, а увеличение $Q_{макс}$ составило 3–11 мл/с [433].

Переносимость и безопасность: в целом осложнениями стентирования могут быть неправильное расположение, миграция, инкрустация и низкая переносимость из-за обострения СНМ [423]. К основным осложнениям стентирования, возникающим непосредственно после операции, относят боли в промежности или накопительные симптомы.

Практические вопросы: побочные эффекты и высокие показатели миграции стентов привели к их ограниченному применению в лечении СНМ умеренной/тяжелой степени. Временные стенты дают краткосрочное улучшение выраженности СНМ, вторичных к увеличению ПЖ, у пациентов с временными противопоказаниями к операции или после малоинвазивного лечения [423].

Резюме по данным литературы	УД
Простатические стенты играют ограниченную роль в лечении СНМ умеренной/тяжелой степени вследствие отсутствия отдаленных результатов, высокой частоты побочных эффектов и миграции	1b

Рекомендации	СР
Установка простатического стента является альтернативой катетеризации при лечении пациентов с противопоказаниями к оперативному вмешательству	Слабая

5.3.5. 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: опубликованные исследования по системе Urolift представлены в дополнительной онлайн-таблице S.31 [434–439]. Метод обеспечивает статистически значимое улучшение показателя шкалы IPSS (от -39 до -52%), $Q_{макс}$ (от +32 до +59%) и качества жизни (от -48 до -53%). В многоцентровом исследовании LIFT сравнивали систему Urolift с плацебо-терапией с длительностью наблюдения 5 лет (самый большой показатель к настоящему времени) [434, 440]. Первичная конечная точка была достигнута через 3 месяца с 50% снижением показателя шкалы AUA-SI, с 22,1 до 11,0 баллов. Он оставался стабильным в течение 12 месяцев. Изменение показателя шкалы AUA-SI в лечебной группе было на 88% сильнее, чем в группе плацебо-терапии. 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. 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. Сексуальная функция оставалась стабильной в течение 5 лет, и ни в одном из случаев не наблюдалось развития стойкой эректильной или эякуляторной дисфункции.

В 2015 г. опубликованы результаты международного РКИ, включавшего 80 пациентов (3 европейские страны), в котором 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 [441]. При этом ТУР ПЖ дает намного более выраженное улучшение $Q_{макс}$ (+13,7 ± 10,4 мл/с) через 12 месяцев по сравнению с Urolift (+4,0 ± 4,8 мл/с). 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 [442]. При этом между группами не отмечалось статистически значимых различий по домену качества жизни шкалы IPSS и показателю шкалы BPHII. Преимуществами системы Urolift были скорость восстановления и показатели сохранения эякуляторной функции, хотя в обеих группах не отличалось изменения показателей обеспокоенности эякуляторной функцией. Кроме того, показано, что после установки системы Urolift статистически значимо улучшается качество сна.

В многоцентровом рандомизированном слепом исследовании, включавшем пациентов с беспокоящими СНМ, связанными с ДГПЖ, показано статистически значимое улучшение общего показателя шкалы IPSS (41,1%), качества жизни (48,8%), $Q_{макс}$ (53,1%) и отдельных симптомов через 3 года терапии. Уменьшение выраженности симптомов не зависело от размера ПЖ. На фоне терапии не наблюдалось развития эякуляторной или эректильной дисфункции, а все показатели сексуальной функции оставались стабильными или улучшились [443].

Объединенные данные последнего метаанализа ретроспективных и проспективных исследований свидетельствуют об общем улучшении после установки системы, включая показатель шкалы IPSS (изменение от -7,2 до -8,7 балла), $Q_{макс}$ (от 3,8 до 4,0 мл/с) и качество жизни (от -2,2 до -2,4 балла) [439]. 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%). 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 [434–438].

Практические вопросы: при наличии выступающей средней доли, вызывающей обструкцию, метод неэффективен. Кроме того, не подтверждена эффективность при большом объеме ПЖ. Для сравнения эффективности, безопасности и длительности эффекта системы Urolift и других методов лечения необходимо провести исследования высокого качества.

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	1a
Система подъема простатического отдела уретры связана с низким риском 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

5.3.6. Интрапростатические инъекции

Механизм действия: в ряде исследований оценивали интрапростатическое введение различных веществ для уменьшения выраженности СНМ, включая ботулотоксин типа А, NX-1207 и PRX302. Основным механизмом действия ботулотоксина является ингибирование выброса нейротрансмиттеров из холинергических нейронов посредством разрушения синаптосом-ассоциированного белка 25 (SNAP-25). Ботулотоксин также может действовать на других уровнях, путем модуляции нейротрансмиссии симпатических, парасимпатических и сенсорных нервных окончаний в ПЖ, что приводит к уменьшению роста и апоптозу клеток [444]. Подробный механизм действия веществ NX-1207 и PRX302 полностью не изучен, но по экспериментальным данным, они вызывают атрофию ПЖ, связанную с апоптозом [444].

Эффективность: в клинических исследованиях показано небольшое изменение симптомов, сравнимое с плацебо, для ботулотоксина типа А [445, 446] (см. дополнительную онлайн-таблицу S.32). В недавно проведенном систематическом обзоре и метаанализе не выявлено различий по сравнению с плацебо, и авторы пришли к выводу об отсутствии клинического превосходства над плацебо [447]. В отношении NX-1207 м PRX302, положительные результаты исследований II фазы не подтверждены в исследованиях III фазы [448, 449].

Переносимость и безопасность: в исследованиях, в которых проводилась оценка безопасности, для всех трех инъецируемых препаратов описаны редкие и самостоятельно купируемые нежелательные явления [444]. Кроме того, в систематическом обзоре и метаанализе показана низкая частота нежелательных явлений, связанных с лечением [447].

Практические вопросы: хотя результаты экспериментальных исследований по веществам NX-1207, PRX302 и ботулотоксину типа А позволяют начать их изучение в клинической практике, в РКИ всех трех инъецируемых препаратов не показано клинической эффективности.

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 исследованиях безопасности описана низкая частота нежелательных явлений легкой степени при введении ботулотоксина типа А	1a

Рекомендации	**СР**
Мужчинам с СНМ не рекомендуется вводить ботулотоксин типа А	Сильная

5.3.7. Экспериментальные методы

Рекомендации по новым методам лечения будут включены в документ после завершения РКИ с достаточным периодом наблюдения. 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. Конечной датой поиска в настоящей версии рекомендаций был апрель 2018 г.

5.3.7.1. Малоинвазивная аденомэктомия

Механизм действия: термин «малоинвазивная аденомэктомия» включает лапароскопическую аденомэктомию и робот-ассистированную аденомэктомию. Техника лапароскопической аденомэктомии впервые описана в 2002 г. [450], а первая робот-ассистированная аденомэктомия выполнена в 2008 г. [451]. 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 недавно проведенном 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 (средняя взвешенная величина -1,6 дня, p = 0,02), катетеризации (средняя взвешенная величина -1,3 дня, p = 0,04) и рассчитанный объем кровопотери (средняя взвешенная величина -187 мл, p = 0,015) были статистически значимо ниже в группе малоинвазивной аденомэктомии, а длительность операции была выше в группе открытой аденомэктомии (средняя взвешенная величина 37,8 минуты, p < 0,0001). При этом не отмечалось различий в улучшении $Q_{макс}$, показателе шкалы IPSS и периоперационных осложнениях между двумя методами (см. дополнительную онлайн-таблицу S.33).

К настоящему времени опубликованы две ретроспективные серии по робот-ассистированной аденомэктомии, которые не были включены в метаанализ и которые подтверждают представленные выше данные [452, 453]. 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 [452]. Технические вариации также включают интрафасциальный доступ. При сравнении лапароскопической, стандартной робот-ассистированной и робот-ассистированной интрафасциальной аденомэктомии последняя техника представляется безопасной и эффективной, с сопоставимыми результатами удержания мочи, показателя шкалы IPSS и Sexual Health Inventory for Men с лапароскопической и стандартной робот-ассистированной аденомэктомией [454].

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, включая возраст, индекс массы тела, расовую принадлежность, индекс сопутствующих заболеваний Чарльсона и объем ПЖ. 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 $Q_{макс}$, показателю шкалы IPSS, качеству жизни, ООМ и уровню ПСА после операции, а также частоте осложнений [455].

Практические вопросы: в отдельных центрах накапливаются данные по малоинвазивной аденомэктомии. Она представляется эффективным и безопасным методом лечения, который дает сопоставимое с открытой аденомэктомией улучшение $Q_{макс}$ и показателя шкалы IPSS [456]. 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.

5.3.7.2. (i)TIND

Механизм действия: TIND (Medi-Tate; Medi-Tate Ltd., Or Akiva, Израиль) 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. Недавно появилось второе поколение, i-TIND, состоящее из трех нитиноловых удлиненных нитей и крепежной части, которые находятся в сложенном состоянии в системе доставки. Предварительные результаты по данной системе представлены в виде тезиса; однако полнотекстовая статья опубликована после конечной даты поиска в рекомендациях 2019 г. *Эффективность*: в проспективном исследовании с одной группой (n = 32) оценивали техническую выполнимость и безопасность вмешательства [457]. Всем пациентам операция выполнялась под легкой седацией. Среднее время составило 5,8 минуты, и после 12 операций пациентов стали выписывать в тот же день. Исходно медиана показателя шкалы IPSS составила 19 баллов, средняя Qmax – 7,6 мл/с, а медиана качества жизни по шкале IPSS QoL – 3 балла. Через 12 месяцев среднее улучшение показателей достигло 45% для шкалы IPSS и 67% для $Q_{макс}$. Интраоперационных осложнений не отмечалось. Недавно опубликованы результаты трехлетнего наблюдения. Изменения показателя шкалы IPSS, качества жизни и $Q_{макс}$ были статистически значимыми в каждой временной точке. Через 36 месяцев наблюдения отмечалось увеличение $Q_{макс}$ на 41% (в среднем 10,1 мл/с), медианы (межквартильный размах) показателя шкалы IPSS – до 12 баллов (6–24), а качества жизни – до 2 баллов (1–4) [458].

Переносимость и безопасность: в первом исследовании 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.

5.3.7.3. 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 [459].

Эффективность: в проспективном нерандомизированном одноцентровом исследовании, включавшем 15 пациентов с СНМ умеренной/тяжелой степени, показана техническая выполнимость и безопасность водоструйной диссекции [460]. Однолетние результаты проспективного многоцентрового исследования II фазы с одной группой подтвердили безопасность и эффективность метода [461]. В двойном слепом многоцентровом проспективном РКИ рандомизировали 181 пациента в группу ТУР ПЖ и водоструйной диссекции [462]. 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 $см^3$).

Переносимость и безопасность: в РКИ первичными оцениваемыми критериями безопасности были осложнения 1-й степени, 2-й степени или > 2-й степени по шкале Clavien–Dindo [462]. Водоструйная аблация не уступала 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).

Практические вопросы: первый клинический опыт представляется многообещающим. Метод связан с очень низким риском сексуальной дисфункции, однако могут потребоваться дальнейшие модификации системы. Необходимо провести отдаленное наблюдение, чтобы оценить клиническое значение данного метода.

5.3.7.4. Конвекционная аблация водяным паром (WAVE): система Rezum

Механизм действия: система Rezum (Boston Scientific, USA) 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: 12-месячные клинические результаты у пациентов с СНМ, связанными с ДГПЖ, которым проводилось лечение в рамках небольших пилотных исследований, представляют собой первые доказательства эффективности и безопасности аблации ПЖ водяным паром [463]. В первом многоцентровом РКИ рандомизировали 197 пациентов в соотношении 2:1 в группу аблации и плацебо-терапии (ригидная цистоскопия со звуковой имитацией работы аппарата) [464]. Через 3 месяца уменьшение выраженности симптомов по шкале IPSS составило 51% в лечебной группе и 19% в контрольной группе ($p < 0,0001$). Через 3 месяца в группе аблации $Q_{макс}$ статистически значимо увеличилась на 67%, с 9,9 до 16,1 мл/с по сравнению с увеличением на 4,8% в группе плацебо-терапии ($p < 0,0001$), и данный клинический показатель сохранялся на всем протяжении исследования (через 12 месяцев улучшение составило 53%). Значимых изменений ООМ не отмечалось. Показатели качества жизни статистически значимо улучшились через две недели после операции. Положительная тенденция сохранялась на протяжении всего исследования, 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). При прямом сравнении определенных оцениваемых критериев, включая шкалу IPSS, $Q_{макс}$, BPHII, Overactive Bladder Questionnaire Short Form, подтверждено статистически значимое превосходство аблации водяным паром над плацебо-терапией. Недавно опубликованы двухлетние результаты данного исследования, которые подтверждают стойкий клинический ответ после конвекционной аблации водяным паром [465].

Переносимость и безопасность: профиль безопасности метода выглядит благоприятным, а нежелательные явления имеют легкую/умеренную степень и быстро разрешаются. Следует отметить, что почти 69% пациентов проводилась только пероральная седация, и в отличие от большинства новых малоинвазивных методов лечения воздействие проводится успешно на все критические зоны ПЖ, включая среднюю долю. Сохранение эректильной и эякуляторной функции после конвекционной аблации водяным паром подтверждено валидированными инструментами, включая МИЭФ и домен эякуляторной функции опросника Male Sexual Health Questionnaire [464].

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.

5.3.7.5. Эмболизация простатических артерий

Механизм действия: эмболизацию простатических артерий можно выполнять в рамках стационара одного дня под местной анестезией через бедренный 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.

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 ка-

чества 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); $Q_{макс}$ – 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: необходимо определить критерии отбора пациентов с СНМ, у которых эмболизация будет эффективной. Метод остается технически сложным и должен выполняться рентген-хирургом с достаточным опытом, который прошел дополнительное обучение. Важно отметить, что эмболизация затрагивает всю ПЖ и не позволяет осуществить сфокусированное и контролируемое воздействие. Это может объяснять более низкую клиническую эффективность по сравнению со стандартными методами, такими как ТУР, и частое развитие осложнений, например ОЗМ. В основе проведения РКИ хорошего качества с длительным периодом наблюдения должно быть многопрофильное взаимодействие урологов и рентгенологов с целью интеграции эмболизации простатических артерий в спектр эффективных малоинвазивных методов.

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. В дополнительной онлайн-таблице S.34 представлена дифференцированная информация о времени появления эффекта и влиянии на основные параметры методов консервативного, медикаментозного и хирургического лечения.

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.

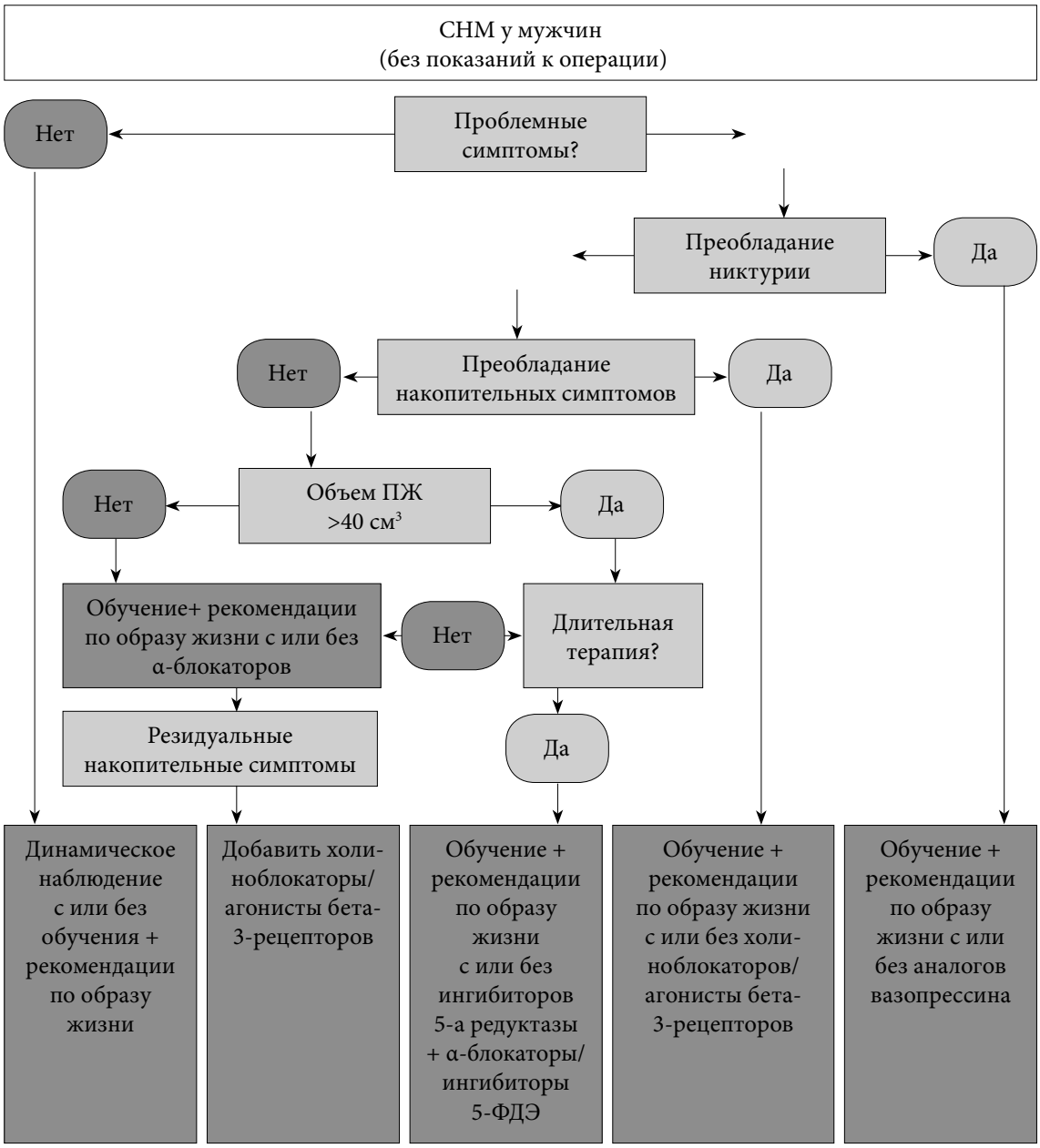
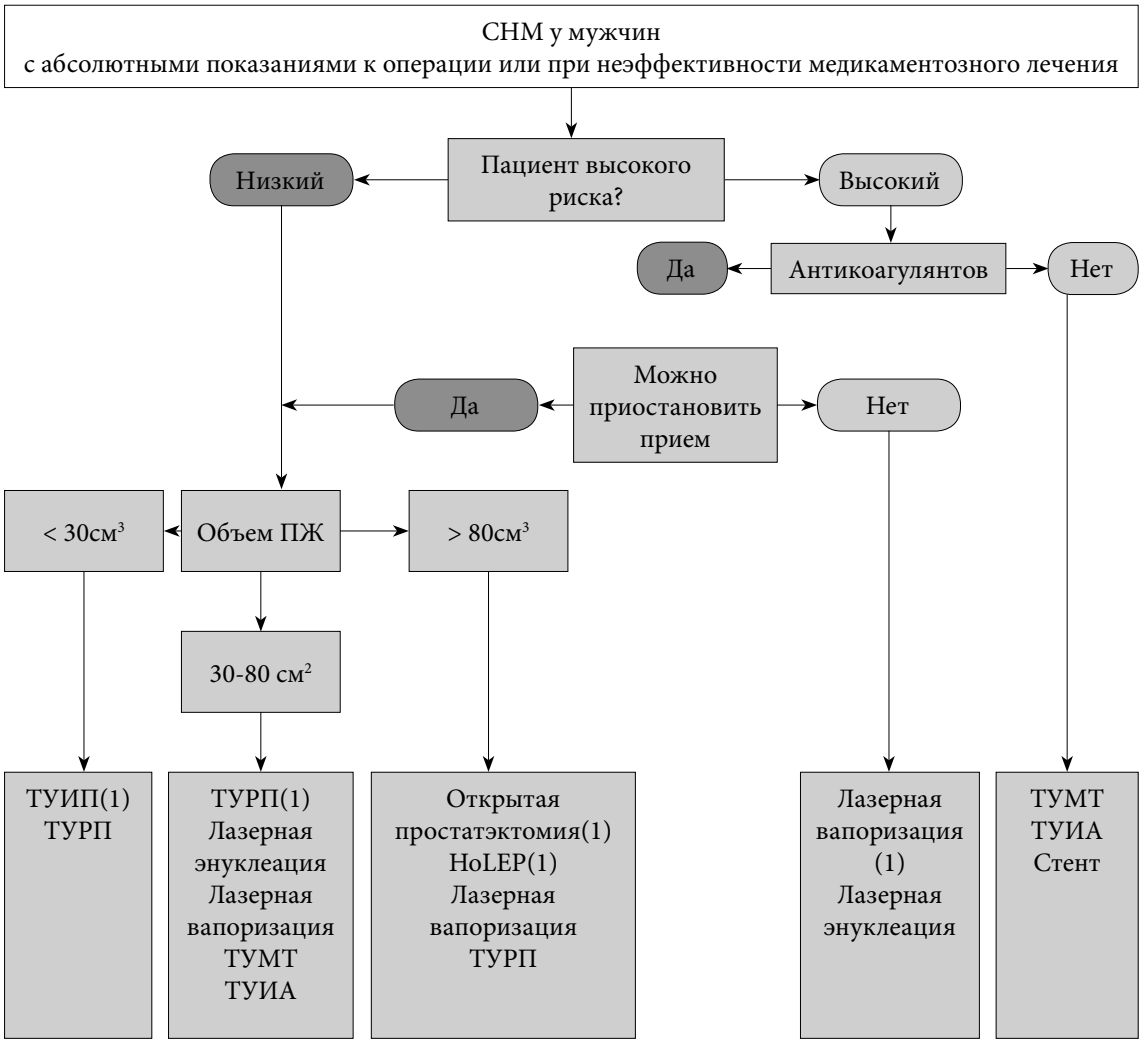


Рис. 3. Алгоритм медикаментозного и/или консервативного лечения СНМ у мужчин. Тактика лечения зависит от результатов первичного обследования. Обратите внимание, что предпочтения пациента могут повлиять на тактику лечения

Настоятельно рекомендуется ознакомиться с полным текстом, в котором подробно отражена текущая позиция по каждому из методов.

Диаграмма стратифицирована по возможности проведения анестезии, сердечно-сосудистому риску и объему ПЖ



(1) Современный стандарт/метод первой линии. Представлены в алфавитном порядке

Примечание. Читателю настоятельно рекомендуется прочитать весь текст, в котором подробно отражена позиция по каждому из методов. 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. Краткая печатная версия дополнена расширенной онлайн-версией (http://uroweb.org/guideline/ treatment-of-non-neurogenic-male-luts/).

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. 1). 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.

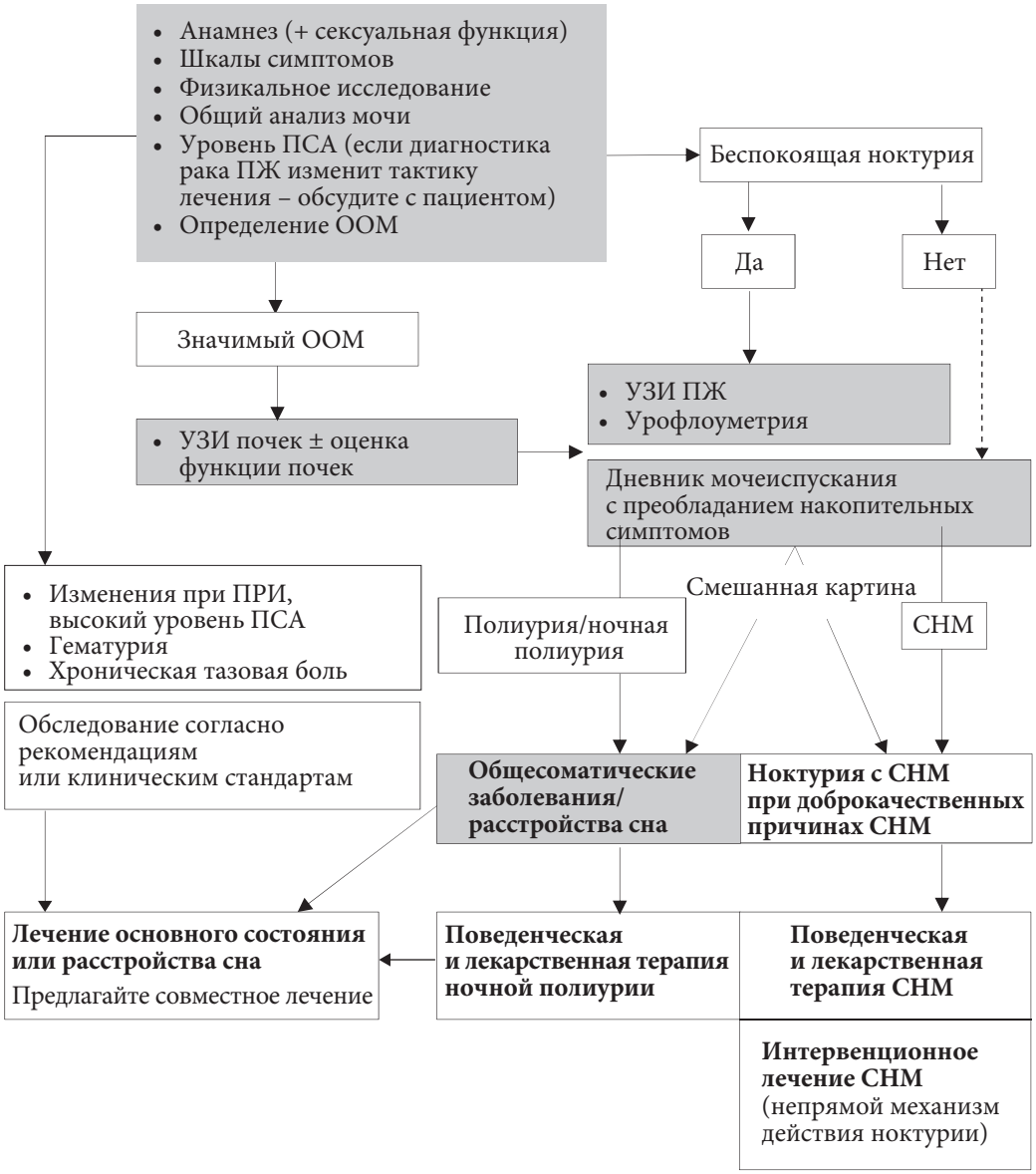
Таблица 1. Категории ноктурии

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.



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

5.5.2. Общесоматические заболевания и расстройства сна

Этиологические факторы ноктурии включают [472]:

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 (рис. 6). 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).

Рис. 6. 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*
Консервативное лечение Поведенческая терапия • Рекомендации по приему жидкости/сну • Препараты для лечения накопительных симптомов • Препараты для лечения миктурических симптомов • Периодическая стерильная катетеризация/катетеризация **Интервенционная терапия** • Лечение рефрактерных накопительных СНМ • Лечение рефрактерных миктурических СНМ	**Консервативное лечение** • Антидиуретические препараты • Диуретики • Препараты, улучшающие сон	**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

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 [473] 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 [474].

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 [475]. 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 [475].

Эффективность десмопрессина в форме диспергируемых таблеток отдельно изучалась в 6 пилотных исследованиях CS41 и CS40 у пациентов с ноктурией [476, 477]. Почти у 87% включенных пациентов была ночная полиурия, и примерно 48% больных были старше 65 лет. Первичными оцениваемыми критериями в обоих исследованиях былb 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% (22/431) [478].

Низкая доза десмопрессина в форме диспергируемых таблеток зарегистрирована в Европе, Канаде и Австралии для лечения пациентов с более чем двумя 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 [479]. 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, имеют небольшой размер эффекта при лечении ноктурии, или он не превосходит плацебо. Доступные препараты включают селективные α1-блокаторы [480], антимускариновые препараты [481–483], ингибиторы 5-АР [484] и ингибиторы ФДЭ-5 типа [485]. Однако эффект этих препаратов при лечении ноктурии, как правило, небольшой или статистически значимо не отличается от плацебо [475]. 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 [475]. Преимущество комбинированной терапии остается противоречивым.

5.5.3.3. Другие препараты

Препараты для улучшения сна [486], диуретики [487], нестероидные противовоспалительные препараты [488] и фитотерапия [489] могут быть эффективны или повышают качество жизни [475]. 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 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 эректильной дисфункции, преждевременной эякуляции, искривлению полового члена и приапизму

K. Hatzimouratidis (председатель), F. Giuliano, I. Moncada, A. Muneer, A. Salonia (вице-председатель), P. Verze

Помощники в составлении рекомендаций: A. Parnham, E.C. Serefoglu

Перевод: К.А. Ширанов

Научное редактирование: Н.Д. Ахвледиани

© Европейская ассоциация урологов, 2019

СОДЕРЖАНИЕ

1. ВВЕДЕНИЕ 6
   1.1. Цель 6
   1.2. История публикаций 6
   1.3. Доступные публикации 6
   1.4. Состав рабочей группы 6
2. МЕТОДЫ 7
   2.1. Введение 7
   2.2. Рецензирование 7
3. Мужская сексуальная дисфункция 7
   3.1. Эректильная дисфункция 7
      3.1.1. Эпидемиология, этиология, патогенез 7
         3.1.1.1. Эпидемиология 7
         3.1.1.2. Факторы риска 8
         3.1.1.3. Патофизиология 8
            3.1.1.3.1. Развитие эректильной дисфункции после радикальной простатэктомии, лучевой терапии и брахитерапии 10
            3.1.1.3.2. Резюме по данным литературы по эпидемиологии, этиологии, патогенезу эректильной дисфункции 10
      3.1.2. Классификация 11
      3.1.3. Диагностика 11
         3.1.3.1. Первичная диагностика 11
            3.1.3.1.1. Сексуальный анамнез 11
            3.1.3.1.2. Физикальное исследование 11
            3.1.3.1.3. Лабораторная диагностика 11
            3.1.3.1.4. Сердечно-сосудистая система и сексуальная активность: пациент группы риска 12
               3.1.3.1.4.1. Группа низкого риска 14
               3.1.3.1.4.2. Группа промежуточного или неопределенного риска 14
               3.1.3.1.4.3. Группа высокого риска 14
         3.1.3.2. Специализированные диагностические тесты 14
            3.1.3.2.1. Ночная тумесценция и ригидность полового члена 14
            3.1.3.2.2. Тест с интракавернозными инъекциями 14
            3.1.3.2.3. Дуплексное УЗИ артерий полового члена 14
            3.1.3.2.4. Артериография и динамическая инфузионная кавернозометрия или кавернозография 14
            3.1.3.2.5. Оценка психического состояния 15
            3.1.3.2.6. Аномалии строения полового члена 15
         3.1.3.3. Обучение пациента – консультации и направление к специалистам 15
         3.1.3.4. Рекомендации по диагностике эректильной дисфункции 15
      3.1.4. Лечение эректильной дисфункции 16
         3.1.4.1. Варианты лечения 16
            3.1.4.1.1. Изменение образа жизни при эректильной дисфункции при наличии факторов риска 17
            3.1.4.1.2. Эректильная дисфункция после радикальной простатэктомии 17
            3.1.4.1.3. Излечимые причины эректильной дисфункции 18
            3.1.4.1.3.1. Гормональные причины 18
            3.1.4.1.3.2. Посттравматическая артериогенная эректильная дисфункция у пациентов молодого возраста 19
            3.1.4.1.3.3. Психосексуальное консультирование и лечение 19

3.1.4.2. Стратегия лечения 19
3.1.4.2.1. Терапия первой линии 19
3.1.4.2.1.1. Терапия пероральными лекарственными препаратами 19
3.1.4.2.1.2. Вакуумные устройства для эрекции 24
3.1.4.2.1.3. Топическое/внутриуретральное введение алпростадила 24
3.1.4.2.1.4. Ударно-волновая терапия 25
3.1.4.2.2. Терапия второй линии 25
3.1.4.2.2.1. нтракавернозные инъекции 25
3.1.4.2.2.1.1. Алпростадил 25
3.1.4.2.2.1.2. Комбинированная терапия 26
3.1.4.2.3. Терапия третьей линии (имплантация пенильных протезов) 26
3.1.4.2.3.1. Осложнения 27
3.1.4.2.3.2. Выводы по терапии третьей линии 27
3.1.4.3. Клинические рекомендации по лечению эректильной дисфункции 28
3.1.4.4. Наблюдение 28
3.2. Преждевременная эякуляция 28
3.2.1. Эпидемиология, этиология, патогенез 28
3.2.1.1. Эпидемиология преждевременной эякуляции 28
3.2.1.2. Патофизиология и факторы риска 29
3.2.1.3. Влияние преждевременной эякуляции на качество жизни 29
3.2.2. Классификация 29
3.2.3. Диагностика преждевременной эякуляции 30
3.2.3.1. Время интравагинальной задержки семяизвержения 30
3.2.3.2. Анкеты для оценки преждевременной эякуляции 31
3.2.3.3. Физикальное исследование и методы диагностики 31
3.2.3.4. Клинические рекомендации по диагностике преждевременной эякуляции 31
3.2.4. Лечение 32
3.2.4.1. Психологические/поведенческие стратегии 32
3.2.4.2. Фармакотерапия 32
3.2.4.2.1. Дапоксетин 32
3.2.4.2.2. Нерецептурное применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и кломипрамина 33
3.2.4.2.3. Местные анестетики 34
3.2.4.2.3.1. Крем с лидокаином и прилокаином 34
3.2.4.2.4. Трамадол 34
3.2.4.2.5. Ингибиторы ФДЭ-5 35
3.2.4.2.6. Другие препараты 35
3.2.5. Резюме по данным литературы по эпидемиологии, этиологии, патофизиологии преждевременной эякуляции 36
3.2.6. Рекомендации по лечению преждевременной эякуляции 36
3.3. Искривление полового члена 37
3.3.1. Врожденное искривление полового члена 37
3.3.1.1. Эпидемиология, этиология, патогенез 37
3.3.1.2. Диагностика 37
3.3.1.3. Лечение 37
3.3.1.4. Резюме по данным литературы по врожденному искривлению полового члена 37
3.3.1.5. Рекомендации по врожденному искривлению полового члена 37
3.3.2. Болезнь Пейрони 37
3.3.2.1. Эпидемиология, патофизиология и течение заболевания 37
3.3.2.1.1. Эпидемиология 37

3.3.2.1.2. Этиология 38
3.3.2.1.3. Факторы риска 38
3.3.2.1.4. Патогенез 38
3.3.2.1.5. Резюме по данным литературы по эпидемиологии, этиологии, патогенезу болезни Пейрони 38
3.3.2.2. Диагностика 38
3.3.2.2.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике болезни Пейрони 39
3.3.2.3. Лечение болезни Пейрони 39
3.3.2.3.1. Консервативное лечение 39
3.3.2.3.1.1. Пероральная терапия 40
3.3.2.3.1.2. Введение препаратов в бляшку 41
3.3.2.3.1.3. Топическая терапия 43
3.3.2.3.1.4. Резюме по данным литературы по консервативному лечению болезни Пейрони 44
3.3.2.3.1.5. Рекомендации по консервативному лечению болезни Пейрони 44
3.3.2.3.2. Хирургическое лечение 45
3.3.2.3.2.1. Операции по укорочению полового члена 45
3.3.2.3.2.2. Операции по удлинению полового члена 46
3.3.2.3.2.3. Имплантация пенильных протезов 47
3.3.2.3.2.4. Рекомендации по хирургическому лечению искривления полового члена 49
3.4. Приапизм 49
3.4.1. Ишемический приапизм (венооккклюзивный, или приапизм низкого потока) 49
3.4.1.1. Эпидемиология и патофизиология 49
3.4.1.1.1. Резюме по данным литературы по эпидемиологии, этиологии и патогенезу ишемического приапизма 51
3.4.1.2. Классификация 51
3.4.1.3. Диагностика 51
3.4.1.3.1. Анамнез 51
3.4.1.3.2. Физикальное исследование 52
3.4.1.3.3. Лабораторная диагностика 52
3.4.1.3.4. Визуализация полового члена 52
3.4.1.3.5. Рекомендации по диагностике ишемического приапизма 53
3.4.1.4. Лечение приапизма 53
3.4.1.4.1. Методы лечения первой линии 54
3.4.1.4.1.1. Обезболивание полового члена/системная анальгезия 54
3.4.1.4.1.2. Аспирация ± промывание физиологическим раствором 54
3.4.1.4.1.3. Аспирация ± промывание физиологическим раствором в комбинации с интракавернозным введением фармакологических препаратов 54
3.4.1.4.2. Методы лечения второй линии 56
3.4.1.4.2.1. Создание шунтов в половом члене 56
3.4.1.5. Резюме по данным литературы по лечению ишемического приапизма 58
3.4.1.6. Рекомендации по лечению ишемического приапизма 58
3.4.1.7. Наблюдение 59
3.4.2. Артериальный приапизм (неишемический, или приапизм высокого потока) 59
3.4.2.1. Эпидемиология, этиология, патогенез 59
3.4.2.1.1. Резюме по данным литературы по эпидемиологии, этиологии и патогенезу артериального приапизма 59

3.4.2.2. Классификация 59
3.4.2.3. Диагностика артериального приапизма 59
3.4.2.3.1. Анамнез 59
3.4.2.3.2. Физикальное исследование 59
3.4.2.3.3. Лабораторная диагностика 59
3.4.2.3.4. Визуализация полового члена 60
3.4.2.3.5. Рекомендации по диагностике артериального приапизма 60
3.4.2.4. Лечение артериального приапизма 60
3.4.2.4.1. Консервативное лечение 60
3.4.2.4.2. Селективная артериальная эмболизация 60
3.4.2.4.3. Хирургическое лечение 61
3.4.2.5. Резюме по данным литературы по лечению артериального приапизма 61
3.4.2.6. Рекомендации по лечению артериального приапизма 61
3.4.2.7. Наблюдение 61
3.4.3. Перемежающийся (рецидивирующий) приапизм 61
3.4.3.1. Эпидемиология, этиология, патогенез 61
3.4.3.1.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по эпидемиологии, этиологии и патогенезу перемежающегося приапизма 62
3.4.3.2. Классификация 62
3.4.3.3. Диагностика перемежающегося приапизма 62
3.4.3.3.1. Анамнез 62
3.4.3.3.2. Физикальное исследование 62
3.4.3.3.3. Лабораторная диагностика 62
3.4.3.3.4. Визуализация полового члена 62
3.4.3.3.5. Рекомендации по диагностике приапизма 62
3.4.3.4. Лечение перемежающегося приапизма 62
3.4.3.4.1. Альфа-адреномиметики 63
3.4.3.4.2. Гормональные манипуляции для изменения уровня тестостерона 63
3.4.3.4.3. Дигоксин 63
3.4.3.4.4. Тербуталин 63
3.4.3.4.5. Габапентин 63
3.4.3.4.6. Баклофен 64
3.4.3.4.7. Гидроксиуреа 64
3.4.3.4.8. Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа 64
3.4.3.4.9. Интракавернозные инъекции 64
3.4.3.5. Резюме по данным литературы по лечению перемежающегося приапизма 64
3.4.3.6. Рекомендации по лечению перемежающегося приапизма 65
3.4.3.7. Наблюдение 65

4. ЛИТЕРАТУРА 65

5. КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ 65

6. ИНФОРМАЦИЯ ПО ЦИТИРОВАНИЮ 65

1. Введение

1.1. Цель

Настоящие рекомендации включают четыре раздела. Целью первых двух разделов является представление современных данных по диагностике и лечению пациентов с эректильной дисфункцией (ЭД) и преждевременной эякуляцией (ПЭ). ЭД и ПЭ – две основные жалобы, связанные с мужской сексуальной дисфункцией [1, 2]. Фармакологическая терапия полностью изменила диагностику и подходы к лечению ЭД.

В третьем разделе освещаются последние данные по диагностике и лечению искривления полового члена, чтобы помочь практикующим урологам в определении тактики. Искривление полового члена является частым урологическим заболеванием, которое может быть врожденным или приобретенным. В настоящих рекомендациях вкратце обсуждается врожденное искривление как отдельная патология у взрослых пациентов без других сопутствующих аномалий (например, аномалий уретры). В отношении врожденного искривления у детей, пожалуйста, обратитесь к рекомендациям ЕАУ по детской урологии, раздел «Врожденное искривление полового члена» [3]. Приобретенное искривление преимущественно связано с болезнью Пейрони, но также может развиваться вследствие фиброза после перелома полового члена.

В четвертом разделе обсуждаются современные данные по диагностике и лечению приапизма. Он представляет собой патологическое состояние, которое относится к истинному нарушению эрекции, длительностью более 4 часов, не связанное с сексуальным интересом или стимуляцией [4]. Эрекция длительностью до 4 часов определяется как «продолжительная». Приапизм может развиваться в любом возрасте. Он редко встречается в общей популяции (0,5–0,9 случая на 100 000 человек/лет) [4, 5]. У мальчиков с серповидно-клеточной анемией в возрасте до 18 лет распространенность приапизма составляет достигает 3,6% [7], с увеличением показателей у мужчин старше 18 лет до 42% [8–11].

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. История публикаций

ЕАУ опубликовала первые рекомендации по ЭД в 2000 г. с последующими обновлениями в 2001, 2002, 2004, 2005, 2009, 2013 и 2014 гг. В частности, рекомендации 2009 г. были значительно обновлены по сравнению с предыдущими версиями и включали тему «Преждевременная эякуляция», а название было изменено на «Рекомендации ЕАУ по мужской сексуальной дисфункции» [12]. В 2011 г. рабочая группа решила создать новые рекомендации по искривлению полового члена, которые появились в 2012 г. [13]. В 2014 г. были опубликованы рекомендации по приапизму [14].

В версии 2016 г. объединены рекомендации ЕАУ по ЭД, ПЭ, искривлению полового члена и приапизму. В 2017 г. рабочая группа провела литературный поиск, охватывающий все разделы рекомендаций с их последующим обновлением.

1.3. Доступные публикации

Кроме ряда научных статей, опубликованных в научном журнале ЕАУ European Urology [16–20], доступны краткие рекомендации как в печатном виде, так и в различных версиях для мобильных устройств, в которых представлены основные данные из рекомендаций по мужской сексуальной дисфункции. Это сокращенные версии, которые требуют обращения к полному тексту рекомендаций. Все материалы доступны на сайте ЕАУ для просмотра и скачивания для персонального использования наряду с переводами, выполненными национальными урологическими ассоциациями: http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/.

1.4. Состав рабочей группы

Рабочая группа ЕАУ по мужской сексуальной дисфункции состоит из урологов. Члены рабочей группы выбраны на основании их опыта, чтобы представлять специалистов, занимающихся лечением пациентов с ЭД, ПЭ, искривлением полового члена и приапизмом.

2. Методы

2.1. Введение

В пересмотр 2018 г. отдел ЕАУ по рекомендациям внедрил модифицированную методологию GRADE во все 20 разделов рекомендаций [21, 22]. 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 [23];
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» [24]. 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.

Для обновления настоящих рекомендаций рабочая группа провела систематический литературный поиск, охватывающий все вопросы рекомендаций, в базе данных Embase, Medline и центральном реестре базы данных Кохрана за период с мая 2016 г. по май 2017 г., с включением только систематических обзоров, метаанализов или рандомизированных контролируемых исследований. Всего найдено 2220 статей, из которых критериям включения соответствовало 58 работ. Подробная стратегия для поиска доступна по ссылке: http://www.uroweb.org/guideline/male-sexualdysfunction/.

2.2. Рецензирование

Настоящий документ прошел рецензирование перед публикацией в 2015 г. 2.3. Будущие цели

В обновление рекомендаций 2019 г. будут включены результаты проводимых в настоящее время и новых систематических обзоров. В настоящее время проводятся следующие систематические обзоры:

1. Какова эффективность и безопасность консервативного лечения болезни Пейрони?
2. Какова эффективность и безопасность хирургического лечения болезни Пейрони?
3. Каковы преимущества и недостатки терапии тестостероном при мужской сексуальной дисфункции? [25].

3. Мужская сексуальная дисфункция

3.1. Эректильная дисфункция

3.1.1. Эпидемиология, этиология, патогенез

Эрекция представляет собой сложный феномен, который основан на сложном и скоординированном балансе между неврологическим, сосудистым и тканевым компонентами. Он включает расширение артерий, расслабление гладкой трабекулярной мускулатуры и активацию корпоровенооккклюзионного механизма [26]. ЭД определяется как постоянная неспособность достичь и поддерживать эрекцию, достаточную для успешного полового акта [27]. ЭД затрагивает физическое и психическое здоровье, а также оказывает значительное влияние на качество жизни самого пациента и его партнерши [28–30]. Накапливаются данные о том, что ЭД может быть ранним проявлением поражения коронарных артерий и периферических сосудов, поэтому ее следует рассматривать не только с позиций качества жизни, но также как потенциальный маркер сердечно-сосудистых заболеваний [31–33].

3.1.1.1. Эпидемиология

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) [28]. Общая распространенность ЭД среди мужчин в возрасте 40–70 лет, не обращавшихся в стационар, в Бостоне и прилегающей к нему территории составила 52%; специфическая распространенность легкой, умеренной и полной ЭД составила 17,2%, 25,2% и 9,6% соответственно. В исследовании в Кельне среди мужчин 30–80 лет распространенность ЭД составила 19,2%, причем этот показатель, связанный с возрастом, увеличивался от 2,3 до 53,4% [34]. Показатель заболеваемости ЭД (новых случаев в год на 1000 мужчин) составил 26 в исследовании MMAS [35] и 19,2 (при средней длительности наблюдения 4,2 года) – в исследовании в Голландии [36]. В срезом исследовании реальной клинической практики, включавшем мужчин, впервые обратившихся за помощью по поводу ЭД, 1 из 4 пациентов был моложе 40 лет и почти 50% молодых мужчин страдали ЭД тяжелой степени [34]. Разрыв между данными этих исследований можно объяснить различиями в методах их проведения и возрасте участников, а также социально-экономическом и культуральном статусе исследуемых популяций.

3.1.1.2. Факторы риска

Факторы риска ЭД включают модифицируемые и немодифицируемые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (например, ожирение, сахарный диабет, дислипидемию, метаболический синдром, отсутствие физических упражнений и курение) [30, 38–40]. Результаты последних исследований подтвердили связь между ЭД и возрастом, длительностью сахарного диабета, плохим контролем уровня глюкозы и индексом массы тела [41, 42], обструктивным апноэ во сне, гипергомоцистеинемией и хронической печеночной недостаточностью, связанной с гепатитом В [43–45]. Также описана связь между ЭД и дефицитом витамина D [46, 47].

В различных исследованиях показано, что изменение образа жизни [32, 48] и фармакотерапия [48, 49], направленные на сердечно-сосудистые факторы риска, позволяют улучшить сексуальную функцию у мужчин с ЭД. Однако следует отметить: чтобы установить степень влияния физической нагрузки или других изменений образа жизни на профилактику или лечение ЭД, необходимо провести больше контролируемых проспективных исследований [33].

Результаты эпидемиологических исследований также показывают убедительные доказательства связи между симптомами нарушенного мочеиспускания (СНМ)/доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) и сексуальной дисфункцией вне зависимости от возраста, других сопутствующих заболеваний и различных факторов образа жизни [50]. 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 полное отсутствие эрекции отметили 10% пациентов. Кроме того, общая частота расстройств эякуляции составила 46% [51]. Также описана связь между хроническим простатитом/синдромом хронической тазовой боли и ЭД [52]. Влияние на эректильную функцию может варьировать в зависимости от типа выполненной операции у пациентов с СНМ/ДГПЖ [53].

В последних эпидемиологических исследованиях также выявлены другие, менее изученные факторы риска, которые могут быть связаны с ЭД, включая псориаз [54–56], подагрический артрит [57, 58], анкилозирующий спондилит [59], неалкогольный стеатогепатит [60], другие хронические заболевания печени [61], хронический периодонтит [62], открытоугольную глаукому [63], воспалительные заболевания кишечника [64] и биопсию предстательной железы под ультразвуковым наведением [65].

3.1.1.3. Патофизиология

Патофизиология ЭД может быть васкулогенной, нейрогенной, анатомической, гормональной, лекарственно-индуцированной и/или психогенной (табл. 1) [26]. 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 элементом и очень часто, если не всегда, психологическом компонентом. Кроме того, органические компоненты могут отрицательно влиять на эректильную функцию различными и пересекающимися патофизиологическими путями. В табл. 1 представлена информация для ориентирования по диагнозу.

Таблица 1. Патофизиология ЭД

Васкулогенная
• Сердечно-сосудистая патология (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, патология периферических сосудов) • Сахарный диабет • Гиперлипидемия • Курение • 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 • Полинейропатия • Хирургическое вмешательство (в области таза или забрюшинном пространстве, РПЭ, колоректальные операции) • Операции на уретре (стриктура уретры, уретропластика)
Анатомическая или структурная
• Гипоспадия, эписпадия, микропенис • Фимоз • Болезнь Пейрони • Рак полового члена
Гормональная
• Сахарный диабет; метаболический синдром • Гипогонадизм (любого типа) • Гиперпролактинемия • Гипер- и гипотиреоз • 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 • Ятрогенные причины (биопсия ПЖ под контролем ТРУЗИ и т.д.)
Вызванная лекарственной терапией
• Антигипертензивные препараты (тиазидные диуретики) • Антидепрессанты (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические) • Антипсихотические препараты (нейролептики) • Антиандрогенные препараты (аналоги и антагонисты ГНРГ, ингибиторы 5-альфа-редуктазы) • Наркотические средства (алкоголь, героин, кокаин, марихуана, метадон, синтетические препараты, анаболические стероиды 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

3.1.1.3.1. Развитие эректильной дисфункции после радикальной простатэктомии, лучевой терапии и брахитерапии

Радикальная простатэктомия (РПЭ) в любой форме: открытая, лапароскопическая или робот-ассистированная – широко распространенная операция, которая проводится пациентам с клинически локализованным раком простаты и ожидаемой продолжительностью жизни не менее 10 лет [66]. Эта операция может привести к специфическим последствиям лечения, которые влияют на качество жизни, связанное со здоровьем. Значение данного фактора в последнее время возросло, поскольку рак простаты выявляется все чаще у молодых пациентов [67, 68]. По данным литературы, у 25–75% мужчин после операции возникает ЭД [69]. При этом в большинстве исследований показатели спонтанного восстановления эректильной функции после операции составляют 20–25% (эти показатели значительно не изменились за последние 17 лет [70]. Учитывая растущую популярность робот-ассистированной РПЭ, этот тип операции стал новой парадигмой для послеоперационных функциональных результатов. В систематическом обзоре показано статистически значимое преимущество в частоте восстановления эрекции через 12 месяцев в пользу робот-ассистированной РПЭ по сравнению с позадилонной РПЭ [71], однако различия в показателях для лапароскопической и робот-ассистированной РПЭ статистически незначимы. В ряде последних работ подтверждено, что после робот-ассистированной РПЭ вероятность восстановления эректильной функции в 2 раза выше, чем после открытой РПЭ [72]. 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-ассистированного вмешательства [73]. Напротив, в рандомизированном контролируемом исследовании III фазы, в котором сравнивали два доступа, функциональные результаты через 12 недель были сопоставимы [74]. В целом для определения превосходства робот-ассистированной РПЭ в отношении ЭД требуется провести больше контролируемых проспективных исследований [75]. Возраст пациента, количество операций в клинике и возможность сохранения сосудисто-нервных пучков являются основными факторами для достижения высоких показателей сохранения эректильной функции после РПЭ [69, 76, 77].

Исходная эректильная функция – это важный фактор, определяющий восстановление эректильной функции после хирургического вмешательства [68]. По этой причине идеальными кандидатами для нервосберегающей РПЭ являются больные с хорошей эректильной функцией до операции [67, 68]. 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) [78]. Кроме того, по мнению различных авторов, в послеоперационном периоде нужно как можно раньше начинать реабилитацию эректильной функции (любого вида) [67, 69].

ЭД часто появляется после наружной лучевой терапии и брахитерапии, проводимых при раке предстательной железы [79–81]. Механизмы развития ЭД после облучения простаты включают повреждение сосудисто-нервных пучков, сосудов полового члена и кавернозных тел [79]. Альтернативные методы лечения рака предстательной железы, такие как криотерапия и высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук, вызывают ЭД с сопоставимой или более высокой частотой, чем РПЭ или лучевая терапия [82, 83].

3.1.1.3.2. Резюме по данным литературы по эпидемиологии, этиологии, патогенезу эректильной дисфункции

Резюме по данным литературы	**УД**
ЭД распространена во всех странах мира	2b
Факторы риска развития ЭД такие же, как и у сердечно-сосудистых заболеваний	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 радикальной простатэктомии вне зависимости от техники операции	2b
ЭД часто возникает после наружной лучевой терапии и брахитерапии	2b
ЭД часто возникает после криотерапии и высокоинтенсивного сфокусированного ультразвука	2b

3.1.2. Классификация

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».

3.1.3. Диагностика

3.1.3.1. Первичная диагностика

Первый шаг при оценке ЭД – это всегда подробный сбор медицинского и сексуального анамнеза пациента и по возможности его партнерши [84]. В ряде случаев изучение анамнеза позволяет диагностировать одно или несколько заболеваний, связанных с ЭД [84]. 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 заболевания самому пациенту и его партнерше. На рис. 1 представлен минимальный объем диагностики (первичная диагностика) пациентов с ЭД.

3.1.3.1.1. Сексуальный анамнез

Сексуальный анамнез может включать информацию о сексуальной ориентации, 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 [85, 86]. Валидированные психометрические опросники, например Международный индекс эректильной функции (МИЭФ) [87], 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.

Психометрический анализ также показывает необходимость использования шкалы твердости эрекции для оценки ригидности полового члена в клинической практике и исследованиях [89]. При наличии депрессии рекомендуется использование шкалы, состоящей из двух вопросов: «Как часто в течение последнего месяца Вас беспокоило падение настроения, депрессия или безнадежность? Как часто в течение последнего месяца Вас беспокоило снижение интереса или удовольствия от выполнения работы?» [90]. Необходимо проводить скрининг больных в отношении симптомов гипогонадизма (дефицита тестостерона), включая снижение работоспособности, либидо, усталость и когнитивные расстройства, а также СНМ. В этой связи, хотя СНМ/ДГПЖ не является противопоказанием для лечения мужчин с возрастным гипогонадизмом, скрининг на тяжесть СНМ имеет клинически важное значение [91].

3.1.3.1.2. Физикальное исследование

Каждый пациент должен пройти физикальное исследование, преимущественно мочеполовой, эндокринной, сердечно-сосудистой и нервной систем [92, 93]. При физикальном обследовании может быть выявлено скрытое заболевание, например болезнь Пейрони, предопухолевые или злокачественные образования половых органов, увеличение предстательной железы или неоднородность/наличие узлов либо признаки и симптомы, указывающие на гипогонадизм (маленький размер яичек, изменения вторичных половых признаков).

Следует измерять артериальное давление и частоту сердечных сокращений, если их не измеряли за последние 3–6 месяцев. У каждого пациента с сопутствующей патологией необходимо определять индекс массы тела или окружность талии.

3.1.3.1.3. Лабораторная диагностика

Лабораторную диагностику необходимо проводить на основании жалоб, а также факторов риска. Во всех случаях проводится анализ уровня глюкозы натощак, гликированного гемоглобина и исследование липидного профиля, если этого не было сделано в последнее время. Гормональное исследование включает уровень общего тестостерона в раннее утреннее время. При необходимости следует определять уровень биодоступного или свободного тестостерона (рассчитанного по формуле). Тем не менее порог уровня тестостерона для поддержания эрекции низкий, и ЭД обычно развивается

при тяжелом гипогонадизме [39, 94–96]. При уровне тестостерона > 8 нмоль/л отмечается низкая корреляция между уровнем тестостерона крови и сексуальной функцией [39, 94–96]. Дополнительные анализы, например определение уровня простатспецифического антигена (ПСА) [97], фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) [98], следует проводить только по показаниям. Хотя физикальное исследование и лабораторная диагностика в большинстве случаев не позволяют выявить точную причину ЭД, нельзя упускать возможность определить важные сопутствующие заболевания [93].

Рис. 1. Минимальный объем диагностики (первичная диагностика) пациентов с ЭД

3.1.3.1.4. Сердечно-сосудистая система и сексуальная активность: пациент группы риска

У пациентов, которые обращаются за лечением сексуальной дисфункции, отмечается высокая частота сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты эпидемиологических исследований указывают на взаимосвязь между сердечно-сосудистыми и метаболическими факторами риска и сексуальной дисфункцией как у мужчин [99], так и у женщин [100]. ЭД позволяет улучшить чувствительность скрининга на бессимптомные сердечно-сосудистые заболевания у мужчин с сахарным диабетом [101, 102]. ЭД статистически значимо повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний, ишемической болезни сердца, инсульта, общей смертности, и эта корреляция, по-видимому, не зависит от наличия традиционных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений [31, 32, 103, 104]. В продольных обсервационных исследованиях 965 пациентов без заболеваний сердечно-сосудистой системы показано, что у молодых мужчин (< 50 лет) с сохраняющейся ЭД повышен риск Фрамингэма независимо от традиционных факторов сердечно-сосудистого риска [105].

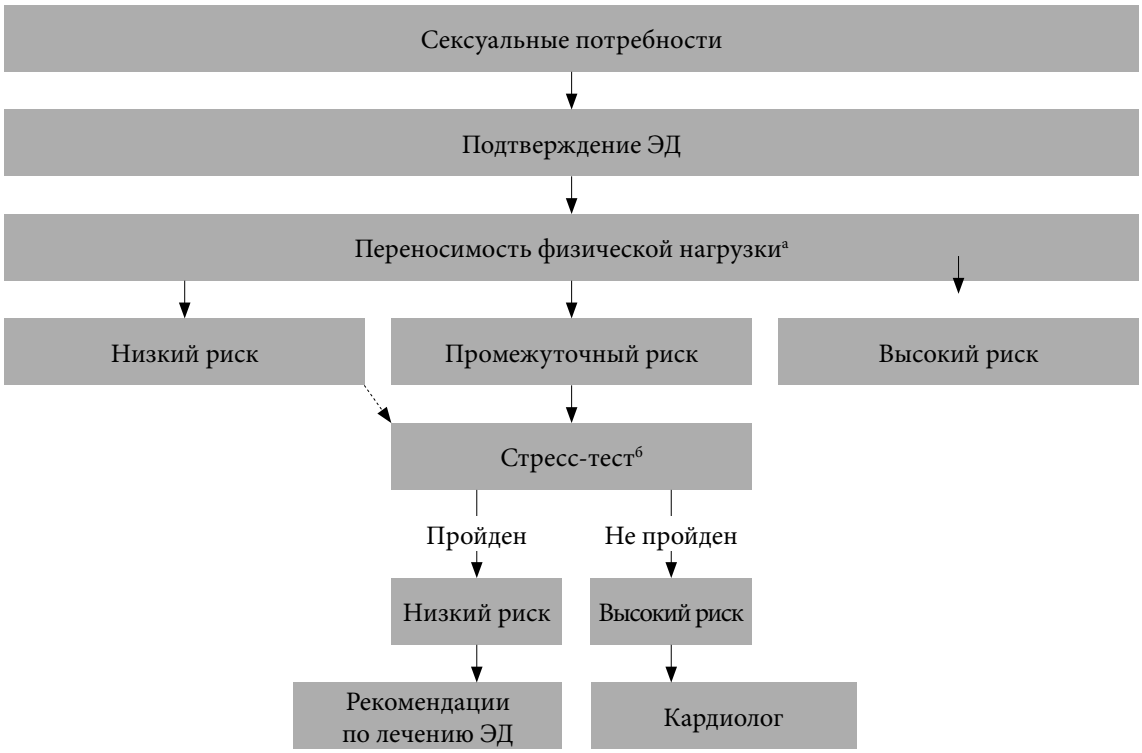
Настоящие рекомендации ЕАУ по лечению пациентов с ЭД представляют собой адаптированные опубликованные ранее рекомендации Принстонской согласительной конференции по сексуальной дисфункции и сердечно-сосудистому риску [106]. Консенсус Принстонской конференции

(группы экспертов) направлен на оптимизацию сексуальной функции и сохранение состояния сердечно-сосудистой системы [106–108]. Пациентов с ЭД можно разделить на три группы в зависимости от сердечно-сосудистого риска (табл. 2), которые служат основой для лечебного алгоритма для начала или возобновления сексуальной активности (рис. 2). Специалист также может оценить риск сексуальной активности у большинства пациентов по уровню их толерантности к физической нагрузке, которую можно определить при сборе анамнеза [49].

Таблица 2. Стратификация сердечно-сосудистого риска (на основании 2-й и 3-й Принстонских конференций [106, 108])

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. 2. Алгоритм для определения уровня сексуальной активности при ЭД в соответствии с кардиальным риском (на основании 3-й Принстонской конференции [106])

3.1.3.1.4.1. Группа низкого риска

В категорию низкого риска входят пациенты, которые не имеют значительного 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, связанных с сексуальной активностью, пациентам группы низкого риска перед началом или восстановлением сексуальной активности либо терапии по поводу сексуальной дисфункции не требуется проведения обследования сердца или диагностической оценки.

3.1.3.1.4.2. 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 сексуальной активности.

3.1.3.1.4.3. Группа высокого риска

Пациенты группы высокого риска имеют достаточно серьезные осложнения в работе и/или нестабильную функцию сердечно-сосудистой системы, поэтому сексуальная активность несет значительный риск. Большинство пациентов группы высокого риска страдают заболеваниями сердца умеренной или значительной степени. Таких пациентов следует направлять на обследование сердечно-сосудистой системы и дальнейшее лечение. Сексуальную активность следует прекратить до стабилизации сердечно-сосудистых заболеваний, которая достигается при лечении, либо до заключения кардиолога или терапевта о том, что сексуальная активность для такого пациента является безопасной.

3.1.3.2. Специализированные диагностические тесты

Большинство пациентов с ЭД можно лечить в рамках сексологической помощи, однако некоторым может потребоваться проведение специфических диагностических тестов (табл. 3 и 4).

3.1.3.2.1. Ночная тумесценция и ригидность полового члена

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%, сохраняющаяся в течение 10 минут и более, указывают на сохранность эректильного механизма [109].

3.1.3.2.2. Тест с интракавернозными инъекциями

Тест с интракавернозными инъекциями не предоставляет полной информации о состоянии сосудов. Положительным результатом теста считается ригидная эрекция (невозможность согнуть пенис), возникшая через 10 минут после интракавернозной инъекции, длительность 30 минут [110]. Данного теста недостаточно для установления диагноза, и при клинических показаниях необходимо провести дуплексное ультразвуковое исследование (УЗИ) артерий полового члена.

3.1.3.2.3. Дуплексное УЗИ артерий полового члена

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 [111, 112]. При нормальных результатах дуплексного сканирования дальнейшего обследования сосудистой системы не требуется.

3.1.3.2.4. 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 [113]. В последних публикациях авторы предлагают использовать КТ-ангиографию перед планируемой ангиопластикой у пациентов с ЭД и изолированным стенозом пенильной артерии [114].

3.1.3.2.5. Оценка психического состояния
При выявлении психических заболеваний необходимо направить пациента к психиатру, специализирующемуся по ЭД. У молодых (< 40 лет) пациентов с длительно протекающей первичной ЭД обследование у психиатра рекомендуется до проведения исследований органических нарушений [37].

3.1.3.2.6. Аномалии строения полового члена
При ЭД вследствие наличия аномалий строения полового члена, например гипоспадии, врожденного искривления, болезни Пейрони, при сохраненной ригидности может потребоваться хирургическая коррекция.

3.1.3.3. Обучение пациента – консультации и направление к специалистам
Консультация пациента должна предусматривать обсуждение ожиданий и потребностей как самого пациента, так и его партнерши. Необходимо предоставить пациенту и его партнеру краткую информацию об ЭД, ознакомить с результатами методов диагностики и предложить оптимальные варианты лечения [115]. Информирование пациента и его партнерши – важный компонент лечения ЭД [115, 116].

Таблица 3. 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 4. 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

3.1.3.4. Рекомендации по диагностике эректильной дисфункции

Рекомендации	**СР**
В каждом случае необходимо собирать медицинский и сексуальный анамнез	Сильная
Использование валидированных опросников по ЭД позволяет оценить все аспекты сексуальной функции и влияние специфического метода лечения	Сильная
Для первоначальной оценки при ЭД необходимо провести физикальное исследование с целью выявления заболеваний, которые могут лежать в основе ЭД	Сильная
Рутинная лабораторная диагностика, в том числе глюкозо-липидный профиль и общий тестостерон, необходима для определения модифицируемых факторов риска и образа жизни	Сильная
Специфические диагностические тесты показаны только при наличии состояний, представленных в табл. 3	Сильная

3.1.4. Лечение эректильной дисфункции

3.1.4.1. Варианты лечения

ЭД может быть связана с модифицируемыми или обратимыми факторами риска, в том числе касающимися образа жизни или связанными с приемом препаратов [30]. Эти факторы можно изменить как до, так и одновременно с проведением специфических видов лечения. Кроме того, ЭД может быть связана с сопутствующими или фоновыми состояниями (включая эндокринные расстройства и метаболические нарушения – сахарный диабет, ряд сердечно-сосудистых заболеваний (артериальная гипертензия)), которые всегда необходимо контролировать в качестве первого шага терапии [117]. Как правило, ЭД можно лечить доступными в настоящее время методами, но ее нельзя вылечить полностью. Исключение составляют психогенная ЭД, посттравматическая артериогенная ЭД у молодых пациентов, а также ЭД, вызванная гормональными причинами (например, гипогонадизм, гиперпролактинемия [95, 98]), которые возможно вылечить специфическими способами лечения. Большинство мужчин, страдающих ЭД, можно лечить методами, не относящимися к этиологии состояния. Этим обусловлено формирование структурированной стратегии лечения, зависящей от эффективности, безопасности, инвазивности, расходов, а также предпочтений пациента [115]. В этой связи диалог между врачом и пациентом (партнершей) остается необходимым на протяжении всего лечения ЭД. При оценке вариантов лечения необходимо рассмотреть влияние на степень удовлетворенности пациента и его партнерши, другие показатели качества жизни, а также на эффективность и безопасность лечения. Алгоритм лечения ЭД представлен на рис. 3.

Рис. 3. Алгоритм лечения ЭД

3.1.4.1.1. Изменение образа жизни при эректильной дисфункции при наличии факторов риска

При исходном обследовании пациента необходимо выявить обратимые факторы риска развития ЭД. Изменение образа жизни и факторов риска следует проводить до или одновременно с проведением лечения ЭД. Потенциальные преимущества от изменения образа жизни могут оказаться особенно значительны при ЭД в сочетании с рядом сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний или метаболических нарушений, например сахарным диабетом или гипертонией [33, 118].

3.1.4.1.2. Эректильная дисфункция после радикальной простатэктомии

Для восстановления эректильной функции после РПЭ очень важное значение имеют препараты, улучшающие эрекцию. В ряде исследований показано, что на фоне приема любых (терапевтических или профилактических) препаратов по поводу ЭД повышается частота восстановления эректильной функции после РПЭ. Ранняя и поздняя реабилитация полового члена оказывают различное влияние на естественное время восстановления эректильной функции [67], хотя к настоящему времени отсутствуют данные по специфическим режимам реабилитации [119]. На рис. 3 представлены доступные в настоящее время методы лечения и алгоритм терапии ЭД.

Лечение ЭД после РПЭ значительно изменилось после внедрения ингибиторов ФДЭ-5, с учетом их доказанной эффективности, простоты применения, хорошей переносимости, отличного профиля безопасности и положительного влияния на качество жизни. В целом необходимо отметить, что у пациентов после РПЭ с ЭД обычно наблюдается низкий ответ на ингибиторы ФДЭ-5. Тем не менее они считаются препаратами первой линии при пероральной терапии ЭД у пациентов после нервосберегающей РПЭ вне зависимости от типа операции [67, 68]. В исследованиях показан целый ряд клинических параметров, которые могут быть прогностическими факторами эректильной функции после РПЭ. Возраст пациента и качество техники нервосбережения являются ключевыми факторами в сохранении эректильной функции [67, 68, 71, 120]. Частота ответа на силденафил у пациентов после нервосберегающей РПЭ в различных исследованиях составляла от 35 до 75% и от 0 до 15% у пациентов, которым проводили РПЭ без нервосбережения [67, 121]. Применение в раннем периоде после РПЭ высоких доз силденафила сопровождается сохранением гладких мышц в кавернозных телах [122]. Ежедневное назначение силденафила позволяет повысить показатели самостоятельного восстановления нормальной эректильной функции по сравнению с плацебо после РПЭ с двусторонним сохранением сосудисто-нервных пучков у пациентов с нормальной эректильной функцией до операции [123]. Напротив, в недавно проведенном проспективном рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании, в котором изучали влияние силденафила цитрата при приеме на ночь для реабилитации полового члена, с оценкой ригидности в ночное время и показателя МИЭФ-5, не выявлено преимущества по сравнению с приемом «по требованию» в отношении восстановления эректильной функции после РПЭ [124].

В ряде исследований оценивалась эффективность тадалафила и варденафила для приема «по требованию» у пациентов с ЭД после РПЭ. 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% [125]. Аналогично в рандомизированном многоцентровом проспективном плацебоконтролируемом североамериканском исследовании у больных ЭД после одно- или двусторонней нервосберегающей РПЭ изучали применение варденафила [126]. При двустороннем нервосбережении наблюдалось улучшение эректильной функции при приеме 10 мг 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 в отношении степени удовлетворенности половыми актами, твердости эрекции, функции оргазма, общей степени удовлетворенности сексуальными отношениями [127]. Кроме того, в 50 центрах 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 [128]. Тадалафил был наиболее эффективным в лекарственно-опосредованном восстановлении эректильной функции после РПЭ, и результаты свидетельствуют о его возможной роли в раннем послеоперационном периоде в восстановлении эректильной функции и поддержании длины полового члена [128]. После прекращения терапии через 9 месяцев качество спонтанной эрекции не улучшалось [128]. Более того, ежедневный прием тадалафила позволяет значительно сократить время до восстановления эректильной функции после РПЭ с нервосбережением по сравнению с плацебо в течение 9 месяцев

двойной слепой фазы. Это не относится к приему тадалафила «по требованию» [129]. При ежедневном приеме тадалафила улучшалось качество жизни после операции как в двойной слепой фазе, так и во время фазы открытого приема [130].

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 [131]. При исходном показателе эректильной функции по МИЭФ (МИЭФ-ЭФ) не менее 26 баллов варденафил был эффективен при применении «по требованию», что поддерживает постепенный сдвиг в пользу назначения ингибиторов ФДЭ-5 при ЭД после РПЭ в режиме «по требованию» [131]. В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании с параллельными группами 298 пациентов с ЭД после РПЭ с двусторонним нервосбережением рандомизировали в группу 100 мг, 200 мг аванафила или плацебо (прием за 30 минут до сексуальной активности) в течение 12 недель, Результаты показали статистически значимое повышение показателя SEP2 (дневник сексуальных отношений) и SEP3, а также изменение среднего показателя домена эректильной функции шкалы МИЭФ в группе 100 мг и 200 мг аванафила по сравнению с плацебо ($p < 0,01$) [108].

После приема аванафила были успешными 36,4% (28 из 77) попыток совершить половой акт (SEP3) через 15 минут и менее по сравнению с 4,5% (2 из 44) для плацебо ($p < 0,01$) [132]. В недавно проведенном метаанализе подтверждена сопоставимая эффективность аванафила с силденафилом, варденафилом и тадалафилом [133]. Хотя ряд авторов описывали улучшение эректильной функции при сочетании ежедневного приема тадалафила в дозе 5 мг и приема силденафила «по требованию» [134], чтобы рекомендовать такую терапию, необходимо больше анализов безопасности.

Исторически варианты лечения ЭД после операции включают интракавернозные инъекции [135], микросуппозитории в уретру [67, 136], вакуумную терапию [67, 119, 137, 138] и пенильные протезы [67, 139, 140]. Интракавернозные инъекции и имплантация пенильных протезов рекомендуются в качестве второй и третьей линий терапии при неэффективности пероральных препаратов или противопоказаниям к ним [141] (разделы 3.1.4.3 и 3.1.4.4). Недавно проведено исследование I фазы одной интракавернозной инъекции аутологичных регенеративных клеток жировой ткани, выделенных после липосакции, у больных с ЭД после РПЭ. Авторы получили многообещающие результаты восстановления нормальной эректильной функции с побочными эффектами только легкой степени [142].

3.1.4.1.3. Излечимые причины эректильной дисфункции

3.1.4.1.3.1. Гормональные причины

При лечении гормональных нарушений важно проконсультироваться с эндокринологом [98]. Недостаточность тестостерона развивается в результате первичной тестикулярной недостаточности либо вследствие поражений гипофиза/гипоталамуса, в том числе при гормонально активных опухолях гипофиза, вызывающих гиперпролактинемию [98, 143]. При наличии показаний [144] эффективна заместительная терапия тестостероном (внутримышечно, внутрь, чрескожно), но ее следует проводить только после исключения других эндокринологических причин тестикулярной недостаточности [39, 95, 146]. Перед началом заместительной терапии тестостероном следует провести пальцевое ректальное исследование и определить уровень ПСА, гематокрит, функциональные пробы печени и липидный профиль [39, 95, 146]. При терапии андрогенами необходимо наблюдать за клиническим ответом, повышением гематокрита и возможным развитием заболеваний печени и предстательной железы [39, 95, 146]. Проведение заместительной терапии тестостероном у мужчин с раком простаты в анамнезе противоречиво (УД: 4) [147]. Получены ограниченные данные о том, что такое лечение может не увеличивать риск рецидива или прогрессирования рака простаты. Заместительная терапия тестостероном противопоказана у пациентов с раком простаты, которым не проводилось лечение (УД: 4).

Терапия тестостероном противопоказана пациентам с нестабильными заболеваниями сердца [91, 148]. Напротив, роль тестостерона в состоянии сердечно-сосудистой системы остается противоречивой. Клинические исследования, в которых оценивали гормон-заместительную терапию, имеют недостаточную статистическую мощность, чтобы можно было сделать убедительные выводы по нежелательным явлениям со стороны сердечно-сосудистой системы [149–154]. В современном руководстве Общества эндокринологов отсутствуют рекомендации по тому, следует ли проводить скрининг на гипогонадизм пациентам с заболеваниями сердца, и авторы не рекомендуют проводить заместительную терапию при заболеваниях сердца для улучшения выживаемости [94]. Однако в недавно проведенном систематическом обзоре и метаанализе всех рандомизированных плацебоконтролируемых исследований по влиянию тестостерона на состояние сердечно-сосудистой системы не показано причинной роли тестостерона в развитии нежелательных сердечно-сосудистых явлений [148].

3.1.4.1.3.2. Посттравматическая артериогенная эректильная дисфункция у пациентов молодого возраста
У молодых пациентов с травмой органов таза или промежности отдаленная эффективность хирургической реваскуляризации полового члена составляет 60–70% [155, 156]. Необходимо подтверждение поражения с помощью дуплексного УЗИ и фармакоартериографии полового члена. Противопоказанием к реваскуляризации считают веноокклюзионное поражение кавернозных тел, которое необходимо исключить с помощью динамической инфузионной кавернозометрии и кавернозографии. Сосудистые хирургические вмешательства при веноокклюзионной дисфункции в настоящее время проводить не рекомендуется, учитывая низкую эффективность при длительном наблюдении [155].

3.1.4.1.3.3. Психосексуальное консультирование и лечение
При выраженных психических нарушениях [157] можно проводить психосексуальную терапию как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другими методами лечения с целью повышения удовлетворенности сексуальными отношениями пары и улучшения женской сексуальной функции [158]. Психосексуальная терапия требует длительного наблюдения, и ее эффективность может быть различной [159].

3.1.4.2. Стратегия лечения
На основании доступных в настоящее время данных литературы и консенсуса рабочей группы разработан новый алгоритм лечения и принятия решения (рис. 3) для пациентов с ЭД с учетом уровня инвазивности и эффективности.

3.1.4.2.1. Терапия первой линии
3.1.4.2.1.1. Терапия пероральными лекарственными препаратами
Фермент ФДЭ-5 гидролизует циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) в кавернозной ткани пениса. Подавление ФДЭ-5 приводит к расслаблению гладкой мускулатуры с увеличением артериального притока, которое вызывает сдавление подоболочечного венозного сплетения и развитие эрекции [160]. На сегодняшний день на рынке представлены 4 селективных ингибитора ФДЭ-5, одобренных Европейским агентством лекарственных средств (EMEA) для лечения ЭД [161]. Они не вызывают эрекцию сами по себе, а требуют наличия сексуальной стимуляции для появления эрекции. Эффективность определяется как эрекция с достаточной ригидностью для проникновения [117].

Силденафил
Силденафил, который начали применять в 1998 г., стал первым доступным в продаже ингибитором ФДЭ-5 [162]. Его применяют в дозах 25 мг, 50 мг и 100 мг. Рекомендуемая начальная доза составляет 50 мг, и ее необходимо корректировать в зависимости от ответа и побочных эффектов [162]. Действие силденафила проявляется спустя 30–60 минут после приема [162]. Тяжелая жирная пища перед приемом препарата снижает его эффективность, замедляя всасывание. Эффективность может длиться до 12 часов [163]. Фармакокинетические данные силденафила представлены в табл. 5. Нежелательные явления (табл. 6), как правило, незначительны и купируются сами при постоянном применении [164, 165]. Через 24 недели, по данным исследования по изучению «дозы – ответы», наблюдалось улучшение эрекции 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 [166]. Применение силденафила статистически значимо улучшило 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 [167]. 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 разрешен для лечения ЭД в феврале 2003 г. Действие препарата начинается через 30 минут после приема, максимальная эффективность достигается спустя 2 часа [168]. Действие продолжается в течение 36 часов [168] и не зависит от приема пищи. Для лечения ЭД одобрено применение препарата в дозах 10 мг и 20 мг, а также ежедневный прием дозы 5 мг. Рекомендуемая начальная доза – 10 мг, затем дозу можно скорректировать в соответствии с ответом на препарат и побочными эффектами [168, 169]. Фармакокинетические данные препарата представлены в табл. 5. Побочные эффекты (табл. 6), как правило, незначительны и купируются сами при постоянном применении.

Данные предпродажных исследований показывают, что после 12 недель лечения в исследовании по изучению 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 [168]. Тадалафил статистически значимо улучшил показатели МИЭФ, SEP2, SEP3, GAQ, а также степень удовлетворенности лечением [168].

Эти результаты подтвердились в постмаркетинговых исследованиях [161, 170]. Эффективность тадалафила установлена почти в каждой подгруппе мужчин с ЭД, включая пациентов, тяжело поддающихся лечению (с сахарным диабетом) [171]. 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 [171]. 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 [173].

Варденафил

Варденафил доступен в продаже с марта 2003 г. Препарат проявляет свое действие спустя 30 минут после приема [171], эффект ослабляется из-за приема тяжелой жирной пищи (> 57% жира). Дозы приема в режиме «по требованию» составляют 5, 10 и 20 мг. Рекомендуемая начальная доза – 10 мг, затем дозу корректируют в соответствии с ответом на препарат и побочными эффектами [175]. Фармакокинетические данные варденафила представлены в табл. 5. Побочные эффекты (табл. 6), как правило, незначительны и купируются сами при постоянном применении [175]. После 12 недель лечения в рамках исследования «доза – ответ» улучшение эрекции наблюдалось у 66, 76 и 80% мужчин, принимавших 5, 10 и 20 мг варденафила соответственно, по сравнению с 30% в группе плацебо [175, 176]. Выявлено статистически значимое улучшение показателей IIEF, SEP2, SEP3 и GAQ, а также удовлетворенности лечением. Эффективность препарата подтверждена в постмаркетинговых исследованиях [175, 176]. Эффективность варденафила установлена почти в каждой подгруппе мужчин с ЭД, включая пациентов, тяжело поддающихся лечению (с сахарным диабетом). Недавно была выпущена новая форма дозирования варденафила в виде орально диспергируемых таблеток (ОДТ) [176]. Эта форма представляет большее удобство в сравнении с таблетками, покрытыми оболочкой, она может быть предпочтительной для пациентов. Всасывание препарата не зависит от приема пищи, а биодоступность может превышать таковую для стандартных таблеток [177]. Эффективность варденафила ОДТ показана в ряде рандомизированных контролируемых исследований, и она не отличается от показателей для стандартной формы [177–179].

Аванафил

Аванафил является высокоселективным ингибитором ФДЭ-5. Он доступен в продаже с 2013 г. [180]. Препарат имеет высокую селективность к ФДЭ-5 по сравнению с другими подтипами ФДЭ, позволяя использовать его для лечения ЭД с минимальным числом побочных эффектов [181]. Для лечения ЭД в режиме «по требованию» препарат одобрен в дозах 50, 100 и 200 мг [180]. Рекомендуемая начальная доза – 100 мг, ее необходимо принимать примерно за 15–30 минут до сексуальной активности, затем дозу корректируют в соответствии с ответом на препарат и побочными эффектами [180, 182, 183]. 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 [180, 182]. Данные по числу попыток совершить половой акт в течение 15 минут после приема показывают успешные попытки в 64, 67 и 71% случаев при приеме 50, 100 и 200 мг соответственно. Максимальная рекомендуемая частота приема – 1 р/сут. Изменение функции почек, печени, возраст или пол не требуют коррекции дозы [182]. Фармакокинетические данные аванафила представлены в табл. 5 [180, 182]. Побочные эффекты (табл. 6), как правило, незначительны [180, 182]. Данные парного метаанализа доступных исследований свидетельствуют об улучшении показателей МИЭФ, SEP2, SEP3 и GAQ, с наличием дозозависимого ответа [180, 184]. Прием пищи может замедлить развитие эффекта по сравнению с приемом препарата натощак, но аванафил можно использовать вне зависимости от приема пищи. Эффективность аванафила установлена почти в каждой подгруппе мужчин с ЭД, включая пациентов, тяжело поддающихся лечению (с сахарным диабетом).

Выбор или предпочтение между различными ингибиторами ФДЭ-5

На сегодняшний день нет данных двойных или тройных слепых многоцентровых исследований, сравнивающих эффективность или предпочтение пациентами силденафила, тадалафила, варденафила и аванафила. Выбор препарата зависит от частоты половых актов (случайное применение или регулярная терапия; 3–4 раза в неделю) и личного восприятия препарата пациентом. Больные

должны знать, имеет препарат длительный или краткосрочный эффект, возможные недостатки и способ его применения. Авторы недавно проведенного 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 [170]. Следует отметить, что уденафил 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 мужчин с частичным ответом на ингибиторы ФДЭ-5 в режиме «по требованию» [185].

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 [186–190]. При этом отсутствуют аналогичные клинические данные. В исследованиях показано, что тадалафил, принимаемый по 5 мг 1 раз в сутки, хорошо переносился и был эффективен [191]. В 2007 г. тадалафил в дозе 2,5 и 5 мг был одобрен к применению EMA для ежедневного приема при ЭД. Согласно EMA, при ожидаемом частом применении препарата (не менее 2 раз в неделю) может быть приемлемым режим ежедневной терапии в дозе 2,5 или 5 мг на основании выбора больного или решения врача. Для таких пациентов рекомендуется доза 5 мг 1 раз в сутки, принимаемая в одно время суток. Терапию тадалафилом по 5 мг 1 раз в сутки можно считать альтернативой назначению тадалафила «по требованию» для лечения семейных пар, предпочитающих спонтанный, а не запланированный характер сексуальной жизни, либо предполагающих проводить частые половые акты, причем преимуществом считалась возможность избежать временной связи между приемом препарата и сексуальной активностью. При этом периодически следует оценивать необходимость непрерывного использования такой схемы дозирования тадалафила [191, 192]. Постоянный прием тадалафила можно использовать для лечения пациентов с одновременным наличием СНМ и ЭД.

Таблица 5. 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 6. 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

(i) Безопасность для сердечно-сосудистой системы

Результаты клинических исследований и постмаркетинговые данные по силденафилу, тадалафилу и варденафилу показали отсутствие повышения частоты развития инфаркта миокарда на фоне приема ингибиторов ФДЭ-5 в рамках как двойных слепых плацебоконтролируемых исследований, так и исследований с открытым приемом либо при сравнении с прогнозируемыми показателями частоты в группах мужчин сопоставимого возраста. У мужчин, страдающих стабильной стенокардией, ни один из ингибиторов ФДЭ-5 не оказывал нежелательного влияния на общее время выполнения физических нагрузок или продолжительность периода до ишемии. Длительный прием или применение «по требованию» хорошо переносятся, с сопоставимым профилем безопасности. Все ингибиторы ФДЭ-5 противопоказаны следующим группам пациентов:

1) с инфарктом миокарда, инсультом или угрожающей жизни аритмией в течение последних 6 месяцев;
2) гипотензией в состоянии покоя (артериальное давление < 90 мм рт. ст.) или артериальной гипертензией (> 170/100 мм рт. ст.);
3) нестабильной стенокардией, стенокардией при половом акте или застойной сердечной недостаточностью по NYHA IV класса [106, 194–196].

(ii) Совместное применение нитратов и 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») – это абсолютное противопоказание к применению ингибиторов ФДЭ-5. Они приводят к накоплению цГМФ и непрогнозируемому снижению артериального давления с развитием клинически проявляющейся гипотонии. Продолжительность взаимодействия органических нитратов и ингибиторов ФДЭ-5 зависит от используемых препаратов этих групп. В случае развития загрудинных болей на фоне приема ингибиторов ФДЭ-5 от приема нитроглицерина следует воздержаться в течение не менее 24 часов, если был использован силденафил (и, вероятно, также варденафил – период полувыведения 4 часа), не менее 48 часов, если был использован тадалафил (период полувыведения 17,5 часа), и не менее 12 часов, если принимался аванафил (период полувыведения 6–17 часов) [197].

(iii) Антигипертензивные препараты

Совместное применение ингибиторов ФДЭ-5 с гипотензивными препаратами (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина, кальциевые блокаторы, β-блокаторы и диуретики) может привести к небольшому снижению артериального давления, которое обычно незначительно [106]. Как правило, профиль нежелательных явлений ингибиторов ФДЭ-5 не ухудшается на фоне применения антигипертензивных препаратов, даже если пациент применяет несколько из них [198].

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.

- В инструкции по применению силденафила рекомендуется с осторожностью применять препарат 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 [164].
- Одновременный прием варденафила следует проводить только при стабильном давлении на фоне α-блокаторов. Совместное назначение варденафила и тамсулозина не сопровождается значительными клиническими проявлениями гипотензии [171, 175, 176].
- Не рекомендуется применять тадалафил совместно с доксазозином, но это не относится к тамсулозину в дозе 0,4 мг [168, 199].
- В настоящее время в инструкции аванафила указано, что у пациентов должно быть стабильное артериальное давление на фоне приема α-блокаторов на момент приема аванафила. В таких случаях лечение начинают с минимальной дозы 50 мг. Напротив, если мужчина принимает оптимальную дозу аванафила, терапию α-блокаторами следует начинать с минимальной дозы.

Коррекция дозы

Препараты – ингибиторы CYP34A также 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. Однако 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 доз или соответствующее предупреждение.

Действия при неэффективности ингибиторов ФДЭ-5

Две основные причины неэффективности ингибиторов ФДЭ-5 – неправильное использование препарата или его неэффективность. По данным литературы, для признания неэффективности необходимо принять один препарат 6 раз [200]. Тактика при неэффективности зависит от ее причины. Необходимо проверить, чтобы все препараты были лицензированы. Существует очень обширный черный рынок ингибиторов ФДЭ-5. Содержание активного вещества в составе этих препаратов значительно различается, и может оказаться важным то, каким образом и из какого источника пациент получил препарат.

Проверить, чтобы все препараты были правильно выписаны и применялись по назначению. Основная причина неправильного применения препарата – недостаточное консультирование врачом. Основные способы неправильного применения препарата:

- неадекватная сексуальная стимуляция;
- недостаточная доза;
- недостаточный промежуток времени между приемом препарата и попыткой совершить половой акт.

Отсутствие адекватной сексуальной стимуляции. Действие ингибиторов ФДЭ-5 зависит от выделения оксида азота (NO) из парасимпатических нервных окончаний в половом члене. Обычно выделение NO вызывает сексуальная стимуляция, и без адекватности последней (и выделения NO) препараты неэффективны. Максимальные концентрации в плазме ингибиторов ФДЭ-5 для приема внутрь достигаются через различные интервалы [163, 165, 177, 184, 201–203]. Хотя фармакологическая активность наблюдается при уровнях в плазме значительно ниже максимальной концентрации, некоторое время после приема препарата внутрь он не действует. Несмотря на то что действие всех 4 препаратов у некоторых пациентов может начинаться в течение 30 минут после приема внутрь [165, 177, 184, 201–203], большинству мужчин для достижения максимального эффекта требуется больше времени [175, 184, 204, 205]. Всасывание силденафила может замедляться на фоне приема любой пищи, в то время как варденафила – при приеме жирной пищи [206]. Всасывание тадалафила зависит от пищи меньше при условии, что между приемом препарата внутрь и попыткой совершить половой акт прошло достаточно времени [201]. При приеме аванафила вместе с жирной пищей его скорость 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 под кривой характеристик). Считается, что небольшие изменения Cmax аванафила имеют минимальное клиническое значение [180, 181, 184].

Иногда после приема препарата до попытки совершить половой акт проходит слишком много времени. Период полувыведения силденафила и варденафила составляет около 4 часов, что обеспечивает нормальное окно эффективности после приема препаратов около 6–8 часов, хотя также хорошо изучен ответ и после этого времени. Период полувыведения тадалафила больше – около 17,5 часа, поэтому окно эффективности оказывается значительно большим – около 36 часов. Данные неконтролируемых исследований свидетельствуют, что обучение пациентов способствует достижению эффекта даже при исходно неудачных попытках применения ингибиторов ФДЭ-5 [207–211]. После разъяснения пациенту важности адекватных доз, сроков и сексуальной стимуляции после назначения соответствующего ингибитора ФДЭ-5 отмечается улучшением эректильной функции [207–209].

Совсем недавно получены 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 [212]. Результаты метарегрессии, в которой оценивали эффективность ингибиторов ФДЭ-5 и ее прогностические факторы в лечении ЭД, показали, что препараты более эффективны у лиц европеоидной, чем у азиатской, расы и у больных с более тяжелой ЭД [213].

Возможные варианты действий при правильном, но неэффективном применении ингибиторов ФДЭ-5

Почти половина пациентов отказываются от ингибиторов ФДЭ-5 первого поколения в течение года, и к настоящему времени не определено специфических факторов, которые оказывают влияние на показатели отказа от лечения [214].

В настоящее время получены противоречивые данные о том, что у пациентов с дефицитом тестостерона гормон-заместительная терапия позволяет улучшить ответ на ингибиторы ФДЭ-5 [95, 215–218]. Модификация других факторов риска также может улучшить эректильную функцию, как указывалось в разделе 3.1.4.1.1. Ограниченные данные свидетельствуют о том, что в ряде случаев один из ингибиторов ФДЭ-5 превосходит по эффективности другие [219]. Хотя эти различия могут быть обусловлены изменчивостью фармакокинетики препаратов, они говорят о возможности того, что, несмотря на идентичный механизм действия, переход с одного ингибитора ФДЭ-5 на другой может оказаться эффективным. Кроме того, преимущественно при ЭД тяжелой степени комбинация ежедневного приема тадалафила и ингибитора короткого действия (силденафила) не приводит к повышению частоты побочных эффектов [220]. Если лекарственная терапия неэффективна, пациенту следует предложить альтернативную терапию с интракавернозными инъекциями препаратов или использованием вакуумных устройств.

Комбинация инъекционных форм тестостерона ундеканоата длительного действия и ежедневного приема 5 мг тадалафила позволяет статистически значимо улучшить эректильную функцию [221]. Кроме того, это улучшение сохраняется даже после прекращения приема.

3.1.4.2.1.2.Вакуумные устройства для эрекции

Вакуумные устройства для эрекции обеспечивают пассивное заполнение кавернозных тел при одновременном размещении сдавливающего кольца на основании пениса для задержки крови в кавернозных телах. По данным литературы, эффективность в отношении эрекций, достаточных для совершения полового акта, достигает 90% независимо от причины ЭД, а показатели удовлетворенности – 27–94% [222, 223]. Большинство мужчин отказываются от применения вакуумных устройств в течение 3 месяцев. Спустя 2 года доля пациентов, применяющих вакуумные устройства, снижается до 50–64% [224]. Из нежелательных явлений чаще всего развиваются боли, затруднение эякуляции, петехии, кровоподтеки, снижение чувствительности, появляющиеся менее чем у 30% пациентов [223]. Серьезные нежелательные явления (некроз кожи) можно предотвратить, если пациент снимает сдавливающее кольцо в течение 30 минут. Вакуумные устройства противопоказаны на фоне нарушений свертывания крови или при терапии антикоагулянтами. Они являются методом выбора у хорошо обученных пациентов старшего возраста, совершающих половые акты редко и страдающих сопутствующими заболеваниями, при которых требуется применять неинвазивные и нелекарственные методы лечения ЭД [222, 223, 225].

3.1.4.2.1.3. 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 [226, 227]. Клинические данные ограничены. В исследовании показано статистически значимое улучшение показателей шкалы МИЭФ, SEP2 и SEP3 в различных группах пациентов с ЭД от легкой до тяжелой степени по сравнению с плацебо [228]. 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.

Вторым способом введения для лечения ЭД является специфическая лекарственная форма алпростадила (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 [229–231]. Эффективность может повышаться при установке на основание полового члена сдавливающего кольца (ACTIS) [230, 231].

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 мочевых путей (0,2%). Эффективность этого метода значительно ниже, чем интракавернозной фармакотерапии [232], с очень низкой привержен-

ностью пациентов при длительной терапии (около 30%). Внутриуретральное введение препаратов – терапия второй линии, которая может быть альтернативой интракавернозным инъекциям в случаях, если пациент предпочитает менее инвазивный, хотя и менее эффективный метод лечения.

3.1.4.2.1.4. Ударно-волновая терапия

В течение последних 10 лет для лечения ЭД стала шире применяться низкоинтенсивная ударно-волновая терапия [233–239]. В целом в большинстве работ получены впечатляющие результаты вне зависимости от различий в параметрах или протоколе лечения [240]. Результаты свидетельствуют о том, что низкоинтенсивная ударно-волновая терапия может статистически значимо улучшать показатели шкалы МИЭФ и ригидности эрекции у больных с ЭД легкой степени [241]. Кроме того, она может восстанавливать эректильную функцию даже у пациентов с ЭД тяжелой степени, а также при полной [238, 242] или частичной неэффективности ингибиторов ФДЭ-5 [241]. Тем не менее необходимо получить убедительные результаты рандомизированных исследований с длительным периодом наблюдения по использованию низкоинтенсивной ударно-волновой терапии (включая протоколы лечения, количество импульсов на пациента) при ЭД [243]. К настоящему времени нельзя дать четких рекомендаций [240, 241].

3.1.4.2.2. Терапия второй линии

При неэффективности пероральных препаратов рекомендуется проводить интракавернозные инъекции. Они имеют высокую эффективность (85%) [232, 244]. Интракавернозное введение вазоактивных препаратов было первым методом лечения ЭД, впервые использовано более 20 лет назад [211, 245].

3.1.4.2.2.1. Интракавернозные инъекции

3.1.4.2.2.1.1. Алпростадил

Алпростадил (Каверджект, Эдекс/Виридал) – первый и единственный препарат, одобренный для интракавернозного лечения ЭД [211, 245]. В качестве монотерапии для интракавернозного введения он наиболее эффективен в дозах 5–40 мкг, хотя доза 40 мкг зарегистрирована не во всех странах Европы. Эрекция возникает спустя 5–15 минут и длится в зависимости от принятой дозы препарата. Пациенту потребуется программа обучения для того, чтобы научиться правильно вводить препарат. В случае отсутствия необходимых навыков данной технике можно обучить партнершу пациента. Технику введения препарата упрощает специальная автоматическая ручка, которая закрывает иглу и снимает опасение проколоть половой член. Эффективность интракавернозного введения алпростадила составляет 70% среди общего числа пациентов с ЭД, а также в подгруппах (например, при сахарном диабете или сердечно-сосудистых заболеваниях). Сексуальная активность после инъекции была у 94% пациентов, а показатель удовлетворенности составил 87–93,5% у самих пациентов и 86–90,3% у их партнеров [211, 245]. 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%) [211, 245, 246]. Боль обычно проходит спонтанно при длительном применении. Ее можно купировать применением бикарбоната натрия или местным анестетиком [211, 245, 247]. 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 приеме больших доз. Применение препарата противопоказано при повышенной чувствительности к алпростадилу в анамнезе, риске возникновения приапизма и нарушении свертываемости. Несмотря на хорошую эффективность, интракавернозная фармакотерапия связана с высокой частотой прекращения применения и ограниченной комплаентностью. Показатели отказа от препарата составляют 41–68% [211, 245, 248, 249], большинство пациентов прекращали его применять в первые 2–3 месяца. В сравнительном исследовании при монотерапии алпростадилом показаны наиболее низкие показатели отказа от применения (27,5%) по сравнению с остальными комбинациями препаратов (37,6%), причем после первых месяцев терапии частота применения препарата снижалась на 10% в год. Причины прекращения включали желание пациента постоянно применять терапию одного вида (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 обучения в кабинете врача, а также тщательное последующее наблюдение играют важную роль в оценке отказа от интракавернозных инъекций [250].

3.1.4.2.2.1.2. Комбинированная терапия

Комбинированная терапия позволяет пациенту воспользоваться преимуществами разных механизмов действия препаратов, а также уменьшить побочные эффекты за счет снижения дозы каждого препарата.

- Папаверин (20–80 мкг) стал первым препаратом, используемым для интракавернозных инъекций. В настоящее время используется только в комбинированной терапии из-за высокой частоты побочных эффектов при монотерапии. Папаверин не зарегистрирован для лечения ЭД.
- Фентоламин используется в комбинированной терапии для усиления эффективности. При монотерапии его эффективность при лечении ЭД низкая.
- В литературе ограничены данные в поддержку использования других препаратов, таких как вазоактивный интестинальный пептид, донаторы NO (линзидомин), форсколин, активаторы калиевых каналов, моксисилит или пептид, связанный с геном кальцитонина, обычно сочетаемые с основными препаратами [251, 252]. Большинство комбинаций не стандартизированы, и во многих странах мира эти препараты имеют ограниченную доступность.
- 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) плюс алпростадил (10–20 мкг) широко используются с хорошими показателями эффективности, хотя они не являются лицензированными препаратами для лечения ЭД [253, 254]. Тройное сочетание папаверина, фентоламина и алпростадила дает наиболее высокие показатели эффективности, достигающие 92%. Эта комбинация имеет схожие побочные эффекты, как и монотерапия алпростадилом, но благодаря низким дозам последнего отмечается более низкая частота болей в половом члене. Однако по сравнению с использованием папаверина чаще развивается фиброз (5–10%) (в зависимости от объема общей дозы).
- Вазоактивный интестинальный пептид (25 мкг) + фентоламина мезилат (1–2 мг) (Invicorp, в настоящее время зарегистрирован в Скандинавии) представляют собой комбинацию двух активных компонентов с взаимодополняющим механизмом действия. В клинических исследованиях показано, что эта комбинация является эффективной 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 имеет очень низкую частоту боли в половом члене и практически нулевой риск развития приапизма [255].

Несмотря на высокую эффективность, у 5–10% пациентов комбинации интракавернозных инъекций неэффективны. Комбинация силденафила с интракавернозной инъекцией тройной схемы может быть эффективной не менее чем у 31% пациентов, у которых нет ответа при применении только тройной схемы [256]. Тем не менее комбинированная терапия вызывает побочные эффекты у 33% пациентов, в том числе головокружение у 20% больных. Эту стратегию следует применять только у тщательно отобранной группы пациентов, прежде чем переходить к имплантации пенильных протезов (УД: 4).

3.1.4.2.3. Терапия третьей линии (имплантация пенильных протезов)

При неэффективности фармакотерапии или в случае предпочтения пациентом решения проблемы на длительный срок показана хирургическая имплантация пенильных протезов [257]. Существует два типа протезов: гибкие (полужесткие, механические, мягкие гибкие) и надувные (двух- или трехкомпонентные) [67, 139, 258–260]. Большинство пациентов предпочитают трехкомпонентные протезы в силу достижения более «естественной» эрекции. Трехкомпонентные надувные протезы обеспечивают наилучшую ригидность и расслабленное состояние, поскольку позволяют наполнить все части кавернозных тел. Тем не менее двухкомпонентные надувные протезы могут быть надежным вариантом у пациентов, не желающих высокого риска осложнений, связанных с установкой резервуара. Полужесткий протез позволяет получить ригидный половой член, который можно вручную расположить в эрегированном состоянии или состоянии покоя, и он имеет простую технику имплантации и использования для пациентов [67, 139, 258, 259]. Недостатки включают отсутствие естественной эрекции, заметность, уменьшение длины и ширины полового члена [259, 261].

Существует два основных доступа для имплантации пенильных протезов: пено-скротальный и инфрапубикальный [258, 259, 261, 262]. Пено-скротальный доступ обеспечивает хорошую визуализацию, позволяет при необходимости подойти к проксимальной части ножек полового члена, избегая повреждения дорзальных нервов, с возможностью установки помпы под контролем зрения. Тем не менее при этом доступе резервуар устанавливается в позадилонное пространс-

тво вслепую, что может быть затруднительным у больных, у которых в анамнезе были объемные операции на органах малого таза (преимущественно радикальная цистэктомия). Инфрапубикальный доступ дает преимущество установки резервуара под контролем зрения, однако имплантация помпы может быть затруднительной, с более высоким риском повреждения дорзальных нервов. Повторные операции дают менее удовлетворительные результаты и технически более сложные. Вне зависимости от показаний имплантация пенильных протезов дает одни из наиболее высоких показателей удовлетворенности (92–100% пациентов и 91–95% партнерш) среди всех методов лечения ЭД при правильном консультировании [67, 139, 258, 263–270]. У пациентов с благоприятным прогнозом после РПЭ комбинированная операция с имплантацией пенильных протезов и мужского слинга или искусственного мочевого сфинктера обладает доказанной эффективностью с хорошими отдаленными результатами и позволяет решить обе проблемы [67, 139, 271–273]. Структурированное психосексуальное консультирование у пациентов и их партнеров после имплантации протезов полового члена позволяет улучшить сексуальную активность и функцию [274].

3.1.4.2.3.1. Осложнения

При имплантации протеза полового члена осложнения бывают двух видов: механические нарушения и инфекция. В результате технических модификаций наиболее часто используемых трехкомпонентных протезов (AMS 700CX/CXM и Coloplast Alpha I) механические повреждения протезов в течение 5 лет встречаются в 5% случаев [139, 275, 276]. Аккуратная хирургическая техника и адекватная антибиотикопрофилактика против грамположительных и грамотрицательных бактерий позволяют снизить риск развития инфекции при первичной имплантации до 2–3% у больных группы низкого риска в клиниках с большим потоком пациентов [277–279]. В дальнейшем показатели развития инфекции могут снизиться еще на 1–2% благодаря установке протезов, содержащих антибиотики (AMS Inhibizone), или протезов с гидрофильным покрытием (Coloplast Titan) [139, 277, 280–283]. В настоящее время накапливаются данные о снижении риска инфицирования пенильных протезов в течение последних десятилетий за счет улучшения самих протезов и накопления опыта [284]. Группа более высокого риска включает пациентов, которым проводят повторные операции, больных с нарушением иммунитета (иммуносупрессией, сахарным диабетом, повреждением спинного мозга) или с фиброзом кавернозных тел [17, 139, 258, 279, 285, 286]. При инфекции необходимо удалить протезы и провести антибиотикотерапию. В качестве альтернативы описано удаление протезов с одновременной имплантацией новых протезов после обильного промывания лекарственными растворами с эффективностью > 80% [278, 279, 285, 287]. В большинстве случаев ревизию проводят при механических нарушениях или сочетании эрозии и инфекции [282, 288]. У 93% больных после ревизии достигаются хорошие функциональные результаты [277–279, 289, 290].

3.1.4.2.3.2. Выводы по терапии третьей линии

Имплантация пенильных протезов остается привлекательным методом лечения для пациентов, у которых неэффективны более консервативные методы. Получено достаточно данных, чтобы можно было рекомендовать этот подход при неэффективности менее инвазивных методов из-за его высокой эффективности, безопасности и показателей удовлетворенности [291].

Таблица 7. Пенильные протезы, доступные на рынке

Полужесткие протезы	**Надувные протезы**	
	Двухкомпонентные	Трехкомпонентные
Spectra [AMS]	Ambicor [AMS]	Titan OTR (One Touch Release, дефляция одним нажатием) [Coloplast]
Genesis [Mentor]		Titan OTR NB (Narrow base, с узким основанием) [Coloplast] Titan Zero Degree
Tube [Promedon]		AMS 700 CX [Boston Scientific]
ZSI 100 [Zephyr]		AMS 700 LGX [Boston Scientific]
Virilis II [Subrini]		AMS 700 CXR [Boston Scientific]
		ZSI 475 [Zephyr]

3.1.4.3. Клинические рекомендации по лечению эректильной дисфункции

Рекомендация	**СР**
Перед лечением ЭД или одновременно с ним необходимо модифицировать образ жизни и факторы риска	Сильная
После РПЭ необходимо как можно раньше начать терапию, направленную на улучшение эрекции	Сильная
Если выявлена причина ЭД, поддающаяся лечению, необходимо корректировать ее в первую очередь	Слабая
Ингибиторы ФДЭ-5 – терапия первой линии	Сильная
Необходимо исключать неадекватное/неправильное назначение лечения и плохую информированность пациентов, поскольку они остаются основными причинами неэффективности ингибиторов ФДЭ-5	Слабая
Вакуумные устройства являются терапией первой линии у хорошо обученных пациентов старшего возраста, совершающих половые акты редко и страдающих сопутствующими заболеваниями, при которых требуется применять неинвазивные и нелекарственные методы лечения ЭД	Слабая
Низкоинтенсивная ударно-волновая терапия показана при ЭД легкой степени или при неэффективности ингибиторов ФДЭ-5	Слабая
Топический/интрауретральный алпростадил является альтернативой интракавернозным инъекциям для пациентов, которые предпочитают менее инвазивное лечение	Слабая
Интракавернозные инъекции – терапия второй линии	Сильная
Имплантация пенильных протезов – терапия третьей линии	Сильная

3.1.4.4. 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 и во всех ситуациях, что подробно описано в предыдущем разделе.

3.2. Преждевременная эякуляция

3.2.1. Эпидемиология, этиология, патогенез

Хотя ПЭ является очень распространенным нарушением мужской сексуальной функции, ее механизм изучен слабо. Нередко пациенты не желают обсуждать симптомы, а многие специалисты не знают эффективных мер терапии. В результате может быть установлен неверный диагноз и назначено неправильное лечение [2].

3.2.1.1. Эпидемиология преждевременной эякуляции

Основная трудность при оценке распространенности ПЭ – отсутствие точного (валидированного) определения на момент проведения исследований [292]. Наиболее высокая распространенность, составляющая 31% (у мужчин 18–59 лет), выявлена в исследовании NHSLS в США [293]. Распространенность в возрастных группах 18–29, 30–39, 40–49, 50–59 лет составляет соответственно 30, 32, 28 и 55%. Однако 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 применением дихотомической шкалы (да/нет) в составе единственного вопроса относительно того, не происходят ли у обследуемого эякуляции слишком рано. Этим фактом можно объяснить, что по результатам европейских исследований распространенность была значительно более низкой [294]. Согласно 4 подтипам ПЭ, предложенным Waldinger и соавт. [295], распространенность ПЭ составила 2,3% для первичной, 3,9% – вторичной, 8,5% – естественно изменяющейся и 5,1% – нарушения эякуляторной функции в форме ПЭ [296]. Распространенность вторичной и первичной ПЭ в общей популяции около 5% соответствует эпидемиологическим данным, согласно которым примерно у 5% мужчин латентное время интравагинальной эякуляции (ЛВИЭ) составляет менее 2 минут [297].

3.2.1.2. Патофизиология и факторы риска

Этиология ПЭ неизвестна. В литературе опубликовано недостаточно данных, подтверждающих предположения о психологических и физиологических причинах, включая беспокойство, повышенную чувствительность полового члена и дисфункцию рецептора 5-HT [298]. Кроме того, патофизиология ПЭ в большой степени не изучена. В отличие от ЭД здесь отсутствуют ухудшения физиологических условий, ведущие к выбросу эякулята из наружного отверстия уретры. У значительного числа мужчин, страдающих ЭД, также происходит и ПЭ [299, 300]. Высокий уровень беспокойства, связанного с ЭД, может усилить ПЭ, что приводит к риску ошибочного установления диагноза ПЭ вместо лежащей в основе ЭД. Согласно NHLS распространенность ПЭ не зависит от возраста [293, 294] в отличие от ЭД, частота которой увеличивается с возрастом. ПЭ не связана с семейным статусом и уровнем дохода [293]. Однако ПЭ более распространена среди мужчин с темной кожей и мужчин, имеющих латиноамериканских и мусульманских предков [301, 302], и может встречаться чаще у мужчин с низким уровнем образования [293, 300]. Другие факторы риска могут включать генетическую предрасположенность [303], слабое здоровье и ожирение [293], воспаление предстательной железы [304–306], нарушения функции щитовидной железы [307], сахарный диабет [308, 309], отсутствие физической активности [310], эмоциональные переживания и стресс [293, 311, 312], а также травмирующие переживания, связанные с прошлой сексуальной жизнью [293, 300]. Согласно данным единственного доступного исследования относительно тактик изменения/предупреждения риска [313], успешное устранение причины у пациентов с хроническим простатитом и ПЭ привело к значительному улучшению показателя ЛВИЭ и контролю эякуляции по сравнению с пациентами, не получавшими лечения [314].

3.2.1.3. Влияние преждевременной эякуляции на качество жизни

Мужчины, страдающие ПЭ, испытывают более низкую удовлетворенность сексуальными отношениями, при половом контакте, напряжение во время полового акта и реже вступают в сексуальные отношения [315, 316]. Негативное влияние ПЭ распространяется не только на сексуальную дисфункцию. ПЭ приводит к снижению у мужчины уверенности в себе, ухудшению отношений с партнершей и может вызвать подавленность, беспокойство, растерянность и депрессию [315, 317]. При ПЭ не возникает нарушения влечения и интереса к сексуальным отношениям [318]. Удовлетворенность партнерши сексуальными отношениями уменьшается по мере возрастания степени заболевания [319]. Несмотря на серьезные последствия для психоэмоционального состояния и качества жизни, слишком мало мужчин с ПЭ обращаются за помощью. В исследовании GSSAB 78% мужчин, сообщивших о сексуальной дисфункции, не обращались за профессиональной медицинской помощью или рекомендациями в отношении сексуальных нарушений [300]. При этом важно отметить, что намного чаще мужчины обращаются за помощью по поводу ЭД, чем в связи с ПЭ [300]. В исследовании PEPA только 9% мужчин, сообщивших о ПЭ, консультировались по этому поводу с врачом [294]. Основная причина, почему не обсуждалась ПЭ со специалистом, – это неловкость и убежденность пациента в том, что для данного нарушения нет лечения. Специалисты часто испытывают неудобство при обсуждении сексуальных проблем пациента, как правило, из-за смущения и недостатка знаний или клинического опыта в лечении ПЭ [320, 321]. Специалист должен обнадежить пациента, чтобы он рассказал о ПЭ.

3.2.2. Классификация

Ранее существовало два официальных определения ПЭ, причем ни одно из них не было общепринятым.

В Диагностико-статистическом руководстве по психическим расстройствам (4-я исправленная версия – DSM-IV-TR) дается такое определение ПЭ: «постоянная или повторяющаяся эякуляция с минимальной сексуальной стимуляцией до, во время или через короткий промежуток времени после вагинального проникновения либо ранее желаемого момента. Специалист должен принять во внимание факторы, влияющие на продолжительность фазы возбуждения, такие как возраст, новый сексуальный партнер или обстановка, частота сексуальных контактов за последнее время» [322]. Это определение DSM недавно было пересмотрено в 5-й версии руководства [323].

Международное общество сексуальной медицины (ISSM) приняло полностью новое определение ПЭ, являющееся первым научно обоснованным [324]. Преждевременная эякуляция – это 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 и/или уход от сексуальных отношений.

Недавно было рассмотрено еще два синдрома ПЭ [325]:

- «естественно изменяющаяся ПЭ», которая характеризуется непостоянными и нерегулярными преждевременными эякуляциями, представляющая собой естественные изменения при сексуальном контакте;
- «нарушение эякуляторной функции в форме преждевременной эякуляции» характеризуется субъективным восприятием постоянной или непостоянной быстрой эякуляции во время сексуального контакта, тогда как время до эякуляции находится в пределах нормы или может быть даже больше. Такое состояние не следует рассматривать как симптом или проявление какого-либо заболевания.

Добавление этих новых типов классификации может облегчить стратификацию пациентов, а также диагностику и лечение, хотя их точную роль еще предстоит оценить [326].

3.2.3. Диагностика преждевременной эякуляции

Диагностика ПЭ основана на медицинском и сексуальном анамнезе пациента [327, 328]. В анамнезе должно быть указано, является ПЭ первичной или приобретенной и относится к ситуационной (из-за специфических обстоятельств, связанных с партнером) или постоянной. Особое внимание следует уделить продолжительности эякуляции, степени сексуальной стимуляции, влиянию ее на сексуальную активность и качество жизни и применению наркотиков или наркотической зависимости. 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 [299, 329]. Более того, некоторые пациенты не знают, что потеря эрекции после эякуляции естественна, и могут ошибочно жаловаться на ЭД, хотя действительным нарушением является ПЭ [330]. Есть несколько совпадающих определений ПЭ с 4 общими факторами (табл. 7), что позволяет установить многомерный диагноз [331].

Таблица 7. Общие факторы риска в разных определениях ЭД

• Время до эякуляции по показателю ВИЗС
• Ощутимый контроль над эякуляцией
• Дистресс
• Трудности в отношениях с партнером, вызванные ЭД

3.2.3.1. Время интравагинальной задержки семяизвержения

Использование только показателя ЛВИЭ недостаточно для выявления ПЭ, потому что он заметно совпадает у мужчин с ПЭ и с отсутствием таковой [332, 333]. Более того, показатель ЛВИЭ непосредственно связан с ощутимым контролем над эякуляцией, однако он не позволяет оценить наличие стресса и удовлетворенность половым актом [334]. Ощутимый контроль над эякуляцией напрямую существенно влияет на беспокойство пациента, связанное со временем наступления семяизвержения, и на удовлетворенность половым актом (каждый показатель имеет непосредственное влияние на сложности в отношениях, связанные с эякуляцией). В повседневной клинической практике достаточно показателя ЛВИЭ, измеренного самим пациентом [335]. Самостоятельно измеренные показатели ЛВИЭ взаимозаменяемы и правильно указывают на наличие ПЭ с 80% чувствительностью и 80% специфичностью [336]. Специфичность можно улучшить до 96%, объединив показатель ЛВИЭ и один исход, описанный пациентом (ИОП) по контролю над эякуляцией и удовлетворенности половым актом (при колебании от 0 – очень слабого – до 4 – очень хорошего), а также показателя личной подавленности и трудностей в отношениях (от 0 – отсутствие – до 4 – чрезмерные). При этом самостоятельно измеренный показатель ЛВИЭ может быть завышен примерно на одну минуту, поэтому, если пациент обращается с первичной ПЭ, необходимо измерять ЛВИЭ с помощью секундомера [337]. Тем не менее для клинических исследований необходимо измерять показатель ЛВИЭ секундомером. Хотя ЛВИЭ – это объективный показатель для оценки ПЭ, в недавно проведенном исследовании выявлено, что удовлетворенность половым актом и беспокойство пациента сильнее коррелируют с чувством контроля над эякуляцией, чем с самостоятельно измеренным временем до семяизвержения [338].

3.2.3.2. Анкеты для оценки преждевременной эякуляции

Необходимость оценивать ПЭ объективно привела к созданию ряда анкет, основанных на использовании ИОП [331]. Возможность различить ПЭ и ее отсутствие дают только два вопросника:

- Диагностический опросник по преждевременной эякуляции (Premature Ejaculation Diagnostic Tool – PEDT) – вопросник, состоящий из 5 вопросов, выделенных в фокус-группах и интервью в США, Германии и Испании. Они позволяют оценить степень контроля, частоту, минимальный уровень стимуляции, дистресс, трудности в межличностных отношениях [339, 340]. 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) – вопросник из 7 вопросов, разработанный в Саудовской Аравии, для оценки сексуального желания, степени ригидности эрекции для эффективного полового акта, времени до эякуляции, степени контроля, степени удовлетворенности пациента и партнерши, уровня тревожности или депрессии [341]. 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).

Чаще всего в клинической практике применяется опросник PEDT. При этом отмечается низкая корреляция между диагнозом, установленным по данным PEDT, и состоянием, описываемым пациентом. В недавно проведенном исследовании ПЭ описывали всего 40% мужчин с ПЭ, диагностированной по шкале PEDT, и 19% пациентов с «возможным наличием ПЭ» [342]. Эти инструменты стали значимым этапом в процессе упрощения методологии исследований лекарственной терапии ПЭ [343], хотя необходимо их дальнейшее валидирование среди жителей других регионов. Кроме того, для описания ПЭ и определения эффективности лечения используют другие вопросники, в том числе Профиль преждевременной эякуляции (Premature Ejaculation Profile – PEP) [333], Индекс преждевременной эякуляции (Index of Premature Ejaculation – IPE) [344], Вопросник для оценки сексуального здоровья мужчин в отношении эякуляторной дисфункции (Male Sexual Health Questionnaire Ejaculatory Dysfunction – MSHQ-EjD) [345]. В настоящее время применять их в повседневной клинической практике необязательно.

3.2.3.3. Физикальное исследование и методы диагностики

Физикальное исследование – это часть базовой оценки ПЭ. Она включает краткую оценку сосудистой, эндокринной и нервной систем, чтобы выявить заболевания, связанные с ПЭ или другими сексуальными дисфункциями, такими как эндокринопатии, болезнь Пейрони, уретрит или простатит. Лабораторные или физиологические исследования проводятся при наличии специфических данных анамнеза или физикального обследования, причем их выполнение необязательно [327].

3.2.3.4. Клинические рекомендации по диагностике преждевременной эякуляции

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

3.2.4. Лечение

У многих мужчин ПЭ не создает серьезных проблем. В таких случаях лечение можно ограничить психосексуальным консультированием. Перед началом лечения необходимо подробно обсудить ожидания пациента. Кроме того, перед лечением ПЭ важно вначале проводить терапию ЭД и хронического простатита при их наличии. Различные поведенческие техники дают преимущество в лечении ПЭ и показаны пациентам, плохо воспринимающим медикаментозное лечение. При первичной ПЭ поведенческие техники в качестве терапии первой линии не рекомендуются. Они требуют длительного времени, поддержки партнера и могут быть сложными в исполнении. Кроме того, неизвестны отдаленные результаты поведенческих техник. Фармакотерапия считается основой лечения первичной ПЭ. Дапоксетин – это единственный препарат, применяемый «по требованию», который зарегистрирован для лечения ПЭ во многих странах, кроме США. Все другие препараты используются по безрецептурным показаниям. Кроме того, в лечении ПЭ эффективны антидепрессанты, включая селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и кломипрамин, трициклический антидепрессант, а также применение «по требованию» местных анестетиков. Отдаленные результаты медикаментозного лечения неизвестны. Проведен научно обоснованный анализ всех используемых в настоящее время методов лечения. На рис. 4 представлены уровень доказательности и степень рекомендаций, а также алгоритм лечения

3.2.4.1. Психологические/поведенческие стратегии

Поведенческая терапия основана, как правило, на методе «стоп – старт», разработанном Semans [346], а также его измененном варианте – методе «сдавливания», предложенном Masters и Johnson [347].

- Метод «стоп – старт» заключается в стимуляции полового члена партнершей до момента, близкого к эякуляции. В этот момент пациент просит партнершу остановить стимуляцию, ждет, пока позыв к эякуляции пройдет, и стимуляция возобновляется.
- Метод «сдавливания» похож на вышеописанный метод, но партнер сдавливает рукой головку члена прямо перед эякуляцией, пока позыв к эякуляции не пройдет.

Обе эти процедуры проводятся, как правило, по циклу с тремя паузами, затем допускается оргазм. Поведенческая терапия основана на предположении, что ПЭ происходит потому, что мужчина не может ощутить чувство нарастающего возбуждения и принимает эякуляцию как неизбежный факт. Повторная тренировка позволяет ослабить связь между стимуляцией и ответом за счет постепенного перехода к более интенсивному и длительному воздействию, с поддержанием интенсивности и длительности стимуляции чуть ниже порога, вызывающего эякуляцию. Есть несколько вариантов этих техник, что затрудняет сравнение.

Мастурбацию перед планируемым половым актом используют многие молодые мужчины. После мастурбации половой член теряет чувствительность, в результате по окончании рефрактерного периода эякуляцию можно отсрочить на больший период времени. Используя разные методы, мужчина учится распознавать знаки нарастающего сексуального возбуждения и контролировать этот уровень возбуждения, сохраняя его ниже уровня эякуляторного рефлекса. Эффективность сходна с методом «старт – стоп» [348].

При лечении следует учитывать психологические факторы, которые могут быть связаны с ПЭ. Эти факторы, если присутствуют, обычно связаны с беспокойством, но также могут включать проблемы в отношениях [316]. Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что поведенческая терапия наряду с функциональным сексологическим лечением позволяет повысить длительность и удовлетворенность от полового акта [349, 350].

При краткосрочном наблюдении эффективность составляет 50–60% [349, 350], и в небольшом числе работ показана эффективность поведенческих методик в увеличении показателя ЛВИЭ [351]. По данным рандомизированного двойного слепого исследования с переходом между группами, медикаментозное лечение (кломипрамином, сертралином, пароксетином и силденафилом) приводит к значительно большему увеличению показателя ЛВИЭ, чем поведенческая терапия [352]. Более того, клинический опыт свидетельствует о том, что улучшения, достигнутые применением этих методов, как правило, непродолжительны [353, 354]. По данным проспективного рандомизированного исследования, поведенческая терапия наиболее эффективна при использовании в качестве дополнения к лекарственной терапии. Комбинация дапоксетина и поведенческой терапии превосходит по эффективности монотерапию дапоксетином при пожизненной ПЭ [355]. В качестве конечных точек следует использовать валидированные методы оценки. Для подтверждения этих данных требуется более длительный период наблюдения.

3.2.4.2. Фармакотерапия

3.2.4.2.1. Дапоксетин

Дапоксетина гидрохлорид – это СИОЗС короткого действия, с фармакокинетическим профилем, удобным для лечения ПЭ «по требованию». Он быстро достигает максимальной концентрации в кро-

ви (1,3 часа) и обладает коротким периодом полувыведения (клиренс через 24 часа 95%) [304]. К настоящему времени в исследованиях по дапоксетину участвовал 6081 пациент [357]. Он 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 [358, 359]. В рандомизированных контролируемых исследованиях дапоксетин в дозе 30 и 60 мг, принимаемый за 1–2 часа до полового акта, позволял с первой дозы увеличить показатель ЛВИЭ и контроль эякуляции, уменьшить стресс и повысить удовлетворенность половым актом. Эффективность дапоксетина у пациентов с первичной и вторичной ПЭ не отличается [359–361]. Побочные эффекты были дозозависимыми и включали 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 [335]. У больных не отмечалось увеличения риска суицидальных мыслей или попыток к суициду, также при резком отказе от приема препарата не был выражен синдром отмены [362]. Кроме того, безопасность дапоксетина при лечении ПЭ выше, чем у других антидепрессантов [363].

Что касается комбинации ингибиторов ФДЭ-5 и дапоксетина, она может повышать риск продромальных симптомов, с возможным прогрессированием до синкопа, по сравнению с монотерапией каждым из препаратов. В целом дапоксетин при одновременном применении с ингибиторами ФДЭ-5 хорошо переносится, и его профиль безопасности аналогичен результатам исследований III фазы по монотерапии [364]. В этих исследованиях отмечалась низкая частота вазовагального синкопа. Согласно краткому описанию характеристик препарата, перед назначением дапоксетина необходимо измерить ортостатические показатели (артериальное давление и пульс). В постмаркетинговом обсервационном исследовании не наблюдалось случаев синкопа, при исключении больных с риском ортостатических реакций на основании данных анамнеза и ортостатической пробы [365].

Механизм действия СИОЗС короткого действия при ПЭ по-прежнему неизвестен. Дапоксетин по своему действию напоминает антидепрессанты СИОЗС в следующем: препарат специфически связывает транспортеры обратного захвата 5-HT на субнаномолярном уровне, с незначительной аффинностью к рецепторам к 5-HT и слабым антагонизмом к 1A-адренорецепторам, допаминовым рецепторам D1 и рецепторам 5-HT2B. Быстрое всасывание дапоксетина может привести к резкому повышению внеклеточной концентрации 5-HT после приема, достаточному для преодоления компенсаторных механизмов ауторегуляции. Отличается ли механизм действия СИОЗС короткого действия от действия других, классических СИОЗС? Либо такие препараты не вызывают активации ауторецепторов и компенсации, наблюдаемой при длительном приеме СИОЗС, либо эти эффекты возникают, но они просто не могут предотвратить влияние СИОЗС короткого действия [366].

3.2.4.2.2. Нерецептурное применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и кломипрамина

Эякуляция опосредована спинальным нервным центром, обеспечивающим эякуляцию [367, 368], под стимулирующим или ингибирующим влиянием из головного мозга и периферических центров [259]. Также в регуляции эякуляторной функции 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 [366].

СИОЗС применяются для лечения эмоциональных расстройств, но также могут задерживать эякуляцию, и поэтому их широко применяют при ПЭ в качестве безрецептурных препаратов. Как и при депрессии, для достижения при ПЭ препараты группы СИОЗС следует назначать в течение 1–2 недель [366]. Продолжительный прием СИОЗС вызывает длительное повышение концентрации серотонина в синаптической щели, тем самым десенсибилизируя 5-HT1A- и 5-HT1B-рецепторы [369]. В 1973 г. впервые описано влияние на ПЭ кломипрамина, наиболее широко используемого серотонинергического трициклического антидепрессанта [370]. СИОЗС совершили революцию в лечении ПЭ, но с момента первой публикации о пароксетине в 1970 г. также изменили и представления о ПЭ [371]. До появления дапоксетина ежедневный прием СИОЗС считался методом выбора при ПЭ. Широко применяемые СИОЗС включают циталопрам, флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, сертралин; все эти препараты обладают схожим фармакологическим механизмом действия.

В ряде систематических обзоров и метаанализах всех исследований по лекарственной терапии выявлено, что, несмотря на методологические ограничения большинства исследований, в ряде тщательно спланированных плацебоконтролируемых двойных слепых исследований показана эффективность ежедневного приема СИОЗС при ПЭ [372, 373]. Однако, несмотря на статистически значимое повышение ЛВИЭ, в литературе отсутствуют данные по ИОП у пациентов с ПЭ, которые

ежедневно принимают СИОЗС. На основании этого метаанализа считается, что СИОЗС повышают геометрическое среднее показателя ЛВИЭ в 2,6–13,2 раза. Пароксетин более эффективен, чем флуоксетин, кломипрамин и сертралин. Сертралин оказался эффективнее флуоксетина, в то время как эффективность кломипрамина статистически значимо не отличалась от таковой у флуоксетина и сертралина. Пароксетин изучали в дозах 20–40 мг, сертралин – 25–200 мг, флуоксетин – 10–60 мг, кломипрамин – 25–50 мг; не выявлено статистически значимой связи между дозой и ответом на различные препараты. Получены немногочисленные данные, что циталопрам менее эффективен, чем другие СИОЗС, в то время как флувоксамин может быть неэффективным [374, 375].

Задержка эякуляции может начинаться через несколько дней после приема препарата, но более выраженной становится 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 назначении) [370]. 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 [326, 358]. 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 [335].

В одном контролируемом исследовании показана эффективность кломипрамина (но не пароксетина) «по требованию» за 3–5 часов до полового акта, хотя улучшение показателя ЛВИЭ было ниже, чем при ежедневном приеме этого же препарата [376]. Однако прием «по требованию» можно сочетать с первоначальным ежедневным приемом или одновременным ежедневным приемом низких доз препарата для снижения риска развития нежелательных явлений [377, 378]. В некоторых странах законодательные органы запрещают назначать препарат по показаниям, которые не зарегистрированы/одобрены и безрецептурное назначение препаратов может быть затруднительным.

3.2.4.2.3. Местные анестетики

Применение местных анестетиков для отсрочки эякуляции – наиболее длительно используемый метод медикаментозного лечения ПЭ [379]. В ряде исследований [380, 381] подтверждено предположение о том, что десенсибилизирующие препараты местного применения снижают чувствительность головки полового члена и таким образом увеличивают время до эякуляции, не ухудшая при этом ощущения во время эякуляции. В недавно проведенном метаанализе показана эффективность и безопасность этих препаратов для лечения ПЭ [382].

3.2.4.2.3.1. Крем с лидокаином и прилокаином

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании крем с лидокаином и прилокаином позволил увеличить показатель ЛВИЭ от 1 минуты (в группе плацебо) до 6,7 минуты в группе лечения [383]. В другом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании применения крема с лидокаином и прилокаином показатель ЛВИЭ, измеряемый секундомером, статистически значимо увеличился с 1,49 до 8,45 минуты, в то время в группе плацебо различий не было обнаружено (с 1,67 до 1,95 минуты) [384].

Помимо этого, презерватив можно снять прямо перед половым актом и промыть половой член для удаления активного компонента. Хотя не описано значительных побочных эффектов, местные анестетики противопоказаны при наличии аллергии на компоненты препарата у пациентов или их партнерш.

Экспериментальную форму дозирования в виде спрея, включающую 7,5 мг лидокаина и 2,5 мг прилокаина (TEMPE) (Topical Eutetic Mixture for Premature Ejaculation – эвтектическая смесь для местного применения при преждевременной эякуляции), оценивали в двойном слепом исследовании, включавшем 539 мужчин. Спрей применяли за 5 минут до полового акта. Геометрическое время ЛВИЭ в течение 3 месяцев увеличилось с 0,58 до 3,17 минуты, а время до эякуляции – в 3,3 раза по сравнению с группой плацебо ($p < 0,001$) [385].

3.2.4.2.4. Трамадол

Трамадол – анальгетик центрального действия, который сочетает активацию опиоидных рецепторов и ингибирование обратного захвата серотонина и норадреналина. Трамадол хорошо всасывается при пероральном приеме, с периодом полувыведения 5–7 часов. С целью обезболива-

ния трамадол применяют в дозе 50–100 мг 3 или 4 раза в сутки. Побочные эффекты описаны при анальгетических дозах (до 400 мг в сутки) и включают запоры, седацию и сухость во рту. Трамадол обладает легкой активностью в отношении опиатных рецепторов, но также проявляет антагонизм к транспортерам норадреналина и 5-НТ [386]. Этот механизм действия отличает трамадол от других опиатов, включая морфин. Тем не менее в мае 2009 г. Федеральная служба США по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) выпустила предупредительное письмо о возможном развитии привыкания к препарату и затруднений в дыхании [387].

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 [388]. Ранее в исследовании биоэквивалентности показана схожая 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. Переносимость препарата в течение 12 недель была приемлемой. В ряде других исследований также описано, что эффективность и побочные эффекты трамадола зависят от дозы и превосходят показатели для плацебо [389]. Более того, эффективность и безопасность трамадола подтверждены в систематических обзорах и метаанализах [390, 391].

В целом показано, что трамадол обладает умеренным положительным эффектом со схожей с дапоксетином эффективностью. С учетом данных о нейрофармакологии эякуляции и механизме действия трамадола, удлинение времени до эякуляции можно объяснить комбинированной стимуляцией мю-опиатных рецепторов в ЦНС и повышением доступности 5-НТ в головном мозге. Тем не менее необходимо подтвердить эффективность и переносимость трамадола у большего числа больных с более длительным периодом наблюдения.

3.2.4.2.5. Ингибиторы ФДЭ-5

Только в одном тщательно спланированном рандомизированном плацебоконтролируемом двойном слепом исследовании сравнивали силденафил с плацебо [392]. Хотя не отмечено статистически значимого улучшения показателя ЛВИЭ, при применении силденафила повышались уверенность, ощутимый контроль над эякуляцией и общая удовлетворенность сексуальными отношениями, снижалась тревожность и уменьшался рефрактерный период до повторной эрекции после эякуляции.
В ряде исследований с открытым приемом выявлено, что силденафил в сочетании с СИОЗС эффективнее, чем монотерапия СИОЗС.

- Силденафил в сочетании с пароксетином статистически значимо улучшил показатель ЛВИЭ и удовлетворенность по сравнению с применением только пароксетина [393].
- Силденафил в сочетании с сертралином статистически значимо улучшил показатель ЛВИЭ и удовлетворенность по сравнению с применением только сертралина [394].
- Силденафил в сочетании с пароксетином и психологическим и поведенческим консультированием статистически значимо улучшили показатель ЛВИЭ и удовлетворенность половым актом у пациентов, для которых другие методы терапии оказались неэффективными [395].
- Силденафил в комбинации с дапоксетином (30 мг) улучшает ЛВИЭ, показатели удовлетворенности и шкалы PEDT по сравнению с монотерапией дапоксетином, пароксетином или силденафилом [396].
- Эффективность тадалафила в комбинации с пароксетином в улучшении ЛВИЭ и удовлетворенности половым актом превосходит эффективность этих препаратов в режиме монотерапии [397].
- Наконец, применение силденафила в сочетании с поведенческой терапией статистически значимо улучшило показатель ЛВИЭ и удовлетворенность по сравнению с только поведенческой терапией [398].

Данные об эффективности других ингибиторов ФДЭ-5 при ПЭ (тадалафил и варденафил) ограничены [399, 400]. Однако в недавно проведенных метаанализах показано, что комбинация СИОЗС и ингибиторов ФДЭ-5 более эффективна, чем монотерапия этими препаратами [401–404].

3.2.4.2.6. Другие препараты

В дополнение к вышеперечисленным препаратам продолжаются исследования других вариантов лечения. Учитывая большое количество альфа-1а-адренорецепторов в семенных пузырьках и предстательной железе и роль симпатической нервной системы в физиологии эякуляции, в литературе оценивали эффективность селективных альфа-блокаторов в лечении ПЭ [405]. В недавно проведенном исследовании показано, что стимулирующий препарат модафинил эффективен в удлинении

времени эякуляции и улучшении исходов, описываемых пациентами [406]. Ряд авторов сравнивали эффективность акупунктуры и дапоксетина в лечении ПЭ [407]. Хотя в группе акупунктуры ЛВИЭ статистически значимо увеличилось, она уступала по эффективности дапоксетину.

3.2.5. Резюме по данным литературы по эпидемиологии, этиологии, патофизиологии преждевременной эякуляции

Резюме по данным литературы	**УД**
Фармакотерапия включает дапоксетин «по требованию» (СИОЗС короткого действия, единственный одобренный препарат для лечения ПЭ) или другие нерецептурные антидепрессанты, например ежедневное применение СИОЗС или кломипрамин, которые нельзя применять «по требованию». После прекращения приема всех антидепрессантов возможен рецидив ПЭ	1a

3.2.6. Рекомендации по лечению преждевременной эякуляции

Рекомендации	**СР**
В первую очередь необходимо проводить лечение ЭД, других сексуальных дисфункций и инфекции мочеполовой системы (например, простатита)	Сильная
Фармакотерапия показана в качестве метода первой линии при первичной ПЭ	Сильная
Нерецептурное применение местных анестетиков является приемлемой альтернативой пероральному приему СИОЗС	Сильная
Трамадол в режиме «по требованию» является слабой альтернативой СИОЗС	Сильная
Не используйте ингибиторы ФДЭ-5 в режиме монотерапии или в комбинации с другими препаратами у пациентов с ПЭ, у которых нет ЭД	Сильная
Поведенческая терапия и сексологическая терапия могут играть роль в лечении вторичной ПЭ. Они обладают наибольшей эффективностью при комбинированном применении с лекарственными препаратами	Слабая

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)
  - Дапоксетин для применения «по требованию» (единственный одобренный препарат при ПЭ)
  - Нерецептурные препараты, включая длительное ежедневное применение антидепрессантов (ингибиторов обратного захвата серотонина или кломипрамин) и местные анестетики или пероральный трамадол «по требованию»
- Поведенческая терапия включает метод «стоп – старт», метод сдавливания и концентрацию на чувствах и ощущениях
- Комбинированная терапия

Рис. 4. Лечение ПЭ*

** Адаптировано по Lue et al., 2004 [408].*

3.3. Искривление полового члена

3.3.1. Врожденное искривление полового члена

3.3.1.1. Эпидемиология, этиология, патогенез

Врожденное искривление полового члена встречается редко, в одном исследовании приводится частота менее 1% [409], а результаты другого показывают более высокую распространенность, до 4–10% при отсутствии гипоспадии [410].

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.

3.3.1.2. Диагностика

Для установления диагноза врожденного искривления полового члена обычно достаточно сбора медицинского и сексуального анамнеза. Пациенты обычно 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 только физикальное обследование во время эрекции [411].

3.3.1.3. Лечение

Единственным методом лечения искривления полового члена остается хирургическая коррекция, проводимая после достижения пубертатного возраста. Результаты недавно проведенного опроса свидетельствуют о том, что у мужчин с нескорректированным вентральным искривлением полового члена более выражена неудовлетворенность внешним видом, возникает больше трудностей при половом акте и чаще наблюдается неблагоприятное психическое состояние, что также указывает на необходимость коррекции врожденного искривления полового члена в детском возрасте [412]. Она несет в себе основные принципы лечения болезни Пейрони (подробно описанные в следующем разделе). «Золотым стандартом» лечения считается операция Несбита с иссечением эллипсоидного участка белочной оболочки, хотя описано и применяется множество других методов. В настоящее время широко используется техника пликации, которая позволяет развернуть кавернозные тела [413]. Недавно предложена модификация этой техники; ротация кавернозных тел по Shaeer позволяет скорректировать вентральное врожденное искривление полового члена, с минимальным сужением и укорочением [414]. В большинстве случаев для профилактики потери чувствительности и ишемических изменений головки требуется выделение дорсального сосудисто-нервного пучка [415–417].

3.3.1.4. 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 только физикальное исследование во время эрекции	3
Единственным методом лечения данного заболевания остается хирургическая коррекция, которую можно выполнить после достижения пубертатного возраста в любое время	3

3.3.1.5. Рекомендации по врожденному искривлению полового члена

Рекомендации	**СР**
Используйте операцию Несбита или другие техники пликации для лечения врожденного искривления полового члена у пациентов, которым показано хирургическое вмешательство	Сильная

3.3.2. Болезнь Пейрони

3.3.2.1. Эпидемиология, патофизиология и течение заболевания

3.3.2.1.1. Эпидемиология

Эпидемиологические данные по болезни Пейрони ограничены. Распространенность заболевания, по данным литературы, составляет 0,4–9%, с более высокими показателями у пациентов с ЭД и сахарным диабетом [418–425]. В недавно проведенном хорошо спланированном опросе показано, что распространенность доказанных и возможных причин болезни Пейрони в США составляет 0,7% и 11% соответственно, что свидетельствует о недостаточной диагностике заболевания [426]. Стандартный возраст появления симптомов составляет 55–60 лет.

3.3.2.1.2. Этиология

Этиология болезни Пейрони неизвестна. Наиболее признанной гипотезой считается повреждение белочной оболочки (микрососудистое или травматическое) [427]. Длительный воспалительный ответ приводит к ремоделированию соединительной ткани в плотные фиброзные бляшки [427–429]. Формирование бляшек вызывает искривление, которое при тяжелой степени может препятствовать введению полового члена во влагалище.

3.3.2.1.3. Факторы риска

Наиболее часто встречающиеся сопутствующие заболевания и факторы риска включают сахарный диабет, артериальную гипертензию, нарушение обмена липидов, ишемическую кардиомиопатию, ЭД, курение и злоупотребление алкоголем [421, 425, 430, 431]. У пациентов с болезнью Пейрони выше частота контрактуры Дюпюитрена, с показателями до 9–39% [422, 432–434], а при этом болезнь Пейрони встречается у 4% больных с контрактурой Дюпюитрена [433].

3.3.2.1.4. Патогенез

Болезнь Пейрони имеет две различные фазы течения [435]. Первая включает острую воспалительную фазу, которая может сопровождаться болевым синдромом в расслабленном состоянии или болезненными эрекциями и проявляться мягкими узелками/бляшками и искривлением полового члена. Вторая фаза – фибротическая, с формированием твердых пальпируемых бляшек, которые могут кальцифицироваться, что также приводит к стабилизации заболевания, без последующего усиления искривления. Со временем у 30–50% больных ухудшается степень искривления полового члена, а у 47–67% пациентов она остается стабильной, с частотой спонтанного улучшения всего 3–13% [430, 436, 437]. У 35–45% больных на ранних стадиях отмечается болевой синдром [438]. В 90% случаев болевой синдром проходит, обычно в течение первых 12 месяцев после начала заболевания [436, 437].

Кроме физиологических и функциональных нарушений в половом члене мужчины также испытывают значительный стресс. Данные валидизированных опросников показывают легкую или среднюю степень депрессии, требующую обращения к специалисту, у 48% пациентов с болезнью Пейрони [439].

3.3.2.1.5. 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/кальцифирующая, проявляется формированием твердых пальпируемых бляшек (стабилизация заболевания)	2b
Спонтанное улучшение встречается редко (3–13%), и в большинстве случаев наблюдается прогрессирование (30–50%) или стабилизация заболевания (47–67%). Болевой синдром обычно наблюдается на ранней стадии и в 90% случаев со временем купируется	2a

3.3.2.2. Диагностика

Целью первоначального обследования является получение информации о симптомах заболевания и их длительности (боль при эрекции, пальпируемые узелки, искривление, длина, ригидность и окружность) и состоянии эректильной функции. Обязательно необходимо оценивать наличие стресса, вызванного симптомами, и выявлять возможные факторы риска эректильной дисфункции и болезни Пейрони. Хотя разработаны специфичные для данного заболевания опросники, они не валидированы и не подходят для использования в клинической практике [440]. Также описано использование опросника PDQ для динамической оценки тяжести и прогрессирования психосексуальных расстройств и эффективности лечения как в исследованиях, так и в клинической практике [441].

Особое внимание необходимо уделять активности заболевания, поскольку это влияет на вид консервативного лечения и время хирургического вмешательства. Активная фаза более веро-

ятна у пациентов с небольшой длительностью заболевания, болью во время эрекции или изменением искривления полового члена в последнее время. Отсутствие боли и стабилизация искривления в течение не менее 3 месяцев относятся к широко принятым критериям стабилизации и направления больных на хирургическое лечение, если оно показано [436].

Обследование необходимо начинать с рутинного осмотра органов мочеполовой системы, с последующей оценкой кистей и стоп для выявления возможной контрактуры Дюпюитрена или рубцов Леддерхоза ладонной фасции [437]. Стоит отметить отсутствие корреляции между размером бляшки и степенью искривления [442]. Важно измерять длину во время эрекции, поскольку это напрямую влияет на тактику лечения [443].

Необходимо проводить объективную оценку искривления полового члена во время эрекции. Это можно сделать по домашней фотографии (сделанной больным) при естественной эрекции (предпочтительно), или при вакуум-ассистированной эрекции, или после интракавернозной инъекции вазоактивных препаратов [444]. Эректильную функцию можно оценить с помощью стандартизированных опросников, например МИЭФ, хотя она не валидирована в популяции больных с болезнью Пейрони [87]. ЭД встречается достаточно часто (> 50%), но важно определять время ее появления – до или после развития болезни Пейрони. ЭД связана преимущественно с сосудистыми заболеваниями [430, 442]. Наличие ЭД может влиять на тактику лечения [445].

Измерение размера бляшки при УЗИ неточное и зависит от оператора, поэтому оно не рекомендуется в повседневной клинической практике [446]. УЗИ с допплерографией позволяет оценить сосудистые параметры [445].

3.3.2.2.1. 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. Его нельзя рекомендовать для повседневной клинической практики	3
Для оценки сосудистых параметров, связанных с эректильной дисфункцией, требуется выполнение УЗИ с допплерографией	2a

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
Не используйте опросники по болезни Пейрони в повседневной клинической практике	Слабая
Не используйте УЗИ для определения размера бляшек в повседневной клинической практике	Слабая
УЗИ с допплерографией показано только для диагностики ЭД с целью оценки сосудистых параметров	Слабая

3.3.2.3. Лечение болезни Пейрони

3.3.2.3.1. Консервативное лечение

Консервативное лечение болезни Пейрони прежде всего направлено на больных с ранней стадией заболевания [437, 447]. В этой ситуации предлагается несколько вариантов лечения, включая пероральную терапию, инъекции в бляшку и другие виды топического лечения, которые будут обсуждаться в этом разделе (табл. 8). Кроме того, предлагается ударно-волновая терапия кальцифицированных бляшек и введение клостридиальных коллагеназ при плотных фибротических или кальцифицированных бляшках [435, 448]. Клостридиальные коллагеназы являются единственным препаратом, одобренным FDA для лечения болезни Пейрони. Ни один из препаратов не одобрен Европейской медицинской ассоциацией. Результаты исследований по консервативному лечению болезни Пейрони часто противоречивы, что усложняет задачу дать рекомендации для повседневной клинической практики. Этот факт связан с рядом методологических проблем, включая неконтролируемый характер исследований, ограниченное число больных, короткий период наблюдения и различные оцениваемые критерии [448]. Кроме того, не изучена эффективность консервативного лечения в различных группах больных с ранней (воспалительной) или поздней (фибротической) фазой заболевания.

Таблица 8. Консервативное лечение болезни Пейрони

Пероральная терапия
Витамин Е
Калия парааминобензоат (Потаба)
Тамоксифен
Колхицин
Ацетиловые эфиры карнитина
Пентоксифиллин
Ингибиторы ФДЭ-5
Внутрибляшечная терапия
Стероиды
Верапамил
Клостридиальные коллагеназы
Интерферон
Топическая терапия
Верапамил
Ионтофорез
Ударно-волновая терапия
Гель Н-100
Тракционные устройства

3.3.2.3.1.1. Пероральная терапия

Витамин Е

Большинство урологов часто назначают витамин Е (токоферол, жирорастворимое вещество, действующее как естественный антиоксидант, снижающий число свободных радикалов кислорода, образующихся при энергетическом метаболизме) в одной или двойной дозе 400 МЕ, поскольку он широко доступен, безопасен и имеет низкую стоимость [449]. В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании с переходом между группами не показано статистически значимого влияния на деформацию полового члена или размер бляшки [450]. Кроме того, получены противоречивые данные по отдаленному влиянию приема витамина Е в высоких дозах, которые урологи используют для лечения деформации полового члена [451].

Калия парааминобензоат (Потаба)

Считается, что калия парааминобензоат проявляет антифибротический эффект посредством связывания кислорода в тканях, повышения секреции гликозаминогликанов и усиления активности моноаминоксидаз [452]. В ранних исследованиях описано уменьшение искривления полового члена, размера бляшки и боли во время эрекции [453]. В проспективном двойном слепом контролируемом исследовании, включавшем 49 пациентов с болезнью Пейрони, показано, что Потаба (12 г/сут в течение 12 месяцев) позволяет статистически значимо уменьшить боль при эрекции, но не влияет на степень искривления или размер бляшки [454]. В другом проспективном рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, включавшем 103 больных, Потаба позволила статистически значимо уменьшить размер бляшки, без влияния на степень искривления или боль при эрекции [455]. Однако исходная степень искривления на фоне Потабы оставалась стабильной, свидетельствуя о протективном влиянии на прогрессирование искривления. Нежелательные явления, связанные с лечением, включали тошноту, анорексию, зуд, нервозность, ознобы, холодный пот, оглушение и нарушение концентрации, без серьезных нежелательных явлений [456].

Тамоксифен

Тамоксифен – это нестероидный антагонист эстрогеновых рецепторов. Предполагаемый механизм действия при болезни Пейрони включает модуляцию секреции TGF-1 фибробластами. Предварительные результаты исследований показывают, что тамоксифен (20 мг 2 р/сут в течение 3 месяцев) позволяет уменьшить боль, искривление полового члена и размер бляшек [457]. Однако в плацебоконтролируемом рандомизированном исследовании (включавшем всего 25 больных с поздней стадией заболевания и средней длительностью наблюдения 20 месяцев) у пациентов с болезнью Пейрони с применением такой же схемы лечения не выявлено статистически значимого изменения боли, искривления или размера бляшки [458].

Колхицин

Колхицин – это препарат, часто применяемый для лечения приступов подагры. Его применение при болезни Пейрони основано на противовоспалительном эффекте [459]. Необходимо с осторожностью интерпретировать клинические результаты, поскольку они получены только в неконтролируемых исследованиях. Предварительные результаты лечения 24 пациентов показали снижение боли при эрекции и искривления полового члена в половине случаев на фоне приема колхицина, со снижением размера бляшки и ее исчезновением в 50% случаев (0,6–1,2 мг/сут в течение 3–5 месяцев) [460]. В другом исследовании, включавшем 60 мужчин (колхицин 0,5–1 мг/сут в течение 3–5 месяцев с повышением до 2 мг 2 р/сут), в 95% случаев проходила боль при эрекции, а в 30% – уменьшалась степень искривления [459]. Схожие результаты получены в неконтролируемом ретроспективном исследовании, включавшем 118 больных [461]. Нежелательные явления включали осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея), которые купировались при увеличении дозы препарата [459].

У больных с ранней стадией заболевания комбинация витамина Е и колхицина (600 мг/сут и 1 мг каждые 12 часов соответственно) в течение 6 месяцев позволяет статистически значимо уменьшить размер бляшки и степень искривления, без снижения болевого синдрома по сравнению с ибупрофеном по 400 мг/сут в течение 6 месяцев [462].

Ацетиловые эфиры карнитина

Предполагается, что ацетил-L-карнитин и пропионил-L-карнитин ингибируют фермент ацетил-КоА и оказывают антипролиферативное влияние на эндотелиальные клетки. Это в конечном счете подавляет пролиферацию фибробластов и синтез коллагена, уменьшая выраженность фиброза. В рандомизированном двойном слепом исследовании, включавшем 48 пациентов с ранней стадией болезни Пейрони, сравнивали ацетил-L-карнитин (1 г 2 р/сут) и тамоксифен (20 мг 2 р/сут). Через 3 месяца было показано преимущество ацетил-L-карнитина по уменьшению болевого синдрома и искривления и ингибированию прогрессирования заболевания, без различий в уменьшении размера бляшки (оба препарата статистически значимо уменьшали размер бляшки) [406]. В группе частота побочных эффектов тамоксифена была выше.

Наконец, комбинация инъекций верапамила в бляшку (10 мг в неделю в течение 10 недель) и пропионил-L-карнитина (2 г/сут в течение 3 месяцев) позволяет статистически значимо уменьшить искривление полового члена, размер бляшки и прогрессирование заболевания по сравнению с инъекциями верапамила в комбинации с тамоксифеном (40 мг/сут) в течение 3 месяцев [464].

Пентоксифиллин

Пентоксифиллин – это неспецифический ингибитор фосфодиэстеразы, который снижает выработку TGF-β1 и увеличивает фибринолитическую активность [465]. Более того, увеличение уровня оксида азота позволяет предотвратить прогрессирование заболевания или уменьшить фиброзирование [466]. Предварительные данные из серий наблюдений показывают, что пентоксифиллин (400 мг 3 р/сут в течение 6 месяцев) позволяет уменьшить искривление полового члена и параметры бляшки по данным УЗИ [466]. В другом исследовании, включавшем 62 пациентов, показана стабилизация или уменьшение содержания кальция в бляшках на фоне терапии пентоксифиллином в течение 6 месяцев [467].

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа

Обоснования применения ингибиторов ФДЭ-5 при болезни Пейрони получены из исследований на животных. В них показано уменьшение отношения коллагена/гладких мышц и коллагена III/I типа и увеличение индекса апоптоза в бляшках, аналогичных таковым при болезни Пейрони [468]. В ретроспективном контролируемом исследовании ежедневный прием тадалафила (2,5 мг в 6 месяцев) позволил статистически значимо уменьшить рубец перегородки у 69% больных по сравнению с 10% в контрольной группе (без лечения). Тем не менее в это исследование были включены пациенты с изолированным поражением перегородки без деформации полового члена [469], поэтому в настоящее время нельзя дать рекомендации по применению ингибиторов ФДЭ-5 при болезни Пейрони.

3.3.2.3.1.2. Введение препаратов в бляшку

Введение фармакологически активных препаратов напрямую в бляшку представляет собой альтернативный вариант лечения. Он позволяет локально ввести препарат, создавая более высокую концентрацию внутри бляшки. Тем не менее ввести действующее вещество в таргетную зону технически сложно в случае наличия плотной или кальцифицированной бляшки.

Стероиды

Считается, что эффект при введении стероидов в бляшку опосредован уменьшением воспалительного ответа, вызывающего прогрессирование бляшек путем ингибирования фосфолипазы А2, супрессии иммунного ответа и снижения синтеза коллагена [470]. В небольших нерандомизированных исследованиях наблюдалось снижение размера бляшки и купирование болевого синдрома [471, 472]. В единственном слепом плацебоконтролируемом исследовании с введением в бляшку бетаметазона не показано статистически значимых изменений в деформации полового члена, размере бляшки и боли во время эрекции [473]. Нежелательные явления включают атрофию тканей, утончение кожи и иммуносупрессию [471].

Верапамил

Обоснованием введения верапамила (антагониста кальциевых каналов) в бляшку у пациентов с болезнью Пейрони служат данные, полученные in vitro [474, 475]. В различных исследованиях показано, что введение верапамила в бляшку позволяет статистически значимо уменьшить искривление полового члена и объем бляшки [476–480]. На основании этих результатов введение верапамила в бляшку рекомендуется у больных с острой фазой заболевания и некальцифицированными бляшками или хронической фазой для стабилизации прогрессирования заболевания с возможным уменьшением искривления, хотя крупных плацебоконтролируемых исследований не проводилось [479]. Побочные эффекты встречаются редко (4%). Легкие побочные эффекты включают тошноту, головокружение, боль в половом члене и экхимоз [479]. В единственном рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании не показано статистически значимого изменения размера бляшки, искривления полового члена, боли при эрекции или размягчения бляшки [481]. В серии наблюдений молодой возраст и исходно более сильное искривление коррелировали с благоприятными результатами [482].

Клостридиальные коллагеназы

Клостридиальные коллагеназы – это хроматографически очищенные бактериальные ферменты, селективно расщепляющие коллаген, который считается первичным компонентом бляшки при болезни Пейрони [483–485]. Клостридиальные коллагеназы одобрены FDA для лечения болезни Пейрони у взрослых мужчин с пальпируемыми бляшками и искривлением не менее 30° на момент начала терапии. Результаты двух независимых двойных слепых плацебоконтролируемых исследований показали эффективность и переносимость клостридиальных коллагеназ в улучшении основных критериев, искривления полового члена и психологического дискомфорта, определяемого по домену симптомов болезни Пейрони шкалы PDQ у взрослых. Пациенты получали 4 цикла лечения с введением клостридиальных коллагеназ или плацебо и последующим наблюдением в течение 52 недель. Всего 551 мужчина получал клостридиальные коллагеназы с показателями эффективности 60,8% по сравнению с 29,5% из 281 пациента в группе плацебо. Самые частые нежелательные явления включали боль в половом члене, отек и кровоподтеки на месте введения [484]. Данные двух крупных рандомизированных исследований были проанализированы по подгруппам, включая исходное искривление полового члена, длительность заболевания, степень кальцификации и исходное снижение эрекции. Препарат был более эффективным у больных с искривлением менее 60°, длительностью болезни Пейрони более двух лет, отсутствием кальцификации бляшек и хорошей эректильной функцией [486].

Клостридиальные коллагеназы одобрены EMA к применению в 2014 г., и регистрация подразумевает, что их могут вводить только специалисты, которые обладают опытом лечения урологических заболеваний. REMS требует получения сертификата в программе путем набора и прохождения обучения по введению коллагеназ для лечения болезни Пейрони [487].

Недавно опубликован объединенный анализ безопасности 6 исследований, включавших 1044 пациентов, которые получали клостридиальные коллагеназы. Согласно его результатам, у большинства мужчин с болезнью Пейрони развивалось не менее одной нежелательной реакции (база данных Global Safety, 92,5%). Большинство реакций относились к половому члену или паховой области и, как правило, были легкой или средней степени. Обычно симптомы проходили в течение 14 дней после введения препарата. Профиль нежелательных явлений после каждой инъекции не отличался вне зависимости от количества введений. Наиболее часто описываемые нежелательные явления, связанные с лечением, в клинических исследованиях пациентов с болезнью Пейрони (база данных Global Safety) включали гематому (50,2%), боль в половом члене (33,5%), отек (28,9%) и боль в месте введения (24,1%) [488].

Интерферон
В исследованиях in vitro интерферон-2b снижал пролиферацию фибробластов, синтез внеклеточного матрикса и коллагена фибробластами и улучшал процесс заживления в бляшке [489]. Инъекции в бляшку (5 × 106 единиц интерферона-2b в 10 мл физраствора 2 раза в неделю в течение 12 недель) позволял статистически значимо уменьшить искривление полового члена, размер бляшки и ее плотность, а также болевой синдром по сравнению с плацебо [490, 491]. Побочные эффекты включают боли в мышцах, суставах, синуситы, лихорадку и гриппоподобные симптомы. Для профилактики этих осложнений перед введением интерферона применяют нестероидные противовоспалительные препараты.

Гиалуроновая кислота
В проспективном многоцентровом пилотном исследовании с одной группой 65 пациентам проводилось 10 еженедельных инъекций гиалуроновой кислоты в бляшку. Согласно результатам, статистически значимо снизился размер бляшки, степень искривления уменьшилась на 37%, а также улучшился показатель общей удовлетворенности сексуальной функцией. Препарат представляется наиболее эффективным в раннюю (активную) фазу заболевания [492].

В одноцентровом исследовании типа «случай – контроль» 81 пациенту проводилось 10 еженедельных инъекций гиалуроновой кислоты в бляшку. У всех больных была активная фаза заболевания и степень искривления < 45°. В группе гиалуроновой кислоты показано статистически значимое уменьшение размера бляшки, искривления полового члена (-9,01°, $p < 0,0001$) и повышение ригидности (средний показатель шкалы МИЭФ +3,8) через 12 месяцев по сравнению с контрольной группой (без лечения, $n = 81$) [493].

3.3.2.3.1.3. Топическая терапия
Верапамил
В настоящее время отсутствуют доказательства достижения адекватной концентрации действующего вещества в белочной оболочке при топическом применении верапамила на ствол полового члена. Для этого используют гель с верапамилом [494]. Ионтофорез (также известный как трансдермальное введение препаратов за счет электродвижущей силы) был разработан, чтобы преодолеть ограничения топического применения препаратов. В небольших исследованиях по ионтофорезу с верапамилом 5 мг и дексаметазоном 8 мг получены противоречивые результаты [495, 496].

H-100 Gel
H-100 Gel состоит из никардипина, супероксиддисмутазы и масла эму. В проспективное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование включали 22 пациентов с болезнью Пейрони (длительность заболевания 12 месяцев). Через 6 месяцев в группе H-100 отмечалось статистически значимое улучшение всех изучаемых параметров: увеличение средней длины полового члена в растянутом состоянии (22,6%, $p = 0,0002$), уменьшение среднего искривления (40,8%, $p = 0,0014$) и среднего показателя боли (85,7%, $p = 0,004$). В группе плацебо не выявлено статистически значимых улучшений, кроме средней длины полового члена в растянутом состоянии (6,8%, $p = 0,009$). У больных, которые перешли из группы плацебо в лечебную группу, также наблюдалось улучшение всех параметров: увеличение средней длины полового члена в растянутом состоянии (17,5%, $p = 0,000007$), уменьшение среднего искривления (37,1%, $p = 0,006$) и среднего показателя боли (40%, $p = 0,17$). Лечение хорошо переносилось. Единственным побочным эффектом была самостоятельно проходящая сыпь у 3 пациентов. Статистически значимое улучшение длины полового члена в растянутом состоянии, искривления и показателя боли свидетельствует о том, что топическое применение H-100 является безопасным и, вероятно, эффективным неинвазивным методом лечения болезни Пейрони в острой фазе [497].

Ударно-волновая терапия
Механизм действия ударно-волновой терапии 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, ударно-волновая терапия повышает кровоснабжение зоны воздействия путем создания тепла, что приводит к воспалительной реакции с увеличением макрофагальной активности и лизисом бляшки с ее последующим рассасыванием [498]. В большинстве неконтролируемых исследований не показано положительного влияния при болезни Пейрони [499–501]. В проспективном рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании 4 еженедельных лечебных сеансов по 2000 ударов каждый наблюдалось только статистически значимое уменьшение боли при эрекции [502].

Тракционные устройства

Использование непрерывной тракции при контрактуре Дюпюитрена повышает активность литических ферментов [503]. На начальном этапе это приводит к потере прочности бляшки, с последующим растворением и увеличением массы вновь синтезированного коллагена [503]. Эта концепция изучалась в неконтролируемом исследовании, включавшем 10 пациентов с болезнью Пейрони (экстендер FastSize Penile Extender использовался как единственный метод лечения в течение 2–8 часов в сутки в течение 6 месяцев) [139]. У всех мужчин отмечалось уменьшение искривления на 10–40° со средним показателем 33% (диапазон 51–34°). Длина полового члена при растяжении увеличилась на 0,5–2,0 см, а окружность при эрекции – на 0,5–1,0 см, с коррекцией деформации в виде «винта» у 4 из 4 больных. Лечение не было комфортным и удобным для пациентов, поскольку требовало использования устройства от 2 до 8 часов в день в течение длительного периода, хотя при высокой мотивации оно хорошо переносилось [433]. За время наблюдения не наблюдалось нежелательных явлений, включая изменения на коже, изъязвления, снижение чувствительности или ригидности.

В другом проспективном исследовании наблюдалось снижение искривления полового члена (в среднем на 20°), а также улучшение эректильной функции и ригидности. Пропорция пациентов, которые не могли совершить проникновение, снизилась с 62% до 20% ($p < 0,03$). Примечательно, что 40% больных не потребовалось хирургическое лечение, а у 1 из 3 пациентов тракционные устройства позволили уменьшить сложность операции (пликация вместо пластики) [504].

3.3.2.3.1.4. Резюме по данным литературы по консервативному лечению болезни Пейрони

Резюме по данным литературы	**УД**
Консервативное лечение болезни Пейрони показано преимущественно больным с ранней стадией заболевания	3
Пероральная терапия парааминобензоатом калия позволяет статистически значимо уменьшить размер бляшки и интенсивность боли в половом члене, а также стабилизировать искривление	1b
Введение верапамила в бляшку вызывает уменьшение искривления и объема бляшки	1b
Введение клостридиальных коллагеназ в бляшку уменьшает угол отклонения, ширину и длину бляшки	1b
Введение интерферона в бляшку уменьшает искривление, размер и плотность бляшки и интенсивность болевого синдрома	1b
Топическое применение геля с верапамилом 15% уменьшает искривление и размер бляшки	1b
Ионтофорез с верапамилом 5 мг и дексаметазоном 8 мг уменьшает искривление и размер бляшки	1b
Дистанционная ударно-волновая терапия не уменьшает искривление и размер бляшки, и ее не следует применять по этим показаниям, хотя она эффективна при боли в половом члене	1b
Введение стероидов в бляшку не уменьшает искривление, размер бляшки или боль в половом члене	2b

3.3.2.3.1.5. Рекомендации по консервативному лечению болезни Пейрони

Рекомендации	**СР**
Консервативное лечение болезни Пейрони показано преимущественно больным с противопоказаниями или нежеланием проводить хирургическую коррекцию	Слабая
Не используйте дистанционную ударно-волновую терапию для уменьшения искривления и размера бляшки	Слабая
Используйте тракционные и вакуумные устройства для уменьшения деформации и увеличения размера полового члена	Слабая
Не используйте введение стероидов в бляшку для уменьшения искривления, размера бляшки или боли в половом члене	Слабая
Не используйте пероральную терапию витамином Е и тамоксифеном для уменьшения искривления и размера бляшки	Сильная
Другие пероральные препараты (ацетиловые эфиры карнитина, пентоксифиллин, колхицин) не рекомендуются	Слабая

3.3.2.3.2. Хирургическое лечение

Хотя консервативное лечение болезни Пейрони в большинстве случаев позволяет купировать боль при эрекции, только у небольшой части мужчин наблюдается достаточное выпрямление полового члена. Целью оперативного лечения остается коррекция искривления для проведения удовлетворительных половых актов. Хирургическое лечение показано пациентам с искривлением полового члена, которое препятствует проведению удовлетворительного полового акта и связано с беспокойством [115]. Его можно проводить только при стабилизации заболевания в течение не менее 3 месяцев, хотя также предлагается период 6–12 месяцев [505].

Следует обсуждать с пациентом возможные цели и риски хирургической коррекции, чтобы он мог принять информированное решение. Особое внимание во время консультации следует уделить риску укорочения полового члена, эректильной дисфункции, снижения чувствительности, рецидива искривления, возможности наличия пальпируемых узлов и шовного материала под кожей и необходимости одновременно провести обрезание [435]. При врожденном искривлении полового члена и болезни Пейрони проводится два основных типа операций: по укорочению и удлинению полового члена [506].

Операции по укорочению включают краевую резекцию Несбита и технику пликации, которые выполняются на выпуклой стороне полового члена. Операции по удлинению полового члена проводятся на вогнутой стороне и требуют использования трансплантата. Их цель – минимизировать укорочение полового члена, наблюдаемое после операции Несбита или пликации белочной оболочки, или коррекция сложных деформаций. При всех типах операций стандартным подходом считается ретракция кожи полового члена с обрезанием (как способ профилактики послеоперационного фимоза) [506]. В последнее время получены данные о том, что обрезание не всегда необходимо, например в случае нормальной крайней плоти до операции [507]. Наконец, для пациентов с болезнью Пейрони и эректильной дисфункцией при неэффективности медикаментозной терапии можно рассматривать хирургическую коррекцию искривления с одновременной имплантацией пенильных протезов [508].

Выбор наиболее подходящего метода хирургического лечения основан на оценке длины полового члена, степени искривления и состоянии эрекции, включая ответ на фармакотерапию при эректильной дисфункции [435]. В предоперационное консультирование также необходимо включать ожидания больного от операции. В настоящее время нет стандартизированных опросников по оценке хирургических результатов [115]. В литературе практически нет данных хорошо спланированных проспективных исследований, а опубликованные результаты имеют низкий уровень доказательности. Большинство данных получено в ретроспективных, несравнительных и нерандомизированных исследованиях или на основе мнения экспертов [435, 509].

3.3.2.3.2.1. Операции по укорочению полового члена

В 1965 г. Несбит впервые описал эллипсовидное иссечение белочной оболочки на уровне неэластического сегмента кавернозных тел для лечения врожденного искривления полового члена [510]. Через 14 лет эта операция стала эффективным методом лечения, в том числе при болезни Пейрони [511]. Методика основана на иссечении белочной оболочки 5–10 мм эллипсоидными разрезами, или приблизительно 1 мм на каждые 10° искривления [506]. Операция Несбита дает прекрасные ближайшие и отдаленные результаты. Более чем у 80% больных достигается полное выпрямление полового члена [512]. Редко встречается рецидив искривления и снижение чувствительности (около 10%), с минимальным риском развития эректильной дисфункции после операции [506, 513]. Укорочение полового члена остается наиболее частым осложнением операции Несбита [513]. Примерно у 85% пациентов укорочение не превышает 1–1,5 см, редко приводя к сексуальной дисфункции после операции [511, 514]. Больные часто описывают более выраженное уменьшение длины полового члена, чем это есть на самом деле [512, 513]. Именно поэтому рекомендуется измерять и документировать длину полового члена до и после операции по выпрямлению вне зависимости от используемой техники. Описана только одна модификация операции Несбита (частичное иссечение толщи белочной оболочки вместо классической краевой резекции) [515].

Принцип операций пликации не отличается от операции Несбита, но технически они проще. В ранее опубликованной литературе многие из них описаны как модификации техники Несбита. Операции включают один или несколько продольных разрезов на выпуклой стороне полового члена, с горизонтальным ушиванием по принципу Хайнеке – Микулича, или проведение пликации без разрезов [516–521]. Другая модификация, описанная как метод 16 швов, дает минимальное натяжение и выполняется под местной анестезией [522]. Использование нерассасывающихся швов

позволяет снизить число рецидивов искривления. Результаты и показатели удовлетворенности схожи с операцией Несбита [506]. Однако, несмотря на различные описанные модификации, уровень доказательности недостаточен для того, чтобы рекомендовать выполнение одного метода, а не другого.

3.3.2.3.2.2. Операции по удлинению полового члена

Операции по удлинению белочной оболочки включают разрез по короткой (вогнутой) стороне полового члена для увеличения длины по этой стороне и создание дефекта белочной оболочки, который покрывается трансплантатом. Удаление бляшки коррелирует с высокой частотой эректильной дисфункции после операции из-за развития венозной утечки [523].

Devine и Horton впервые предложили использование кожного трансплантата в 1974 г. [524]. С того времени описаны различные материалы для трансплантатов и методы операции (табл. 10) [525–539]. К сожалению, идеальный материал для пластики к настоящему времени не найден [540]. Кроме того, частота эректильной дисфункции после пластических операций может достигать 25%. Несмотря на прекрасные первоначальные показатели, сморщивание трансплантата и низкая длительность результатов отражаются в частоте повторных операций 17% [541].

Венозные трансплантаты теоретически обладают преимуществом в сохранении контакта между эндотелием при фиксации к кавернозной ткани. Наиболее часто используется большая подкожная вена, на втором месте – дорзальная вена полового члена [506]. В последнем случае нет необходимости во втором разрезе для забора трансплантата. После пластики аутовеной описаны такие осложнения, как искривление полового члена (20%), укорочение (17%) и выпячивание трансплантата (5%) [530, 535, 538]. Влагалищная оболочка относительно бессосудистая, ее легко забирать, и она не имеет тенденции к сокращению из-за низкого метаболического обмена [528].

При использовании кожных трансплантатов часто развиваются контрактуры, приводящие к рецидиву искривления полового члена (35%), прогрессивному укорочению (40%), с частотой повторных операций 17% в течение 10 лет [542]. Трупный перикард (Tutoplast) дает хорошие результаты, обеспечивая прекрасную прочность и эластичность/растяжение во всех направлениях на 30% [539]. При ретроспективном телефонном опросе у 44% пациентов после пластики перикардом развился рецидив искривления полового члена, хотя большинство из них продолжали жить половой жизнью и были удовлетворены результатами лечения [539, 542].

Показано, что подслизистый слой тонкой кишки (SIS, ксеногенный трансплантат на основе коллагена, полученный из подслизистого слоя тонкой кишки свиней) стимулирует регенерацию тканей и поддерживает рост эндотелиальных клеток. Подслизистая действует как площадка для модуляции ангиогенеза, миграции и дифференцировки клеток «хозяина», что приводит к формированию структурно и функционально похожей ткани. Метод успешно применяется для пластики при тяжелых хордах и болезни Пейрони, отличается отсутствием значительного сокращения или гистологических изменений, однако в литературе представлены ограниченные данные [536].

Совсем недавно предложено использовать трансплантат слизистой губы. За счет быстрого возвращения спонтанной эрекции он дает прекрасные ближайшие результаты и не склонен к сморщиванию, которое является основной проблемой трансплантатов. Кроме того, техника операции безопасна и воспроизводима, представляя собой хороший вариант лечения болезни Пейрони [527].

Пластика коллагеновой губкой (TachoSil) дает многообещающие результаты. Основными преимуществами являются уменьшение времени операции и простая хирургическая техника. Кроме того, обеспечивается дополнительный гемостатический эффект [543].

Рассечение белочной оболочки, предпочтительно с пластикой, представляет собой прекрасный вариант лечения для пациентов с искривлением более 60°, деформацией по типу «песочных часов» и хорошей эректильной функцией, которые готовы пойти на более высокий риск эректильной дисфункции [469]. Наличие эректильной дисфункции до операции, применение более крупных трансплантатов, возраст более 60 лет и вентральное искривление считаются неблагоприятными прогностическими факторами [508]. Хотя риск укорочения полового члена значительно ниже по сравнению с операцией Несбита или пликацией белочной оболочки, это по-прежнему остается проблемой, о которой необходимо информировать пациентов [506]. Применение геометрических принципов, предложенных Egydio, позволяет определить точное место рассечения, а также форму и размер дефекта, который необходимо покрыть [529].

Использование пенильных экстендеров в течение 8–10 часов в день рассматривается как эффективный и безопасный метод при уменьшении длины полового члена после операций у пациентов с болезнью Пейрони [544].

Таблица 9. Типы материалов, используемые при хирургическом лечении болезни Пейрони

Аутологичные материалы
Дерма
Аутовена
Белочная оболочка
Влагалищная оболочка яичка
Височная фасция
Слизистая щеки
Аллографты
Трупный перикард
Трупная широкая фасция
Трупная твердая мозговая оболочка
Трупная дерма
Ксенографты
Подслизистый слой тонкого кишечника свиньи
Бычий перикард
Дерма свиньи
Синтетические материалы
Гортекс
Дакрон
Коллагеновая губка (TachoSil)

Таблица 10. Результаты хирургического лечения болезни Пейрони (данные различных несравнительных исследований) [469, 523–539, 542]

	Операции по укорочению белочной оболочки		**Операции по удлинению белочной оболочки**
	Операция Несбита	**Пликация**	**Трансплантат**
Укорочение полового члена	4,7–30,8%	41–90%	0–40%
Выпрямление полового члена	79–100%	58–100%	74–100%
Сохранение или рецидив искривления	4–26,9%	7,7–10,6%	0–16,7%
ЭД после операции	0–13%	0–22,9%	0–15%
Снижение чувствительности	2–21%	0–21,4%	0–16,7%
Технические модификации	1	Не менее 3	Много видов трансплантатов и техник

3.3.2.3.2.3. Имплантация пенильных протезов

К имплантации пенильных протезов обычно приступают в случае лечения болезни Пейрони у мужчин с ЭД, особенно при отсутствии эффекта от ингибиторов ФДЭ-5 [433]. Хотя можно использовать любой типов протезов, наиболее эффективным методом в данной группе больных считается имплантация надувных протезов [538].

У большинства пациентов с искривлением средней/тяжелой степени можно прогнозировать прекрасные результаты при простой имплантации цилиндрических протезов. В случаях тяжелой деформации предложен эффективный метод интраоперационного моделирования полового члена над надувными протезами (сгибаемыми вручную на противоположной от искривления стороне в течение 90 секунд, часто с появлением «хруста») [545, 546]. При остаточной кривизне менее 30° дальнейшая коррекция не рекомендуется, поскольку протезы будут выступать в роли экстендеров, что приведет к полному исправлению искривления в течение нескольких месяцев [545]. Хотя у большинства больных данный метод эффективен, для достижения адекватного выпрямления может потребоваться операция Несбита/гофрирование или иссечение/рассечение бляшки с пластикой трансплантатом [547–549].

Риск осложнений (инфекционных, нарушения функции) не превышает показатели в общей популяции. Тем не менее описан небольшой риск перфорации уретры (3%) у пациентов с «моделированием» полового члена над протезами [546].

В отдельных случаях с запущенными формами болезни Пейрони, эректильной дисфункцией и выраженным укорочением полового члена рекомендуется использовать операции по удлинению белочной оболочки с одновременной имплантацией протезов и восстановлением длины, например технику «встраивания», но только в руках очень опытных хирургов [550].

Лечебный алгоритм

Выбор наиболее подходящего метода хирургической коррекции искривления полового члена основан на предоперационной оценке длины, степени искривления и состоянии эректильной функции. При степени искривления менее 60° и допустимом укорочении полового члена в качестве метода выбора рекомендуется операция Несбита или пликация. Обычно такие показания встречаются у больных с врожденным искривлением полового члена. При степени искривления более 60° или сложной деформации, а также при значительном укорочении полового члена у больных с хорошей эректильной функцией (с или без лекарственной терапии) рекомендуется применять пластику трансплантатом. При наличии эректильной дисфункции и отсутствии эффекта от фармакотерапии наилучшим вариантом считается имплантация надувных пенильных протезов с или без коррекции искривления полового члена (моделирование, пликация или даже пластика трансплантатом в комбинации с имплантацией). Алгоритм лечения представлен на рис. 5.

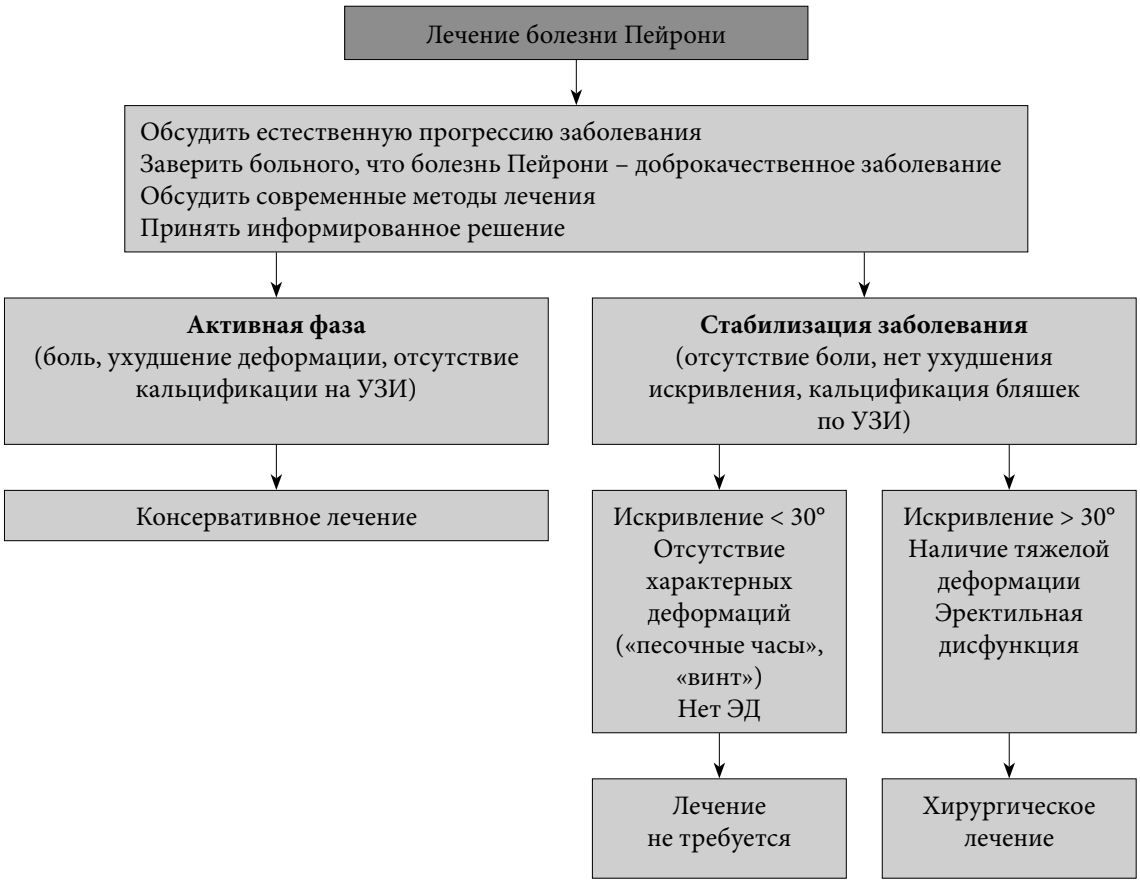


Рис. 5. Алгоритм лечения болезни Пейрони

Результаты различных методов хирургического лечения представлены в табл. 10. Необходимо подчеркнуть, что к настоящему времени не проводилось рандомизированных контролируемых исследований, в которых бы оценивали хирургическое лечение болезни Пейрони. Риск эректильной дисфункции при операциях по удлинению полового члена считается более высоким [435, 506]. Рецидив искривления встречается либо при проведении операции до стабилизации заболевания, либо при использовании рассасывающихся швов, которые теряют свою силу до развития фиброза, достаточного для приемлемого удерживания тканей [149]. В связи с этим рекомендуется использовать только нерассасывающиеся или медленно рассасывающиеся швы. Поскольку при нерассасывающихся швах необходимо укрывать узлы во избежание проблемного раздражения кожи полового члена, эта проблема решается при использовании медленно рассасывающихся швов [513]. Снижение чувствительности полового члена – это возможный риск любой хирургической операции, включающей мобилизацию дорзального сосудисто-нервного пучка. Это обычно связано с нейропраксией из-за повреждения дорзальных сенсорных нервов. Учитывая, что чаще всего встречается дорзальная деформация, это осложнение встречается, как правило, при ее коррекции с удлинением полового члена (пластикой) [506].

3.3.2.3.2.4. Рекомендации по хирургическому лечению искривления полового члена

Рекомендации	**СР**
Хирургическое лечение показано при стабильной фазе болезни Пейрони в течение не менее 3 месяцев (без болевого синдрома или прогрессии искривления) и обычно проводится через 12 месяцев после начала симптомов, если деформация мешает жить половой жизнью	Сильная
Перед операцией необходимо оценить длину полового члена, степень искривления, эректильную функцию (включая ответ на фармакотерапию при эректильной дисфункции) и ожидания пациента	Сильная
Операции по укорочению белочной оболочки, особенно пликация, считаются методами первой линии при врожденном искривлении полового члена и болезни Пейрони у пациентов с достаточной длиной полового члена, степенью искривления < 60° и отсутствии специфических деформаций (по типу «песочных часов», «винта»)	Сильная
Пластика с использованием трансплантата – предпочтительный метод лечения болезни Пейрони у пациентов без достаточной длины полового члена, со степенью искривления > 60° и при наличии специфических деформаций (по типу «песочных часов», «винта»)	Слабая
Имплантация пенильных протезов с дополнительными вмешательствами (моделирование, пликация или пластика трансплантатом) рекомендуется пациентам с болезнью Пейрони и ЭД при неэффективности фармакотерапии	Сильная

3.4. Приапизм

3.4.1. Ишемический приапизм (венооклюзивный, или приапизм низкого потока)

3.4.1.1. Эпидемиология и патофизиология

Ишемический приапизм – это наиболее частая форма приапизма, составляющая более 95% всех случаев [551, 552]. Он обычно сопровождается болью, ригидной эрекцией и характеризуется клинически отсутствием или снижением интракавернозного артериального притока (как правило, проксимально определяется компенсаторный высокоскоростной кровоток с небольшим кровотоком дистально) [553]. При ишемическом приапизме наблюдаются временные изменения метаболического обмена в кавернозных телах, постепенно приводящие к гипоксии, гиперкапнии и ацидозу [554].

Ишемический вариант длительностью более 4 часов считается вариантом синдрома сдавления, с повышением давления в ограниченном пространстве кавернозных тел, что в значительной степени нарушает циркуляцию крови в трабекулярной ткани. Синдром сдавления требует экстренного лечения для минимизации потенциально необратимых последствий, включая некроз гладких мышц, фиброз кавернозных тел и перманентную эректильную дисфункцию [555, 556]. Длительность приапизма представляет собой наиболее сильный прогностический фактор сохранения исходной эректильной функции. Так, вмешательство через 48–72 часа обычно помогает разрешить эрекцию и уменьшить боль, но оказывает незначительное влияние на сохранение эректильной функции в отдаленном периоде [557].

При гистологическом исследовании через 12 часов наблюдается отек кавернозных тел, прогрессирующий до некроза эндотелия синусоидов, оголения базальной мембраны и адгезии тромбоцитов к 24 часам. Через 48 часов можно обнаружить тромбы в кавернозных синусах и некроз гладких мышц с трансформацией в фибробластоподобные клетки [479].

В отношении патофизиологии (табл. 11) в большинстве случаев не выявляется специфической причины [552, 558]. Кроме того, он может развиваться у пациентов с серповидно-клеточной анемией, гематологическими дискразиями, неопластическими синдромами и при использовании различных препаратов. Ишемический приапизм встречается после интракавернозного введения вазоактивных препаратов (0,4–35%) [244, 552, 555, 559, 560]. Самый высокий риск приапизма отмечается после введения комбинации на основе папаверина, с частотой приапизма < 1% при введении простагландина E1 [561].

После появления на рынке ФДЭ-5 описано несколько случаев приапизма [552]. У большинства из этих мужчин были другие факторы риска, поэтому остается непонятным, могут ли ингибиторы ФДЭ-5 сами по себе вызвать ишемический приапизм [552]. Поскольку у большинства мужчин, у которых развился приапизм после приема ингибиторов, были другие факторы риска, ингибиторы ФДЭ-5 обычно не рассматриваются как отдельный фактор риска. Серповидно-клеточная анемия – это наиболее частый этиологический фактор ишемического приапизма в детском возрасте, составляющий до 63% случаев, а у взрослых она считается причиной приапизма в 23% случаев [561], с пожизненной вероятностью развития ишемического приапизма 29–42% [561–563] (УД: 4). Механизм развития приапизма у мужчин с серповидно-клеточной анемией включает нарушение функции NO-синтазы и ROCK-сигнального пути, а также усиление окислительного стресса, связанного с сигнальным путем НАДФ-Н оксидазы [564].

Редко встречается приапизм, развивающийся в результате метастатического и местного прорастания, но он, как правило, связан с инфильтративным процессом [565]. Поскольку рекомендации по фармакологическому лечению у таких пациентов неприменимы, им необходимо выполнять МРТ и проводить симптоматическое лечение первичной опухоли.

Приапизм у детей встречается крайне редко и, как правило, связан со злокачественными опухолями и гематологическими заболеваниями. При диагностике приапизма необходимо выявлять возможные причины его развития.

Частичный приапизм, или идиопатический частичный тромбоз полового члена, встречается очень редко. Он является подтипом приапизма, ограниченным одной ножкой, при котором не развивается ишемия, а образуется тромб в кавернозном теле. Его этиология неизвестна, но к сегментарному тромбозу могут приводить езда на велосипеде, травма, прием препаратов, половой акт, гематологические заболевания или альфа-блокаторы [566]. В кавернозных телах может формироваться врожденная сеть, которая является фактором риска [567].

Таблица 11. Потенциальные этиологические факторы ишемического приапизма

Идиопатический
• Гематологические дискразии (серповидно-клеточная анемия, талассемия, лейкемия; множественная миелома, вариант Hb Олмстеда, жировая эмболия при переедании, гемодиализ, недостаточность глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы, мутация фактора V Лейдена)
• Инфекция (вызванная действием токсинов) (жало скорпиона, укус паука, бешенство, малярия)
• Метаболические нарушения (амилоидоз, болезнь Фабри, подагра)
• Нейрогенные нарушения (сифилис, повреждение спинного мозга, синдром конского хвоста, автономная нейропатия, грыжа поясничного отдела, стеноз позвоночного канала, инсульт, опухоли головного мозга, спинальная анестезия)
• Опухоли (метастазы или местное прорастание) (простаты, уретры, яичка, мочевого пузыря, прямой кишки, легкого, почки)
Препараты
• Вазоактивные препараты (папаверин, фентоламин, простагландин E1/алпростадил, комбинация интракавернозных препаратов)
• Альфа-адреноблокаторы (празозин, теразозин, доксазозин, тамсулозин)
• Седативные препараты (гидроксизин)
• Антикоагулянты (гепарин, варфарин)
• Антидепрессанты и антипсихотические препараты (тразодон, бупропион, флуоксетин, сертралин, литий, клозапин, рисперидон, оланзапин, хлорпромазин, тиоризадин и фенотиазиды)
• Антигипертензивные препараты (гидралазин, гуанетидин, пропранолол)
• Гормоны (аналоги ГНРГ, тестостерон)
• Запрещенные препараты (алкоголь, марихуана, кокаин (интраназально и топически), крэк, кокаин)

3.4.1.1.1. Резюме по данным литературы по эпидемиологии, этиологии и патогенезу ишемического приапизма

Резюме по данным литературы	**УД**
Наиболее часто встречается ишемический приапизм, составляющий более 95% случаев	1b
Ишемический приапизм в подавляющем большинстве случаев считается идиопатическим, а серповидно-клеточная анемия – это наиболее частая причина в детском возрасте	1b
Ишемический приапизм встречается относительно часто (до 35%) после интракавернозного введения комбинаций препаратов на основе папаверина, но редко наблюдается при использовании монотерапии простагландином E1 (< 1%)	2a
Приапизм редко развивается у мужчин, принимающих ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа; в литературе описаны единичные случаи	1a

3.4.1.2. Классификация

Ишемический приапизм характеризуется как продолжительная эрекция, сопровождающаяся ригидностью кавернозных тел и уменьшением артериального притока по кавернозной артерии или его отсутствием [552]. Пациент обычно предъявляет жалобы на боль в половом члене, а при осмотре выявляется эрекция. Разрешение ишемического приапизма характеризуется возвращением полового члена к расслабленному, безболезненному состоянию. Тем не менее во многих случаях сохраняются отек полового члена, экхимоз и частичная эрекция, которые могут напоминать неразрешившийся приапизм. В отсутствие лечения приапизм может сохраняться несколько дней, с развитием в конечном счете эректильной дисфункции.

3.4.1.3. Диагностика

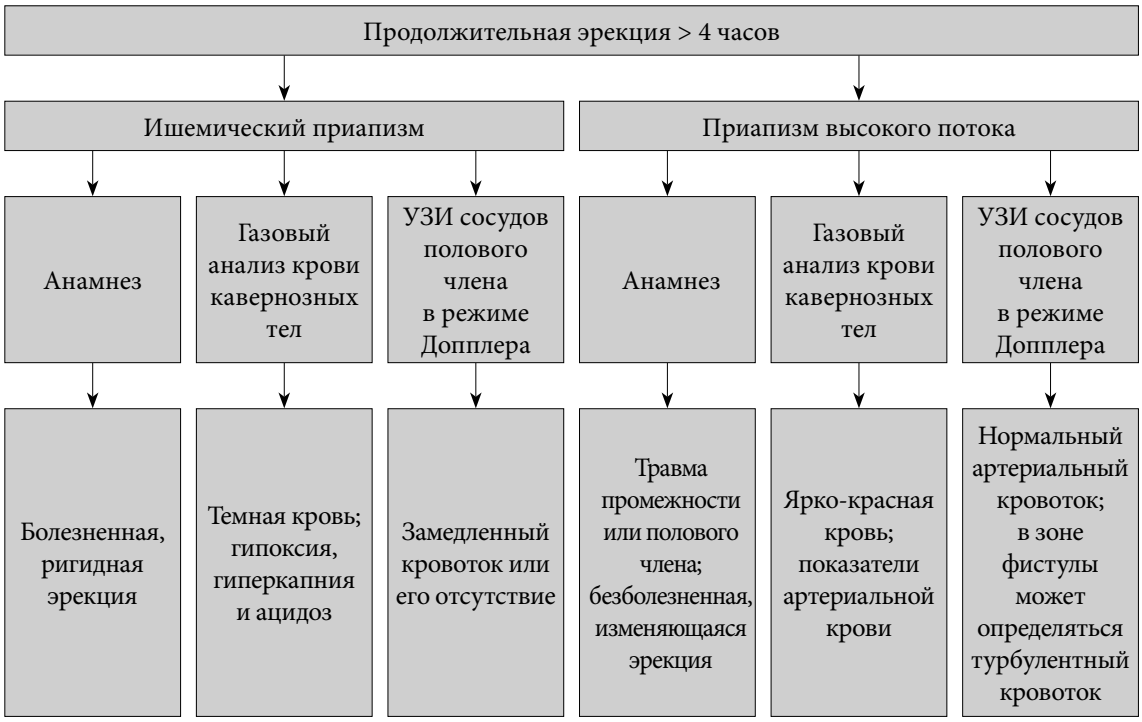


Рис. 6. Дифференциальная диагностика приапизма

3.4.1.3.1. Анамнез

Краеугольный камень в диагностике приапизма – это тщательный сбор анамнеза [552, 568]. Он должен включать информацию о наличии серповидно-клеточной анемии или других гематологических нарушений [9, 569], травме таза, половых органов или промежности. Сексуальный анамнез включает полное описание длительности эрекции, наличия и выраженности боли, приема препаратов, наличия приапизма в анамнезе и состояния эректильной функции до последнего эпизода приапизма (табл. 12). Анамнез помогает определить тип приапизма (табл. 13). Ишемический приапизм проявляется прогрессирующей болью в половом члене и ригидностью полового члена.

Таблица 12. Ключевые моменты при сборе анамнеза у пациента с приапизмом (адаптировано из Broderick и соавт. [552])

Длительность эрекции
Наличие и выраженность боли
Предыдущие эпизоды приапизма и метод лечения
Состояние эректильной функции, особенно использование препаратов для улучшения эрекции или питательных добавок
Медицинские и запрещенные препараты
Серповидно-клеточная анемия, гемоглобинопатии, состояние гиперкоагуляции
Травма таза, промежности или полового члена

3.4.1.3.2. Физикальное исследование

При ишемическом приапизме кавернозные тела полностью ригидные и напряженные, но головка полового члена мягкая. Пациент предъявляет жалобы на боль. При осмотре таза можно выявить признаки злокачественной опухоли.

3.4.1.3.3. Лабораторная диагностика

Лабораторная диагностика должна включать общий анализ крови, лейкоцитарную формулу, тромбоциты и коагулограмму для оценки анемии и выявления гематологических изменений [552, 568].

При ишемическом приапизме из кавернозных тел аспирируют темную кровь (табл. 13) (УД: 2b). Анализ газового состава крови необходим для дифференциальной диагностики артериального и ишемического приапизма (табл. 14). В зависимости от данных анамнеза, клинических и лабораторных показателей могут потребоваться дополнительные исследования, включая специфические анализы для выявления серповидно-клеточной анемии или других гемоглобинопатий (электрофорез гемоглобина) или токсикологическое исследование мочи и крови при подозрении на использование запрещенных психоактивных препаратов.

3.4.1.3.4. Визуализация полового члена

При обследовании пациентов с приапизмом рекомендуется проводить цветное дуплексное УЗИ полового члена и промежности, поскольку оно позволяет дифференцировать артериальный и ишемический приапизм в качестве альтернативы или дополнения к анализу газового состава крови [553, 570–572] (УД: 2b). При ишемическом приапизме цветное дуплексное УЗИ полового члена следует проводить до аспирации крови.

При УЗИ необходимо оценивать весь ствол полового члена и промежность. При ишемическом варианте ток крови в кавернозных артериях не определяется. Эффективная детумесценция сопровождается появлением волнообразного кровотока в кавернозной артерии [552, 572, 573]. После аспирации может развиваться реактивная гиперемия с высоким артериальным притоком, что может привести к ошибочной диагностике артериального приапизма.

Роль МРТ в диагностике приапизма остается противоречивой. При ишемическом приапизме метод помогает оценить сохранность кавернозных тел и наличие фиброза полового члена. В проспективном исследовании 38 пациентов с ишемическим приапизмом чувствительность МРТ в прогнозировании некроза гладких мышц составила 100%, что подтверждалось биопсией кавернозных тел [574]. В этом исследовании у всех больных с сохранными гладкими мышцами по данным МРТ при последующем наблюдении сохранилась эректильная функция (УД: 3).

Таблица 13. Основные признаки приапизма (адаптировано из Broderick и соавт. [552])

	Ишемический приапизм	**Артериальный приапизм**
Полная ригидность кавернозных тел	Обычно	Редко
Боль в половом члене	Обычно	Редко
Изменение газового состава крови в половом члене	Обычно	Редко
Гематологические нарушения	Обычно	Редко
Интракавернозные инъекции в анамнезе	Иногда	Иногда
Травма промежности	Редко	Обычно

Таблица 14. Обычные показатели газового состава крови (адаптировано из Broderick и соавт. [552])

Источник	pH		
Нормальная артериальная кровь (комнатная температура)	> 90	< 40	7,40
Нормальная смешанная венозная кровь (комнатная температура)	40	50	7,35
Ишемический приапизм (первая аспирированная кровь)	< 30	> 60	< 7,25

3.4.1.3.5. Рекомендации по диагностике ишемического приапизма

Рекомендации	СР
Тщательный сбор анамнеза – это ключевой момент в диагностике, который позволяет определить тип приапизма	Сильная
В диагностику приапизма обязательно входит физикальное исследование наружных половых органов, промежности и живота, которое помогает определить тип приапизма	Сильная
Лабораторная диагностика должна включать общий анализ крови, лейкоцитарную формулу, тромбоциты и коагулограмму. В зависимости от данных анамнеза, клинических и лабораторных показателей могут потребоваться дополнительные исследования. У детей с приапизмом необходимо исключать все возможные причины	Сильная
Анализ газового состава аспирированной крови из кавернозных тел позволяет дифференцировать ишемический и артериальный приапизм	Сильная
Цветное дуплексное УЗИ полового члена и промежности позволяет дифференцировать артериальный и ишемический приапизм в качестве альтернативы или дополнения к анализу газового состава крови	Сильная
При длительном эпизоде ишемического приапизма МРТ полового члена позволяет прогнозировать сохранность гладких мышц кавернозных тел и восстановление эректильной функции	Сильная
Селективную артериографию срамной артерии необходимо проводить только для лечения артериального приапизма при планировании эмболизации	Сильная

3.4.1.4. Лечение приапизма

Острый ишемический приапизм – это неотложное состояние, требующее экстренного лечения (УД: 4), которое необходимо проводить пошагово. Цель любого метода лечения – восстановить состояние детумесценции и купировать боль для того, чтобы предотвратить необратимое повреждение кавернозных тел.

Лечение проводится последовательно, и при неэффективности врач должен переходить к следующему этапу.

Первичные консервативные мероприятия
- Местная анестезия полового члена
- Ввести широкую иглу типа «бабочка» (16–18 G) через головку в кавернозное тело
- Аспирировать кровь из кавернозных тел до тех пор, пока не появится ярко-красная артериальная кровь

↓

Ирригация кавернозных тел
- Ирригация 0,9% физиологическим раствором

↓

Интракавернозная терапия
- Ввести интракавернозно агонист адренорецепторов
- В настоящее время первой линией терапии является фенилэфрин (*) с введением 200 мкг каждые 3–5 минут до наступления расслабления (максимальная доза фенилэфрина составляет 1 мг в час) (*)

↓

Хирургическое лечение
- Шунтирование
- При длительности приапизма более 36 часов предложить одновременную имплантацию пенильных протезов

(*) У детей необходимо снижать дозу фенилэфрина. Он может вызывать тяжелую артериальную гипертензию, и его следует использовать с осторожностью у мужчин с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Всем пациентам во время введения и через 60 минут после него рекомендуется проводить мониторинг пульса, артериального давления и ЭКГ. Фенилэфрин противопоказан пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе и выраженной артериальной гипертензией.

Рис. 7. Лечение ишемического приапизма

3.4.1.4.1. Методы лечения первой линии

При длительности ишемического приапизма более 4 часов настоятельно рекомендуется проводить методы лечения первой линии до хирургического лечения (УД: 4). Напротив, при длительности эрекции более 72 часов методы первой линии позволяют разрешить нежелательную эрекцию и боль, но они малоэффективны в сохранении эректильной функции (УД: 4).

В литературе описано несколько методов первой линии, включая физические упражнения, эякуляцию, обкладывание льдом, холодные ванны и клизмы холодной водой [552], однако отсутствуют данные по их эффективности.

Частичный приапизм обычно разрешается самостоятельно после анальгезии, и в таких случаях редко требуется хирургическое лечение [575].

3.4.1.4.1.1. Обезболивание полового члена/системная анальгезия

Иногда можно провести аспирацию крови с интракавернозным введением симпатомиметиков без анестезии. Тем не менее при выраженной боли в половом члене может потребоваться обезболивание. Хотя анестезия может быть неэффективной при ишемической боли, кожная анестезия облегчает последующие вмешательства. Варианты анестезии полового члена/системной анальгезии включают:

- дорзальный нервный блок; однако он не позволяет уменьшить боль, вызванную высоким интракавернозным давлением;
- пенильный блок по окружности;
- подкожный местный блок ствола полового члена;
- пероральные седативные препараты (для детей).

3.4.1.4.1.2. Аспирация ± промывание физиологическим раствором

Первым вмешательством при приапизме длительностью более 4 часов должна быть аспирация кавернозных тел (УД: 4) для дренирования застоявшейся крови, позволяющая разрешить синдром сдавления в половом члене. Аспирацию крови можно проводить интракорпоральным доступом через головку или перкутанным доступом на латеральной части ствола полового члена, используя сосудистый катетер размером 16G или 18G или иглу типа «бабочка». Для дренирования кавернозных тел необходимо провести иглу через кожу, подкожные ткани и белочную оболочку (УД: 4).

Некоторые врачи одновременно используют два сосудистых катетера или иглы типа «бабочка» для ускорения аспирации, а также для симультанной аспирации и промывания физиологическим раствором [562] (УД: 4). Аспирацию необходимо продолжать до появления ярко-красной, оксигенированной крови (УД: 4).

Этот метод в 30% случаев позволяет разрешить эпизод приапизма. В настоящее время недостаточно данных, чтобы сделать вывод о том, что аспирация с последующим промыванием кавернозных тел эффективнее только аспирации (УД: 4).

3.4.1.4.1.3. Аспирация ± промывание физиологическим раствором в комбинации с интракавернозным введением фармакологических препаратов

Эта комбинация в настоящее время считается стандартом лечения ишемического приапизма [4, 552, 576] (УД: 4). Фармакологические препараты включают симпатомиметики или альфа-адреномиметики. Варианты симпатомиметиков для интракавернозного введения включают фенилэфрин, этилэфрин, эфедрин, эпинефрин, норэпинефрин и метараминол, которые эффективны более чем в 80% случаев [552, 576–584] (УД: 2b). В редких случаях описано интракавернозное введение только адреналина [585].

Фенилэфрин

Фенилэфрин считается препаратом выбора благодаря высокой селективности к альфа-1-адренорецепторам, без сопутствующего ино- и хронотропного влияния на сердце, связанного с бета-агонистическим действием [577, 581, 582] (УД: 4).

Фенилэфрин обычно растворяют в физиологическом растворе до концентрации 100–500 мкг/мл. Как правило, дозу 200 мкг вводят каждые 3–5 минут напрямую в кавернозные тела, до максимальной дозы 1 мг в течение не более 1 часа (УД: 4). У детей и пациентов с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями применяют более низкую концентрацию или объем (УД: 4).

Использование фенилэфрина связано с возможными системными побочными эффектами со стороны сердечно-сосудистой системы [552, 576–578, 581, 582], поэтому рекомендуется оценка артериального давления и пульса каждые 15 минут в течение 1 часа. Это особенно важно у пожи-

лых мужчин с наличием сердечно-сосудистых заболеваний. После введения место инъекции можно сдавить с массажем кавернозных тел для облегчения распределения препарата.

Возможные побочные эффекты интракавернозного введения фенилэфрина (и других симпатомиметиков) включают головную боль, головокружение, гипертензию, рефлекторную брадикардию, тахикардию и чувство «замирания» сердца, нарушение сердечного ритма (мужчин с высоким сердечно-сосудистым риском необходимо наблюдать более тщательно с выполнением электрокардиографии) и спорадические субарахноидальные кровотечения [48]. При интракавернозном введении симпатомиметиков проводится мониторинг артериального давления, пульса и сердечного ритма.

В целом интракавернозное введение симпатомиметиков противопоказано пациентам, страдающим злокачественной или плохо контролированной гипертензией, и больным, принимающим ингибиторы моноаминоксидазы (УД: 4).

Этилэфрин

Этилэфрин – это второй наиболее часто используемый симпатомиметик, вводимый интракавернозно в концентрации 2,5 мг на 1–2 мл физиологического раствора [578] (УД: 3).

Метиленовая синь

Метиленовая синь – это ингибитор гуанилатциклазы, которая может быть потенциальным ингибитором расслабления кавернозных тел, опосредованного эндотелием. Препарат предлагается для лечения непродолжительного эпизода лекарственно-индуцированного приапизма [586, 587] (УД: 3). Метиленовую синь в дозе 50–100 мг [586] необходимо вводить интракавернозно с экспозицией в течение 5 минут. После этого ее аспирируют и сдавливают половой член еще на 5 минут [587]. Побочные эффекты включают временное ощущение жжения и синюшное окрашивание полового члена после введения препарата.

Адреналин

Интракавернозное введение адреналина (в дозе 2 мл раствора 1/100000 до пяти раз через 20-минутный период [585]) применяется у пациентов с ишемическим приапизмом, связанным преимущественно с интракавернозным введением вазоактивных препаратов. Эффективность при однократном введении превышает 50%, с достижением показателя 95% при повторных инъекциях (УД: 3).

Пероральный тербуталин

Пероральный тербуталин – это бета-2-агонист с незначительным бета-1-агонизмом и некоторой альфа-адренергической активностью. Для лечения ишемического приапизма длительностью более 2,5 часов после интракавернозного введения вазоактивных препаратов рекомендуется доза 5 мг. Механизм действия препарата полностью не изучен [588–590] (УД: 1b). Основное показание к его применению – профилактика рецидивирующих эпизодов продолжительной эрекции. Тербуталин необходимо применять с осторожностью у пациентов с ишемической болезнью сердца, увеличением объема циркулирующей крови, отеками и гипокалиемией [590].

Таблица 15. Медикаментозное лечение ишемического приапизма

Препарат	Доза/инструкции по применению
Фенилэфрин	1. Интракавернозное введение 200 мкг каждые 3–5 минут 2. Максимальная доза – 1 мг в 1 час 3. Детям и пациентам с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями рекомендуется более низкая доза
Этилэфрин	Интракавернозное введение в концентрации 2,5 мг в 1–2 мл физиологического раствора
Метиленовая синь	Интракавернозное введение 50–100 мг с экспозицией 5 минут. После этого проводится аспирация и половой член сдавливается еще на 5 минут
Адреналин	Интракавернозное введение 2 мл раствора адреналина 1/100000 до 5 раз в течение 20 минут
Тербуталин	Пероральный прием 5 мг при продолжительной эрекции длительностью более 2,5 часов, после интракавернозного введения вазоактивных препаратов

Лечение приапизма, связанного с серповидно-клеточной анемией

Обязательно необходимо проводить экстренное лечение (УД: 4). Этот подход похож на описанный для других типов ишемического приапизма [591–593] (УД: 4).

Как и при других гематологических заболеваниях, необходимо проводить консультацию смежных специалистов [591, 593, 594]. Специфические мероприятия при лечении приапизма, связанного с серповидно-клеточной анемией, включают внутривенную инфузию и парентеральное введение наркотических анальгетиков при подготовке больного к аспирации и ирригации кавернозных тел. Кроме того, рекомендуется дополнительная оксигенотерапия и подщелачивание крови бикарбонатами [563, 592].

Также предлагается обменное переливание крови с целью увеличения доставки кислорода к тканям [595]. При принятии решения о переливании крови она должна быть Hb S-негативной, с типированием по Rh и Kell антигену [596]. Тем не менее в настоящее время не получено убедительных данных, чтобы сделать вывод о том, что само по себе переливание крови способствует разрешению приапизма, определяемому по времени до детумесценции, у мужчин с серповидно-клеточной анемией. Также необходимо отметить, что в нескольких работах получены данные о серьезных неврологических осложнениях после переливания крови [597], хотя в серии из 10 пациентов с приапизмом, связанным с серповидно-клеточной анемией, описана безопасность обменного переливания крови [595]. Учитывая это, группа экспертов не рекомендует рутинное использование данного метода (УД: 4).

3.4.1.4.2. Методы лечения второй линии

Методы второй линии обычно включают хирургические вмешательства в виде создания шунтов. Их необходимо проводить только при неэффективности консервативных методов (УД: 4). Тем не менее отсутствуют экспериментальные данные по времени, в течение которого можно проводить терапию первой линии до перехода к хирургическому лечению. В целом, согласно консенсусу, рекомендуется использовать методы первой линии в течение не менее 1 часа перед проведением хирургического вмешательства (УД: 4). Различные клинические признаки могут свидетельствовать о неэффективности методов первой линии и сохранении приапизма: продолжающаяся ригидность кавернозных тел, ацидоз и аноксия при анализе газового состава кавернозной крови, отсутствие кровотока по кавернозной артерии при пенильном дуплексном УЗИ или увеличение интракавернозного давления при его мониторинге (УД: 4).

3.4.1.4.2.1. Создание шунтов в половом члене

Цель шунтирования сосудов полового члена – восстановить отток крови из кавернозных тел и в то же время нормализовать в них циркуляцию крови. Для этого при любом шунте создается окно в белочной оболочке кавернозных тел, которое можно анастомозировать с головкой, губчатым телом или веной для оттока крови [552, 576, 598].

В целом тип шунтирования зависит от предпочтений и опыта хирурга. Предпочтительно вначале использовать дистальные шунты, прежде чем переходить к созданию проксимальных шунтов (УД: 4). В ряде случаев можно выполнить биопсию кавернозных тел для выявления некроза (при его наличии шунтирование будет малоэффективным), которая помогает определить тактику лечения и консультировать пациентов, особенно при определении показаний к ранней установке пенильных протезов.

Важно незамедлительно оценить эффективность любого типа хирургической коррекции ишемического приапизма путем визуального наблюдения или методов исследования (анализ газового состава крови из кавернозных тел, дуплексное УЗИ полового члена) (УД: 4) [552, 576, 599, 600].

Частота восстановления эректильной функции после создания шунтов при продолжительной эрекции очень низкая и напрямую связана со временем ишемии [599, 600]. При длительности приапизма более 36 часов происходит необратимое структурное и функциональное повреждение эректильной ткани [599]. Считается, что у пациентов с длительным эпизодом приапизма любая операция шунтирования служит только для уменьшения боли, без адекватного сохранения эректильной функции (УД: 4) [557, 601].

Описано четыре типа операций по созданию шунтов [4, 552, 598, 601]. Небольшое число опубликованных данных не позволяет дать рекомендации по более высокой эффективности одного вмешательства в сравнении с другим на основании точных критериев оценки (УД: 4).

Чрескожные дистальные (кавернозно-гландулярные) шунты

Операция Винтера: с помощью иглы для биопсии создается окно между головкой полового члена и кавернозным телом [4, 552, 561, 602, 603] (УД: 3). Послеоперационные осложнения встречаются редко [604]. Шунт Винтера относительно простой для выполнения, но он обладает наименьшей эффективностью из всех дистальных шунтов [600].

Операция Эббеходжа: создание нескольких окон в белочной оболочке между головкой и верхушкой каждого кавернозного тела с помощью лезвия скальпеля № 11, чрескожно проведенного несколько раз [4, 552, 602, 605, 606] (УД: 3).

Т-шунт: создание двустороннего Т-образного шунта с помощью лезвия скальпеля № 10, проводимого вертикально через головку до полного доступа в кавернозное тело. Затем лезвие поворачивают на 90° от уретры и удаляют [4, 552, 602, 607] (УД: 3). При неэффективности манипуляцию можно повторить с другой стороны. После этого проводится туннелизация с помощью бужа 8 Ch, введенного через головку в кавернозное тело, которую можно проводить под ультразвуковым контролем во избежание повреждения уретры [607]. После расслабления полового члена необходимо ушить места вкола иглы в головке.

Открытые дистальные (кавернозно-гландулярные) шунты

Операция Эль-Гораба: открытое иссечение циркулярного конического лоскута дистальной части белочкой оболочки через головку с последующим ушиванием кожи непрерывным швом рассасывающейся нитью [4, 552, 602, 608, 609] (УД: 3).

Операция Бурнетта (маневр Снэйка): модификация кавернозно-гландулярного шунта Эль-Гораба включает ретроградное введение бужа Гегара 7/8 в дистальный конец каждого кавернозного тела через разрез Эль-Гораба на головке полового члена. После удаления бужа из кавернозного тела для облечения дренирования крови используют ручную компрессию полового члена в направлении от проксимального к дистальному. После детумесценции кожу головки ушивают, как при операции Эль-Гораба [4, 552, 602, 610, 611] (УД: 3). Описанные осложнения включают раневую инфекцию, некроз кожи полового члена и уретро-кожный свищ [611].

Открытые проксимальные (кавернозно-гландулярные) шунты

Операция Квакелыса: через мошоночный или промежностный доступ создается проксимальный открытый шунт между губчатым и кавернозным телами. Наиболее частые осложнения включают развитие уретро-кавернозных свищей, стриктуры уретры или кавернозита [4, 552, 598, 612] (УД: 3). При промежностном доступе к луковице губчатого тела ниже риск повреждения уретры.

Венозные анастомозы/шунты

Операция Грэйхака: заключается в мобилизации подкожной вены ниже места впадения в бедренную вену и анастомозе с кавернозным телом «конец в бок». Венозные шунты могут осложняться формированием подкожно-бедренных тромбов и тромбоэмболией легочной артерии [4, 552, 613–615] (УД: 3).

Немедленная имплантация пенильных протезов

При рефрактерном к лечению ишемическом приапизме или его длительности более 48–72 часов обычно происходит полное разрушение эректильной функции наряду с возможной деформацией полового члена. В этих случаях предлагается немедленная установка пенильных протезов [616–619] (УД: 3).

Немедленная имплантация пенильных протезов рекомендуется во избежание трудностей и осложнений, которые могут развиваться при отсроченном выполнении операции, когда уже сформировался фиброз кавернозных тел. Возможные осложнения, которые встречаются после немедленной имплантации, включают дистальную эрозию и кавернозит [616, 618], а также небольшую частоту повторных вмешательств [616]. Ранняя установка протезов также позволяет сохранить размер полового члена и препятствует развитию искривления вследствие фиброза кавернозных тел. Позднее протезы можно заменить на надувные, которые также позволяют увеличить размер цилиндров [620]. В настоящее время нет четких показаний к немедленной имплантации пенильных протезов у больных с ишемическим приапизмом [576]. Относительные показания [552] (УД: 4):

- длительность приапизма более 36 часов [619];
- аспирация и интракавернозное введение симпатомиметиков неэффективны;
- неэффективны дистальные и проксимальные шунты (хотя при позднем обращении имплантацию можно провести до формирования шунта);
- на МРТ до операции или биопсии кавернозных тел имеются признаки некроза гладких мышц кавернозных тел [552, 616] (УД: 4).

Операции при хронических осложнениях ишемического приапизма

После ишемического приапизма могут развиваться структурные изменения, включая рубцевание полового члена, мегалофаллические деформации, укорочение и возможную потерю длины, развивающуюся в результате некроза и фиброза кавернозных тел [598, 616, 621, 622]. После ишемичес-

кого приапизма часто развивается ЭД [522, 623]. К сожалению, эти осложнения могут развиваться, несмотря на успешное лечение приапизма после эффективных методов первой или второй линии.

Имплантация пенильных протезов показана пациентам с серповидно-клеточной анемией, которые не могут совершать половой акт из-за тяжелой ЭД и использовать другие методы улучшения эректильной функции (ингибиторы ФДЭ-5, интракавернозные инъекции), поскольку они могут спровоцировать развитие приапизма [552, 576]. При выраженном фиброзе кавернозных тел установка полужестких протезов предпочтительна в сравнении с имплантацией надувных протезов [616] (УД: 3). После тяжелого течения приапизма, приводящего к разрушению полового члена с развитием сложных деформаций или даже потере ткани полового члена, могут потребоваться специализированные пластические операции с одновременной имплантацией пенильных протезов [624] (УД: 3).

3.4.1.5. Резюме по данным литературы по лечению ишемического приапизма

Резюме по данным литературы	**УД**
Ишемический приапизм – это неотложное состояние, при котором обязательно экстренное оказание помощи	2b
Цель любого экстренного метода лечения – достичь состояния детумесценции и купировать боль, для того чтобы избежать необратимого повреждения кавернозных тел	3
Сохранение эректильной функции напрямую зависит от длительности приапизма	2b
Рекомендуется использовать фенилэфрин из-за его благоприятного профиля безопасности со стороны сердечно-сосудистой системы по сравнению с другими препаратами. Он обычно разбавляется физиологическим раствором до концентрации 100–500 мкг/мл и вводится в дозе 200 мкг каждые 3–5 минут напрямую в кавернозные тела, до максимальной дозы 1 мг в течение не более 1 часа. У пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском следует использовать более низкие дозы. Настоятельно рекомендуется проводить динамическое наблюдение	2b
Эффективность формирования шунтов оспаривается, и для выявления некроза гладких мышц можно выполнить биопсию кавернозных тел. Нельзя дать рекомендации по более высокой эффективности какого-либо из типов шунтирования	3
При продолжительном эпизоде приапизма развитие ЭД неизбежно, поэтому рекомендуется немедленная имплантация пенильных протезов. Ее проведение в более поздние сроки может быть затруднительным из-за выраженного фиброза кавернозных тел	2b

3.4.1.6. Рекомендации по лечению ишемического приапизма

Рекомендации	**СР**
Лечение ишемического приапизма необходимо начинать как можно раньше (в течение 4–6 часов) и проводить его пошагово	Сильная
Первый шаг в лечении ишемического приапизма – декомпрессия кавернозных тел путем аспирации до появления свежей крови	Слабая
В случае лекарственно-индуцированного приапизма после интракавернозного введения вазоактивных препаратов для лечения эректильной дисфункции в качестве первого шага можно заменить аспирацию крови интракавернозным введением симпатомиметиков	Сильная
При рецидиве приапизма после аспирации следующий шаг – интракавернозное введение симпатомиметика	Сильная
При рецидиве приапизма после аспирации и интракавернозного введения симпатомиметика необходимо повторить эти шаги несколько раз перед проведением хирургического лечения	Сильная
Лечение ишемического приапизма, связанного с серповидно-клеточной анемией, не отличается от лечения идиопатического ишемического приапизма. Рекомендуется проводить другие поддерживающие мероприятия (внутривенную инфузию, оксигенотерапию с подщелачиванием бикарбонатами, обменное переливание крови), но они не должны приводить к задержке основного лечения	Сильная
Хирургическое лечение рекомендуется только при неэффективности аспирации крови и интракавернозного введения симпатомиметиков или при длительности приапизма не более 72 часов	Сильная
Вначале показана установка дистальных шунтов, а при их неэффективности – проксимальных	Сильная
При длительности приапизма более 36 часов или неэффективности всех проводимых вмешательств рекомендуется предлагать немедленную имплантацию пенильных протезов	Сильная

3.4.1.7. Наблюдение

Наблюдение пациентов после успешного лечения ишемического приапизма включает модификацию факторов риска (при их наличии) для профилактики повторного эпизода и оценку эректильной функции, поскольку она может быть в значительной степени нарушена, особенно в случае формирования шунтов. Фиброз полового члена, как правило, легко выявляется при физикальном исследовании.

3.4.2. Артериальный приапизм (неишемический, или приапизм высокого потока)

3.4.2.1. Эпидемиология, этиология, патогенез

Эпидемиологические данные по артериальному приапизму практически полностью получены из небольших серий случаев [552, 572, 573, 625, 626]. Обычно приапизм высокого потока вызывается тупой травмой промежности или полового члена [627], которая приводит к повреждению кавернозной артерии с формированием фистулы между артерией и лакунарными пространствами синусоидной ткани [626]. Нерегулируемый ток крови приводит к сохраняющейся эрекции, возможно посредством стимуляции эндотелиальной NO-синтазы турбулентным кровотоком [628]. При сексуальной стимуляции частичная эрекция может усиливаться за счет расслабления трабекулярных гладких мышц, приводящего к активации корпорального веноокклюзивного механизма [626, 629].

Между травмой и развитием приапизма обычно наблюдается перерыв, который может достигать 2–3 недель [629]. Он связан со спазмом или ишемическим некрозом поврежденной артерии с развитием фистулы после разрешения спазма или реканализацией ишемического сегмента.

В редких случаях артериальный приапизм связан с метастатическим поражением полового члена [630, 631] или острым повреждением спинного мозга [632]; также он может развиваться после интракавернозной инъекции или аспирации при повреждении кавернозной артерии или ее ветви [633, 634]. В таких случаях он может осложнять течение ишемического приапизма. Также описано его развитие после внутренней оптической уретротомии [635] и операции Несбита [636]. Хотя серповидно-клеточная анемия обычно приводит к развитию ишемического варианта, описаны единичные случаи артериального приапизма [637].

3.4.2.1.1. Резюме по данным литературы по эпидемиологии, этиологии и патогенезу артериального приапизма

Резюме по данным литературы	**УД**
Артериальный приапизм обычно развивается после тупой травмы промежности или полового члена	2

3.4.2.2. Классификация

Артериальный приапизм – это продолжительная эрекция, вызванная нерегулируемым притоком крови по кавернозным артериям [552]. Пациенты обычно обращаются с эрекцией без полной ригидности кавернозных тел, которая не сопровождается болью. При сексуальной стимуляции может развиваться полностью ригидная эрекция.

3.4.2.3. Диагностика артериального приапизма

3.4.2.3.1. Анамнез

При диагностике артериального приапизма тщательный сбор анамнеза является обязательным, и он должен следовать принципам, описанным в табл. 12. Артериальный приапизм предполагается при отсутствии боли и неполной ригидности полового члена (табл. 13). При сексуальной стимуляции может возникать полноценная эрекция. В анамнезе обычно встречается травма при половом акте или тупая травма полового члена. Посттравматический приапизм у взрослых и детей может развиваться через несколько часов или дней после травмы. Сексуальная функция обычно не нарушается.

3.4.2.3.2. Физикальное исследование

При артериальном приапизме кавернозные тела напряжены, но не полностью ригидны (табл. 13). При осмотре живота и промежности можно выявить признаки травмы.

3.4.2.3.3. Лабораторная диагностика

При артериальном приапизме из кавернозных тел аспирируют светлую артериальную кровь, а при ишемическом – темную кровь (табл. 13) (УД: 2b). Анализ газового состава крови необходим для дифференциальной диагностики артериального и ишемического приапизма (табл. 14).

3.4.2.3.4. Визуализация полового члена

При обследовании пациентов с артериальным приапизмом рекомендуется проводить цветное дуплексное УЗИ полового члена и промежности, поскольку оно позволяет дифференцировать артериальный и ишемический приапизм в качестве альтернативы или дополнения к анализу газового состава крови [570–572] (УД: 2b). При УЗИ рекомендуется оценивать весь ствол полового члена и промежность. При артериальном приапизме на УЗИ выявляется турбулентный ток крови в зоне фистулы, что помогает локализовать место травмы, поскольку у пациентов скоростные показатели тока в кавернозных артериях в пределах нормы или повышены.

Артериография срамной артерии у отдельных пациентов с артериальным приапизмом позволяет выявить характерное покраснение в зоне повреждения кавернозной артерии [638, 639]. Однако, учитывая инвазивный характер, ее необходимо проводить только в случае артериального приапизма, когда планируется эмболизация [552, 568] (УД: 3).

Роль МРТ в диагностике приапизма остается противоречивой. При артериальном приапизме ее значение ограничено, поскольку МРТ не всегда позволяет визуализировать небольшие сосуды полового члена и артериовенозную фистулу [640].

3.4.2.3.5. Рекомендации по диагностике артериального приапизма

Аналогичны рекомендациям, приведенным в разделе 3.4.1.3.5.

3.4.2.4. Лечение артериального приапизма

Приапизм высокого потока не требует экстренного лечения, поскольку отсутствует ишемия полового члена. Это позволяет спланировать и обсудить вмешательство с пациентом, чтобы он понимал риски и осложнения лечения [552, 568] (УД: 3).

3.4.2.4.1. Консервативное лечение

Консервативное лечение включает аппликацию льда на промежность или сдавление промежности [572, 625, 641, 642]. Его можно проводить во всех случаях, особенно у детей [643] (УД: 3). Описаны случаи самостоятельного закрытия фистулы. Даже при неэффективности консервативного лечения ответ на сексуальную стимуляцию позволяет совершать половой акт. В литературе описаны случаи проведения андрогенной депривации (введение лейпролида, бикалутамида и кетоконазола) с целью закрытия фистулы для уменьшения спонтанных и ночных эрекций [644]. Однако следует учитывать риск развития сексуальной дисфункции. Крайне редко у пациентов может развиваться ЭД или снижение ригидности дистальной части полового члена на фоне консервативного лечения, вследствие чего необходимо рассматривать более раннее проведение селективной эмболизации [645].

Аспирация крови при артериальном приапизме неэффективна, и не рекомендуется использовать альфа-адреноблокаторы из-за возможных серьезных нежелательных явлений, связанных с попаданием препаратов в системный кровоток.

3.4.2.4.2. Селективная артериальная эмболизация

Селективную артериальную эмболизацию можно проводить аутологичным сгустком [646–648], гелем или губкой [647, 649] или более перманентными веществами, включая спирали [647, 649–651] или акриловый клей [652] (УД: 3). В относительно небольших нерандомизированных исследованиях эффективность составляет до 89% [653]. К настоящему времени не получено убедительных данных, показывающих относительные преимущества различных типов эмболов. Использование аутологичного сгустка обладает некоторыми преимуществами, по крайней мере теоретически. Оно позволяет временно закрыть фистулу, но после лизиса сгустка повреждение артерии обычно не сохраняется и кровоток в половом члене возвращается к нормальным показателям. Использование постоянных эмболов, таких как спирали, приводит к постоянному блоку артерии и может вызвать нарушение спонтанной эректильной функции. Другие возможные осложнения включают гангрену полового члена, ишемию ягодиц, кавернозит и абсцесс на промежности [552, 654].

После чрескожной эмболизации достаточно наблюдения в течение 1–2 недель. Эффективность эмболизации можно определить при клиническом обследовании и на цветном дуплексном УЗИ [571]. При наличии сомнений требуется выполнение повторной артериографии. После однократной эмболизации частота рецидива может достигать 7–27% [647, 648, 655] (УД: 3). В редких случаях необходима повторная эмболизация. Сексуальная функция после эмболизации может ухудшаться, но примерно у 80% пациентов наблюдается ее полное восстановление [655, 656] (УД: 3).

Хотя описана эффективность эмболизации у детей, она технически затруднительна и требует участия специалиста по интервенционным радиологическим вмешательствам у детей [580, 657].

3.4.2.4.3. Хирургическое лечение

Хирургическое лечение включает селективную перевязку фистулы через транскорпоральный доступ под контролем цветного дуплексного УЗИ [4, 569, 658]. Хотя хирургическое лечение при артериальном приапизме эффективно, оно технически затруднительно и несет значительные риски, в основном эректильной дисфункции, связанной со случайной перевязкой кавернозной артерии вместо фистулы. В настоящее время открытое вмешательство выполняется редко, только при наличии противопоказаний к селективной эмболизации или недоступности метода и его неэффективности (УД: 4).

3.4.2.5. Резюме по данным литературы по лечению артериального приапизма

Резюме по данным литературы	**СР**
Приапизм высокого потока не требует экстренного вмешательства, поэтому можно спланировать его лечение	2b
Консервативное лечение включает аппликацию льда на промежность или сдавление промежности. Оно может быть эффективным, особенно у детей. С целью закрытия фистулы можно использовать андрогенную депривацию для уменьшения спонтанных и ночных эрекций	3
Селективная эмболизация артерии с использованием временных или постоянных эмболов считается наиболее эффективным методом лечения. В настоящее время нельзя дать рекомендаций по наилучшему веществу для эмболизации в отношении сохранения эректильной функции	3
При рецидиве артериального приапизма после селективной эмболизации необходима повторная операция	2b
Селективная перевязка фистулы остается последним вариантом лечения при неэффективности эмболизации	3

3.4.2.6. Рекомендации по лечению артериального приапизма

Рекомендации	**СР**
Приапизм высокого потока не требует экстренного вмешательства, поэтому можно спланировать его лечение	Слабая
Консервативное лечение включает аппликацию льда на промежность или сдавление промежности. Оно может быть эффективным, особенно у детей. Андрогенную депривацию можно использовать только у взрослых	Слабая
Проводите суперселективную эмболизацию артерии с использованием временных эмболов	Сильная
При рецидиве артериального приапизма после селективной эмболизации необходима повторная операция с использованием временных или постоянных эмболов	Слабая
Селективная перевязка фистулы остается последним вариантом лечения при неэффективности эмболизации	Слабая

3.4.2.7. Наблюдение

Наблюдение пациентов после успешного лечения артериального приапизма включает оценку эректильной функции и клиническое обследование для выявления признаков рецидива, особенно после эмболизации.

3.4.3. Перемежающийся (рецидивирующий) приапизм

3.4.3.1. Эпидемиология, этиология, патогенез

Эпидемических исследований по перемежающемуся приапизму не проводилось [8, 659]. Рецидивирующий приапизм часто развивается у пациентов с серповидно-клеточной анемией (42–64%) [660, 661], а у подростков и молодых мужчин частота приапизма составила 35%, из которых в 72% случаев приапизм был рецидивирующим [8].

Этиология перемежающегося приапизма не отличается от этиологии ишемического. Серповидно-клеточная анемия – это наиболее частая причина перемежающегося приапизма. Он может также быть идиопатическим и в редких случаях связан с неврологическими нарушениями. Кроме того, у мужчин, у которых развивается острый ишемический эпизод, особенно при продолжительном течении (более 4 часов), повышен риск развития перемежающегося приапизма [623].

В последнее время проводился ряд исследований, в которых предложены новые механизмы развития перемежающегося приапизма, включая воспаление, клеточную адгезию, метаболизм оксида азота, сосудистую реактивность и коагуляцию [552, 564, 592, 662, 663].

3.4.3.1.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по эпидемиологии, этиологии и патогенезу перемежающегося приапизма

Резюме по данным литературы	**УД**
Перемежающийся приапизм имеет такую же этиологию, как и ишемический, и при отсутствии лечения вызывает значительное повреждение полового члена. Самой частой причиной является серповидно-клеточная анемия. Кроме того, он может также быть идиопатическим и в редких случаях связан с неврологическими нарушениями	3

3.4.3.2. Классификация

Перемежающийся приапизм, также описанный как периодический или рецидивирующий, – это заболевание, которое характеризуется повторяющимися болезненными эпизодами продолжительной эрекции. Эрекция разрешается спонтанно с периодами детумесценции [592, 662]. Он является аналогом повторных эпизодов ишемического приапизма. Длительность эрекции при перемежающемся приапизме обычно меньше, чем при ишемическом типе [4]. Со временем частота и/или длительность эпизодов приапизма могут увеличиваться и отдельные эпизоды иногда переходят в классический ишемический приапизм.

3.4.3.3. Диагностика перемежающегося приапизма

3.4.3.3.1. Анамнез

При диагностике артериального приапизма тщательный сбор анамнеза является обязательным, и он должен следовать принципам, описанным в табл. 12. В анамнезе обычно выявляются повторные эпизоды продолжительной эрекции. Эпизод приапизма обычно начинается во время сна, а после просыпания не наступает детумесценция. Эпизоды перемежающегося приапизма в основном болезненны, и по этой причине пациенты обращаются за медицинской помощью.

3.4.3.3.2. Физикальное исследование

При перемежающемся приапизме эрекция болезненна, как при ишемическом типе, но ее длительность, как правило, меньше. В промежутках между эпизодами половой член, как правило, без изменений, но в некоторых случаях определяются признаки фиброза. Иногда половой член становится увеличенным, это состояние называется мегалофаллосом.

3.4.3.3.3. Лабораторная диагностика

Лабораторная диагностика следует тем же принципам, что и при других типах приапизма. Рекомендуется выявлять все возможные причины, а обследование проводится в зависимости от данных анамнеза, физикального исследования и лабораторных изменений.

3.4.3.3.4. Визуализация полового члена

Перемежающийся приапизм не имеет специфических признаков. Рекомендуется выполнить дуплексное УЗИ полового члена и промежности и МРТ, поскольку они позволяют дифференцировать артериальный и ишемический приапизм.

3.4.3.3.5. Рекомендации по диагностике приапизма

Аналогичны рекомендациям, приведенным в разделе 3.4.1.3.5. Перемежающийся приапизм является рецидивирующим или периодическим типом ишемического приапизма.

3.4.3.4. Лечение перемежающегося приапизма

Основная цель лечения пациентов с перемежающимся приапизмом – профилактика последующих эпизодов, чего обычно удается достичь фармакологически. Лечение каждого острого эпизода не отличается от подходов при ишемическом приапизме: аспирация/промывание в комбинации с интракавернозным введением альфа-адреномиметиков. К сожалению, эффективность и безопасность различных методов лечения плохо описаны в литературе. Так, большинство публикаций представляет собой небольшие серии случаев, и рабочей группы недоступны опубликованные хорошо спланированные контролируемые исследования эффективности и безопасности этих методов лечения [563, 592, 662].

3.4.3.4.1. Альфа-адреномиметики

Результаты исследований пероральных альфа-адреномиметиков при перемежающемся приапизме свидетельствуют о том, что их ежедневное использование эффективно в качестве профилактики [664]. Побочные эффекты лекарственной терапии включают тахикардию и чувство «замирания» сердца. Также для терапии первой линии можно использовать псевдоэфедрин, широко применяемый пероральный антиконгестант [589]. Тем не менее его влияние на гладкие мышцы кавернозных тел до конца не изучено. Этилэфрин – это альфа-адреномиметик, успешно применяемый для профилактики перемежающегося приапизма, связанного с серповидно-клеточной анемией. Он принимается перорально в дозе 50–100 мг/сут, с эффективностью до 72% [11, 665, 666]. В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании, в котором изучали профилактическое применение этилэфрина и эфедрина, не показано различий по эффективности этих препаратов.

3.4.3.4.2. Гормональные манипуляции для изменения уровня тестостерона

Цель гормональной терапии – снизить уровень тестостерона крови для подавления влияния андрогенов на эрекцию [563, 592, 667]. Для этого используют агонисты или антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), антиандрогены или эстрогены [668] (УД: 4). Возможные побочные эффекты включают приливы, гинекомастию, нарушение эректильной функции, снижение либидо и астению. Все препараты обладают схожим профилем эффективности (УД: 4), хотя нежелательные явления эстрогенов со стороны сердечно-сосудистой системы ограничивают клиническое применение. Альтернативными препаратами, которые обладают умеренной эффективностью, являются ингибиторы 5-альфа-редуктазы [669] (УД: 3) и кетоконазол, противогрибковый препарат, который снижает синтез тестостерона в надпочечниках и яичках [667, 670] (УД: 4).

Из гормональных препаратов, которые рекомендуются для профилактики приапизма, агонисты ГНРГ и антиандрогены считаются наиболее эффективными и безопасными. Они рекомендуются для первой линии терапии перемежающегося приапизма у взрослых мужчин (УД: 4).

Длительность гормональной терапии для эффективного уменьшения числа рецидивов приапизма по-прежнему сложно определить. В настоящее время невозможно сделать выводы по эффективности, дозам и длительности терапии. Кроме того, гормональные препараты могут оказывать контрацептивное влияние и нарушать естественное половое созревание. В связи с этим необходимо проявлять осторожность при использовании гормональных препаратов у мальчиков препубертатного возраста, подростков или мужчин, которые пытаются завести ребенка. Снижение уровня тестостерона до кастрационного имеет контрацептивный эффект и может вызывать нарушение роста и оказывать значительное влияние на сексуальную функцию.

3.4.3.4.3. Дигоксин

Дигоксин (сердечный гликозид с положительным инотропным влиянием) используют для лечения застойной сердечной недостаточности. Он регулирует тонус гладких мышц через несколько различных сигнальных путей, приводящих к детумесценции полового члена [563, 592, 671]. Использование поддерживающей дозы дигоксина (0,25–0,5 мг/сут) при идиопатическом перемежающемся приапизме снижает число обращений в больницу и улучшает качество жизни [595]. В небольшом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании показано, что прием дигоксина (0,25–0,5 мг/сут) приводит к снижению сексуального влечения и возбуждения с сопутствующим снижением ригидности полового члена вне зависимости от изменения уровня тестостерона, эстрогенов и лютеинизирующего гормона [671] (УД: 2b). Частые побочные эффекты включают снижение либидо, анорексию, тошноту, рвоту, смятение, нечеткость зрения, головную боль, гинекомастию, сыпь и аритмию.

3.4.3.4.4. Тербуталин

Тербуталин, бета-агонист, вызывающий вазодилатацию, приводит к расслаблению гладких мышц сосудов [563, 592]. При пероральном приеме он позволяет профилактировать перемежающийся приапизм, связанный с введением алпростадила, с частотой детумесценции 36% [589] (УД: 3). В единственном рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании (n = 68), включавшем пациентов с фармакологически индуцированным приапизмом, частота детумесценции составила 42% в группе тербуталина по сравнению с 15% в группе плацебо [590] (УД: 1b). Частые побочные эффекты включают нервозность, потливость, сонливость, чувство «замирания» сердца, головную боль, головокружение, приливы, тошноту и слабость.

3.4.3.4.5. Габапентин

Габапентин обладает противосудорожным, антиноцицептивным и анксиолитическим действием и широко применяется в качестве анальгезирующего и противоэпилептического препарата. Предпо-

лагаемый механизм действия связан с ингибированием потенциалзависимых кальциевых каналов, которые облегчают синаптическую передачу [667], и снижением уровня тестостерона и фолликулостимулирующего гормона [672]. Препарат принимается в дозе 400 мг 4 р/сут до 2400 мг ежедневно, до полной детумесценции полового члена, с последующим приемом поддерживающей дозы 300 мг/сут [673] (УД: 4). Частые побочные эффекты включают аноргазмию и нарушение эректильной функции.

3.4.3.4.6. Баклофен

Баклофен – это производное гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), которое действует как миорелаксант и спазмолитик. Он может ингибировать развитие эрекции и эякуляции посредством ГАМК-активности и профилактировать рецидивные рефлексогенные или продолжительные эрекции при неврологических заболеваниях [563]. Пероральный прием баклофена обладает небольшой эффективностью, и его обычно не используют при перемежающемся приапизме, хотя интратекальное введение препарата более эффективно [592, 674–676] (УД: 4). Частые побочные эффекты включают сонливость, смятение, головокружение, слабость, усталость, головную боль, гипотензию и тошноту.

3.4.3.4.7. Гидроксиуреа

Гидроксиуреа блокирует синтез ДНК за счет ингибирования рибонуклеотидредуктазы, которая блокирует клетки в S-фазе [667, 677]. Этот препарат обладает доказанной эффективностью при серповидно-клеточной анемии и улучшает ожидаемую продолжительность жизни [591, 678]. В литературе приводятся ограниченные данные по профилактическому использованию гидроксиуреи у пациентов с серповидно-клеточной анемией и рецидивирующим приапизмом (УД: 3) [667, 677, 679]. Возможные побочные эффекты включают олигоспермию и язвы нижних конечностей.

3.4.3.4.8. Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа

Низкие дозы ингибиторов ФДЭ-5 обладают парадоксальным эффектом в разрешении и профилактике перемежающегося приапизма, преимущественно у пациентов с идиопатическим типом и приапизмом, связанным с серповидно-клеточной анемией [563, 592, 680–684] (УД: 3). При использовании ингибиторов ФДЭ-5 для лечения приапизма важно помнить о том, что прием можно начинать, только когда половой член находится в состоянии детумесценции, но не во время острого эпизода. Эффективность наблюдается через 1 неделю после начала систематического приема ингибиторов ФДЭ-5. В литературе не описано нарушения сексуальной функции (УД: 3). Действие ингибиторов ФДЭ-5 основано на увеличение функции ФДЭ-5 за счет повышения концентрации цГМФ в гладких мышцах в состоянии нарушения функции NO, которое возникает при приапизме на фоне основного заболевания. Оно может привести к изменениям сигнального пути NO со снижением регуляции ФДЭ-5 в половом члене, что препятствует полному распаду цГМФ в кавернозных телах [563, 592, 680, 683].

3.4.3.4.9. Интракавернозные инъекции

У некоторых пациентов с перемежающимся приапизмом, которые начали получать системную терапию для профилактики рецидива нежелательных эрекций, может не наблюдаться быстрого терапевтического эффекта. В таких случаях могут временно потребоваться интракавернозные самостоятельные инъекции симпатомиметиков на дому [563, 592]. Наиболее часто используют фенилэфрин и этилэфрин (как описано выше для лечения ишемического приапизма) [4, 452, 659, 666] (УД: 3). Частые побочные эффекты включают гипертензию, коронарную ишемию и аритмию.

Тканевый активатор плазминогена (ТАП) – это секретируемая протеаза крови, которая превращает профермент плазминоген в плазмин, действующий как фибринолитический фермент. Ограниченные клинические данные свидетельствуют о том, что однократное интракавернозное введение ТАП эффективно для лечения перемежающегося приапизма [667, 685] (УД: 3). Наиболее частый побочный эффект – это небольшое кровотечение.

3.4.3.5. Резюме по данным литературы по лечению перемежающегося приапизма

Резюме по данным литературы	**СР**
Основная цель лечения пациентов с перемежающимся приапизмом заключается в профилактике последующих эпизодов, для которой обычно используется фармакотерапия	2b
Ингибиторы ФДЭ-5 обладают парадоксальным эффектом в разрешении и профилактике перемежающегося приапизма, в основном у пациентов с идиопатической формой или приапизмом, связанным с серповидно-клеточной анемией	3
Можно использовать другие системные препараты (дигоксин, альфа-адреномиметики, баклофен, габапентин, тербуталин), но литературные данные по их применению ограничены	3

3.4.3.6. Рекомендации по лечению перемежающегося приапизма

Рекомендации	**СР**
Лечение каждого обострения не отличается от лечения ишемического приапизма	Сильная
Для профилактики последующих эпизодов можно использовать гормональную терапию (преимущественно аналоги или антагонисты ГНРГ) и/или антиандрогены. Эти препараты не следует применять до полового созревания	Слабая
Лечение ингибиторами ФДЭ-5 необходимо начинать, только когда половой член находится в расслабленном состоянии	Слабая
Дигоксин, альфа-адреномиметики, баклофен, габапентин или тербуталин можно использовать только у пациентов с очень частыми и неконтролируемыми эпизодами	Слабая
Для лечения острого эпизода на промежуточной основе можно рекомендовать самостоятельные интракавернозные инъекции симпатомиметиков на дому, до тех пор пока не разрешится ишемический приапизм	Слабая

3.4.3.7. Наблюдение

Наблюдение пациентов с перемежающимся приапизмом включает сбор анамнеза и клиническое обследование для определения эффективности лечения в отношении профилактики или снижения выраженности эпизодов, а также оценки эректильной функции и фиброза полового члена.

4. Литература (представлена в конце издания)

5. Конфликт интересов

Все члены рабочей группы ЕАУ по мужской сексуальной дисфункции 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.

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 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 мужскому бесплодию

A. Jungwirth (председатель), T. Diemer (вице-председатель), Z. Kopa, C. Krausz, S. Minhas, H. Tournaye

Перевод: К.А. Ширанов

Научное редактирование: О.И. Аполихин, Е.А. Ефремов, А.А. Камалов, В.А. Божедомов, Д.А. Охоботов

© Европейская ассоциация урологов, 2019

СОДЕРЖАНИЕ

1. ВВЕДЕНИЕ 5
   1.1. Цель 5
   1.2. История публикаций 5
   1.3. Доступные публикации 5
   1.4. Состав рабочей группы 5
2. МЕТОДЫ 5
   2.1. Введение 5
   2.2. Рецензирование 6
3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ЭТИОЛОГИЯ – ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ 6
   3.1. Введение 6
   3.2. Рекомендации и эпидемиология и этиология 7
4. ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И ДИАГНОСТИКА – ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ 7
   4.1. Прогностические факторы 7
   4.2. Диагностика 8
      4.2.1. Анализ эякулята 8
         4.2.1.1. Частота выполнения анализа эякулята 8
      4.2.2. Рекомендации по диагностике мужского бесплодия 9
5. СОСТОЯНИЯ, КОТОРЫЕ ПРИВОДЯТ К МУЖСКОМУ БЕСПЛОДИЮ 9
   5.1. Первичные сперматогенные нарушения 9
      5.1.1. Этиология 9
      5.1.2. Анамнез и физикальное обследование 9
         5.1.2.1. Анализ эякулята 10
         5.1.2.2. Определение уровня гормонов 10
         5.1.2.3. Ультразвуковое исследование 10
         5.1.2.4. Биопсия яичка 10
      5.1.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по тестикулярной недостаточности 10
   5.2. Генетические нарушения при бесплодии 11
      5.2.1. Хромосомные аномалии 11
         5.2.1.1. Аномалии половых хромосом (синдром Клайнфельтера и его варианты (47,XXY; 46,XY/47,XXY мозаицизм)) 11
         5.2.1.2. Нарушения в аутосомных хромосомах 12
         5.2.1.3. Аномалии половой хромосомы 12
      5.2.2. Генетические дефекты 12
         5.2.2.1. Мутации, сцепленные с X-хромосомой, и мужское бесплодие 12
         5.2.2.2. Синдром Каллмана 12
         5.2.2.3. Легкая форма синдрома нечувствительности к андрогенам 12
         5.2.2.4. Другие аберрации X-хромосомы 13
      5.2.3. Y-хромосома и мужское бесплодие 13
         5.2.3.1. Клинические проявления микроделеций Y-хромосомы 13
      5.2.4. Мутации при муковисцидозе и мужское бесплодие 14
         5.2.4.1. Одно- или двустороннее отсутствие или патология семявыносящего протока и аномалии почек 15
         5.2.4.2. Неизвестные генетические изменения 15
      5.2.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по генетическим нарушениям при мужском бесплодии 16
   5.3. Обструктивная азооспермия 16

5.2.4.3. Фрагментация ДНК сперматозоидов 16
5.2.4.4. Генетическое консультирование и ИКСИ 16
5.3.1. Классификация 17
5.3.1.1. Интратестикулярная обструкция 17
5.3.1.2. Обструкция на уровне придатка яичка 17
5.3.1.3. Обструкция на уровне семявыносящих протоков 17
5.3.1.4. Обструкция на уровне семявыбрасывающих протоков 17
5.3.1.5. Функциональная обструкция дистальной части семявыносящих протоков 17
5.3.2. Диагностика 17
5.3.2.1. Клинический анамнез 17
5.3.2.2. Физикальное исследование 17
5.3.2.3. Анализ эякулята 18
5.3.2.4. Уровень гормонов 18
5.3.2.5. Биопсия яичка 18
5.3.3. Лечение 18
5.3.3.1. Интратестикулярная обструкция 18
5.3.3.2. Обструкция на уровне придатка яичка 18
5.3.3.3. Обструкция проксимальной части семявыносящего протока 18
5.3.3.4. Обструкция дистальной части семявыносящего протока 18
5.3.3.5. Обструкция семявыбрасывающего протока 19
5.3.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по обструктивной азооспермии 19
5.4. Варикоцеле 19
5.4.1. Классификация 19
5.4.2. Диагностика 19
5.4.3. Основные положения 19
5.4.3.1. Варикоцеле и бесплодие 19
5.4.3.2. Варикоцелэктомия 20
5.4.3.3. Профилактическая варикоцелэктомия 20
5.4.4. Лечение 20
5.4.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по варикоцеле 21
5.5. Гипогонадизм 21
5.5.1. Эпидемиология и этиология 21
5.5.2. Гипогонадотропный гипогонадизм: этиология, диагностика и лечение 22
5.5.3. Гипергонадотропный гипогонадизм: этиология, диагностика и лечение 22
5.5.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по гипогонадизму 23
5.6. Крипторхизм 23
5.6.1. Этиология и патогенез 23
5.6.1.1. Патофизиологические эффекты крипторхизма 23
5.6.2. Лечение крипторхизма 24
5.6.2.1. Гормональная терапия 24
5.6.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по крипторхизму 24
5.7. Идиопатическое мужское бесплодие 25
5.7.1. Лечение 25
5.7.1.1. Эмпирическое лечение 25
5.7.2. Рекомендации по идиопатическому мужскому бесплодию 25
5.8. Мужская контрацепция 25
5.8.1. Вазэктомия 25
5.8.1.1. Техника операции 26
5.8.2. Консультирование 26
5.8.3. Восстановление проходимости семявыносящих путей после вазэктомии 26
5.8.3.1. Роль времени, прошедшего с момента вазэктомии 26
5.8.3.2. Эпидидимовазостомия 27
5.8.3.3. Микрохирургические операции по восстановлению проходимости семявыносящих протоков после вазэктомии или методы по выделению сперматозоидов из яичка или придатка для ИКСИ 27

5.8.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по мужской контрацепции 27
5.9. Инфекции мужских добавочных половых желез и бесплодие 27
5.9.1. Введение 27
5.9.2. Диагностика 27
5.9.2.1. Анализ эякулята 27
5.9.2.2. Микробиологические данные 27
5.9.2.3. Лейкоциты 28
5.9.2.4. Качество эякулята 28
5.9.2.5. Изменения в семенной плазме 28
5.9.2.6. Дисфункция секреции добавочных мужских половых желез 28
5.9.2.7. Свободные радикалы кислорода 28
5.9.2.8. Лечение 28
5.9.3. Эпидидимит 29
5.9.3.1. Диагностика 29
5.9.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по инфекциям мужских половых желез 29
5.10. Герминогенные опухоли и микрокальцинаты яичек 29
5.10.1. Герминогенные опухоли и мужское бесплодие 29
5.10.2. ГОЯ и репродуктивная функция 30
5.10.3. Микрокальцинаты яичка 30
5.10.4. Рекомендации по герминогенным опухолям яичка и микрокальцинатам яичка 30
5.11. Нарушения эякуляции 31
5.11.1. Классификация и этиология 31
5.11.1.1. Анэякуляция 31
5.11.1.2. Аноргазмия 31
5.11.1.3. Отсроченная эякуляция 31
5.11.1.4. Ретроградная эякуляция 32
5.11.1.5. Астеническая эякуляция 32
5.11.1.6. Преждевременная эякуляция 32
5.11.2. Диагностика 32
5.11.2.1. Анамнез 32
5.11.2.2. Физикальный осмотр 32
5.11.2.3. Постэякуляторный анализ мочи 32
5.11.2.4. Микробиологическое обследование 32
5.11.2.5. Дополнительные методы диагностики 32
5.11.3. Лечение 33
5.11.3.1. Этиотропное лечение 33
5.11.3.2. Симптоматическая терапия 33
5.11.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по нарушению эякуляции 34
5.12. Криоконсервация сперматозоидов 34
5.12.1. Показания к хранению 34
5.12.2. Меры предосторожности и варианты техники 35
5.12.2.1. Замораживание и размораживание 35
5.12.2.2. Криоконсервация небольшого количества эякулята 35
5.12.2.3. Проверка на инфекции и превентивный анализ 36
5.12.2.4. Меры безопасности, применяемые для предотвращения потери сохраняемого материала 36
5.12.2.5. «Сиротские» (орфанные) образцы 36
5.12.3. Биологические аспекты 36
5.12.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по криоконсервации эякулята 36
6. ЛИТЕРАТУРА 37
7. КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ 37
9. ИНФОРМАЦИЯ ПО ЦИТИРОВАНИЮ 37

1. Введение

1.1. Цель

Группа Европейской ассоциации урологов (EAU) по составлению Клинических рекомендаций по мужскому бесплодию подготовила этот документ в помощь урологам и другим специалистам, имеющим отношение к лечению мужского бесплодия. Как правило, урологи первыми обследуют мужчин при подозрении на наличие бесплодия. Мужское бесплодие может быть мультифакторной проблемой, требующей участия специалистов смежных областей.

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. История публикаций

Рекомендации по мужскому бесплодию впервые были опубликованы в 2001 г. с полным обновлением в 2004, 2007, 2010, 2013, 2014, 2015 и 2016 гг. В 2017 г. проведен обширный поиск, охватывающий все вопросы рекомендаций, с последующим их обновлением.

1.3. Доступные публикации

Доступны краткие рекомендации как в печатном виде, так и в различных версиях для мобильных устройств, в которых представлены основные данные из рекомендаций по мужскому бесплодию. Это сокращенные версии, которые требуют обращения к полному тексту рекомендаций. Рабочая группа опубликовала ряд научных статей в журнале ЕАУ European Urology [1, 2]. В 2012 г. опубликована отдельная статья по вазэктомии [2]. Все документы доступны для просмотра и скачивания на сайте ЕАУ: http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/.

1.4. Состав рабочей группы

Рабочая группа ЕАУ по мужскому бесплодию состоит из урологов, эндокринологов и гинекологов, прошедших специальное обучение по андрологии и имеющих опыт диагностики и лечения мужского бесплодия. 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/ male-infertility/.

2. Методы

2.1. Введение

В пересмотр 2018 г. отдел ЕАУ по рекомендациям внедрил модифицированную методологию GRADE во все 20 разделов рекомендаций [3, 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 [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» [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.

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. В частности, в разработке рекомендаций участвовало Греческое общество репродуктивной медицины.

Рекомендации, представленные в настоящем документе, основаны на систематическом обзоре литературы, выполненном членами рабочей группы. Использовался словарь медицинских предметных рубрик Medical Subject Headings (MeSH) по протоколу «свободный текст», с введением фразы «мужское бесплодие» в сочетании с терминами «диагностика», «эпидемиология», «методы исследования», «лечение», «нарушение сперматогенеза», «генетические нарушения», «обструкция», «гипогонадизм», «варикоцеле», «крипторхизм», «рак яичка», «инфекции добавочных мужских желез», «идиопатический», «контрацепция», «нарушение эякуляции» и «криоконсервация».

Для издания 2018 г. был проведен обширный поиск, охватывающий все вопросы рекомендаций, начиная с последней отметки апреля 2016 г. по май 2017 г. в базе данных Embase, Medline и центральном реестре контролируемых исследований Кохрана, с ограничением по обзорам и метаанализам рандомизированных контролируемых исследований. Поиск позволил найти 779 статей, из которых в анализ включено 9. Подробное описание стратегии поиска доступно по адресу: http://www.uroweb.org/guideline/male-infertility/.

2.2. Рецензирование

Настоящий документ прошел рецензирование перед публикацией в 2015 г. 2.3. Будущие цели

В последующие обновления рекомендаций по мужскому бесплодию будут включены результаты продолжающихся и новых систематических обзоров.

В настоящее время проводятся следующие систематические обзоры:

- Каковы преимущества и недостатки дието- и/или фармакологической терапии, влияние на частоту наступления беременности и параметры эякулята у мужчин с идиопатическим бесплодием? [7].

3. Эпидемиология и этиология – общие принципы

3.1. Введение

Определение

«Под бесплодием понимается отсутствие в течение года и более беременности у женщины в сексуально активной паре, не использующей противозачаточные средства» (ВОЗ) [8].

Приблизительно 15% сексуально активных пар не достигают беременности в течение года и обращаются за помощью по этому поводу. Каждая 8-я пара имеет проблемы при попытке зачать первого ребенка, а каждая 6-я пара – при зачатии второго и далее ребенка. В конечном счете 3% женщин остаются бездетными, а 6% уже рожавших женщин не способны иметь столько детей, сколько они хотят [9]. Бесплодие поражает и мужчин, и женщин. У половины (50%) бездетных пар бесплодие связано с «мужским фактором», проявляющимся отклонениями в параметрах эякулята. В ряде случаев женщина с хорошей способностью к зачатию может компенсировать проблемы с фертильностью у мужчины, поэтому обычно бесплодие проявляется при снижении фертильности у обоих партнеров [8]. Фертильность мужчин может снижаться в результате следующих факторов [8]:

- 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% случаев не удается выявить причинный фактор мужского бесплодия (идиопатическое бесплодие). У этих пациентов в анамнезе нет заболеваний, нарушающих фертильность, изменений при физикальном исследовании или гормональных, генетических и биохимических показателей. При этом в анализе эякулята выявляются патологические изменения (см. раздел 4.2.1). В таблице 1 представлены основные факторы, связанные с мужским бесплодием. Идиопатическое мужское бесплодие может быть вызвано несколькими факторами, включая гормональные нарушения, возникающие вследствие загрязнения окружающей среды, процесса накопления свободных радикалов кислорода или генетических и эпигенетических отклонений.

3.2. Рекомендации и эпидемиология и этиология

Таблица 1. Факторы, связанные с мужским бесплодием, и их процентное распределение у 10 469 пациентов [10]

Диагноз	**Неотобранные пациенты (n = 12945)**	**Пациенты с азооспермией (n = 1446)**
Все	**100%**	**11,2%**
Бесплодие известной (предполагаемой) причины	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
Идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм	0,4	0,4
Резидуальные 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

Рекомендации	СР
Для определения причины бесплодия необходимо проводить одновременное обследование обоих партнеров	Сильная
Уролог-андролог должен обследовать каждого мужчину с бесплодием, включая пациентов с изменениями эякулята, на предмет патологии органов мочеполовой системы	Сильная

4. Прогностические факторы и диагностика – общие принципы

4.1. Прогностические факторы

Прогностические факторы мужского бесплодия:

- длительность бесплодия;
- первичное или вторичное бесплодие;
- данные спермограммы;
- возраст и фертильность партнерши.

В бесплодных парах с длительностью наблюдения 2 года и с олигозооспермией в качестве первичной причины бесплодия кумулятивный показатель наступления беременности составляет 27% [11]. Возраст женщины является наиболее важным фактором, независимо влияющим на эффективность вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [12]. У женщин в возрасте 35, 38 и > 40 лет потенциал к зачатию снижается до 50%, 25% и < 5% по сравнению с 25-летними женщинами соответственно. Во многих западных странах женщины откладывают первую беременность, мотивируя это необходимостью завершения образования и началом профессиональной карьеры.

4.2. Диагностика

4.2.1. Анализ эякулята

Медицинский анамнез и физикальное обследование, включая ультразвуковое исследование (УЗИ) органов мошонки и анализ эякулята, входят в стандартное обследование всех мужчин [13]. При наличии в анализе эякулята отклонений от нормы показано тщательное обследование у андролога (табл. 2). Определение лечебной тактики зависит от результатов спермограммы, поэтому необходимо, чтобы лабораторное обследование было стандартизированным. Показатели анализа эякулята определяются ВОЗ и приводятся в публикациях ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека (5-е издание) [14]. Достигнут консенсус о том, что современная сперматология должна следовать данным рекомендациям.

Таблица 2. 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, 106/эякулят	39 (33–46)
Концентрация сперматозоидов, 106/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.

4.2.1.1. Частота выполнения анализа эякулята

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, необходимо провести обследование у андролога. 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)). В случаях выраженного ОАТ-синдрома (< 1 млн сперматозоидов/мл), как и при азооспермии, отмечается высокая встречаемость обструкции семенных путей, а также генетических нарушений.

4.2.2. Рекомендации по диагностике мужского бесплодия

Рекомендации	СР
При диагностике и лечении мужчин с субфертильностью необходимо учитывать фертильность женщины, поскольку это может влиять на окончательный результат	Сильная
Анализ эякулята должен проводиться согласно рекомендациям ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека (5-е издание)	Сильная
Если, в соответствии с критериями ВОЗ, есть отклонения от нормы по крайней мере в двух анализах эякулята, необходимо провести андрологическое обследование	Сильная
При диагностике и оценке мужского бесплодия необходимо следовать стандартам ВОЗ 2010 г. по обследованию, постановке диагноза и лечению	Слабая

5. Состояния, которые приводят к мужскому бесплодию

5.1. Первичные сперматогенные нарушения

5.1.1. Этиология

Причины тестикулярной недостаточности представлены в табл. 3.

Таблица 3. Причины тестикулярной недостаточности

Факторы	**Причины**
Врожденные	Анорхия
	Дисгенезия яичек
	Генетические аномалии (аномалии кариотипа, включая делеции Y-хромосомы)
Приобретенные	Травма
	Перекрут яичка
	Последствия воспалительного процесса, особенно орхит после паротита
	Действие экзогенных факторов (лекарственные, цитотоксические или анаболические препараты, облучение, высокая температура)
	Системные заболевания (цирроз печени, почечная недостаточность)
	Опухоли яичка
	Варикоцеле
	Хирургические операции, которые могут нарушить кровоснабжение яичек и вызвать их атрофию
Идиопатические формы	Неизвестная этиология
	Неизвестный патогенез

5.1.2. Анамнез и физикальное обследование

Стандартное обследование включает анализ эякулята и определение уровня гормонов. Другие исследования могут потребоваться в зависимости от конкретной ситуации.

К типичным находкам при сборе анамнеза и физикальном осмотре 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, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина);
- действие облучения или цитотоксических веществ;
- рак яичка;
- отсутствие яичек;
- нарушения вторичных половых признаков;
- гинекомастию;
- изменение объема и консистенции яичек;
- варикоцеле.

5.1.2.1. Анализ эякулята

При необструктивной азооспермии (НОА) в спермограмме после нескольких центрифугирований определяются нормальный объем эякулята и азооспермия. Центрифугирование эякулята рекомендуется проводить со скоростью 3000 об/мин в течение 10 минут, после чего выполняется тщательное микроскопическое исследование центрифугата с фазово-контрастным усилением (200-кратное увеличение). Полученные образцы окрашиваются, и выполняется повторная микроскопия [14].

5.1.2.2. Определение уровня гормонов

У мужчин с тестикулярной недостаточностью, как правило, определяется гипогонадотропный гипогонадизм (высокий уровень фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, иногда в сочетании с низким уровнем тестостерона). Уровень ФСГ коррелирует с числом сперматогоний. При отсутствии сперматогоний или при значительном снижении их числа уровень ФСГ обычно повышен. При нормальном числе сперматогоний и полной блокаде на стадии сперматоцитов или сперматид уровень ФСГ находится в пределах нормальных значений. В конкретном случае уровень ФСГ не позволяет точно прогнозировать состояние сперматогенеза, поскольку у мужчин с блокадой сперматогенеза может определяться нормальный уровень ФСГ и объем яичка в сочетании с азооспермией [15, 16].

5.1.2.3. Ультразвуковое исследование

В дополнение к физикальному исследованию УЗИ мошонки помогает выявить признаки обструкции (например, расширение сети яичка, увеличение придатка яичка с кистозными изменениями или отсутствие семявыносящего протока) и исключить признаки дисгенезии яичка (например, негомогенность гистоархитектоники яичка и наличие микрокальцинатов) и карциному *in situ*. Пациентам с низким объемом эякулята и подозрением на дистальную обструкцию показано проведение трансуретрального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) [13].

5.1.2.4. Биопсия яичка

У больных с клиническими признаками НОА биопсия может быть частью лечебного плана ИКСИ (интрацитоплазматической инъекции сперматозоида). Методом выбора считается выделение сперматозоидов из яичка (TESE). Сперматогенез может быть фокальным, поэтому примерно у 50% мужчин обнаруживаются сперматозоиды, которые можно использовать при ИКСИ. Большинство авторов рекомендуют брать образцы из нескольких участков яичка. Описана хорошая корреляция между гистологическими данными при биопсии яичка и вероятностью обнаружения зрелых сперматозоидов во время исследования эякулята и ИКСИ [17–19]. При этом не обнаружено четкой взаимосвязи между успешным забором сперматозоидов и уровнями ФСГ, ингибина В или объемом яичка. В случае полной AZFa- и AZFb-микроделеции вероятность выделения сперматозоидов практически равна нулю, поэтому метод TESE противопоказан. Микрохирургическая TESE позволяет увеличить вероятность выделения сперматозоидов по сравнению со стандартной TESE, а полифокальная биопсия более эффективна, чем стандартная TESE. Микрохирургическая TESE предпочтительна при тяжелых формах необструктивной азооспермии [20–24].

Результаты ИКСИ хуже при использовании сперматозоидов, полученных от мужчин с НОА, по сравнению со сперматозоидами, полученными из эякулята и от мужчин с обструктивной азооспермией (ОА) [25–29], с показателями рождения 19% и 28% соответственно [30, 31]. Уровень фертильности и имплантации значительно ниже при ИКСИ. В продольных исследованиях, в которые входили пациенты с НОА (по данным гистологии), только один из семи мужчин после TESE с последующим ИКСИ мог стать генетическим отцом ребенка [32]. Здоровье новорожденных по параметрам при рождении, аномалиям и хромосомным аберрациям в крупной когорте детей, рожденных после ВРТ с использованием тестикулярных сперматозоидов, сравнимо с показателями у детей, зачатых естественным путем [33].

5.1.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по тестикулярной недостаточности

Резюме по данным литературы	**УД**
В руководстве ВОЗ предложены стандартные значения показателей фертильности, но при этом нельзя считать мужчину бесплодным только на основании изменений эякулята	2a
Нарушения сперматогенеза часто связаны с повышенным уровнем ФСГ	3
Для мужчин с НОА, у которых получены сперматозоиды при биопсии яичка, применение ИКСИ со свежими или криоконсервированными сперматозоидами остается единственной терапевтической мерой. Сперматозоиды обнаруживаются примерно у 50% больных НОА	2a
У 30–50% пар с НОА достигается беременность и рождаемость в случае наличия сперматозоидов в биоптате яичка	3

Рекомендации	СР
Мужчин, которым планируется хирургическое выделение сперматозоидов, необходимо направлять на генетическое консультирование даже при отрицательном анализе на генетические аномалии	Сильная
Мужчинам с НОА необходимо выполнять биопсию яичка с TESE из множества участков (или микро-TESE) для определения сперматогенеза и диагностики внутрипротоковой герминогенной неоплазии неклассифицированного типа	Сильная

5.2. Генетические нарушения при бесплодии

Урологи, практикующие в сфере репродуктивной андрологии, должны понимать генетические аномалии, связанные с мужским бесплодием, чтобы давать обоснованные рекомендации парам, обратившимся по поводу бесплодия. Мужчинам с очень низким числом сперматозоидов должен быть предоставлен шанс отцовства с помощью экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), ИКСИ и получения сперматозоидов из придатка яичка или ткани яичка в случае азооспермии. У бесплодных мужчин в сперматозоидах чаще обнаруживаются анеуплоидия, другие генетические изменения и повреждение ДНК, что определяет возможность передачи генетических изменений потомству. Современная рутинная клиническая практика основана на скрининге геномной ДНК из периферической крови, однако также доступен скрининг хромосомных аномалий в сперматозоидах, который рекомендуется проводить в отдельных случаях [34].

5.2.1. Хромосомные аномалии

Хромосомные нарушения могут быть связаны с нарушением как числа (например, трисомия), так и структуры хромосом (например, инверсии или транслокации). В анализе объединенных данных 11 публикаций результатов исследований, включивших 9766 бесплодных мужчин, частота хромосомных аномалий составила 5,8% [35]. Изменения в половой хромосоме встречались у 4,2%, а отклонения в аутосомных хромосомах – у 1,5% бесплодных мужчин. Для сравнения: уровень отклонений, по данным трех крупных исследований, среди 94 465 новорожденных младенцев мужского пола составил 0,38%, из которых у 131 (0,14%) были изменения в половых хромосомах и у 232 – в аутосомных хромосомах (0,25%) [35]. Чем тяжелее тестикулярная недостаточность, тем выше встречаемость хромосомных аномалий. У пациентов с числом сперматозоидов < 5 млн/мл риск нарушения аутосомных хромосом преимущественно структурного характера в 10 раз выше (4%) по сравнению с общей популяцией [36, 37]. Наибольший риск выявления хромосомных аберраций отмечается у мужчин с азооспермией.

На основании частоты встречаемости хромосомных аберраций у пациентов с различной концентрацией сперматозоидов кариотипирование рекомендуется проводить мужчинам с азооспермией или олигозооспермией (число сперматозоидов < 10 млн/мл) [37]. В недавно проведенном исследовании предложено проводить анализ кариотипа только мужчинам с НОА с целью профилактики нежелательных исходов беременности [38]. При наличии семейного анамнеза рецидивирующих абортов, задержки умственного развития рекомендовано проведение анализа кариотипа независимо от концентрации сперматозоидов.

5.2.1.1. Аномалии половых хромосом (синдром Клайнфельтера и его варианты (47,XXY; 46,XY/47,XXY мозаицизм))

Синдром Клайнфельтера – наиболее частая патология половых хромосом [39]. У взрослых мужчин с синдромом Клайнфельтера при осмотре выявляются маленькие плотные яички, в которых отсутствуют герминогенные клетки. Фенотип может варьировать от мужчин с нормальной вирилизацией до наличия одного из проявлений андрогенного дефицита: оволосения по женскому типу, недостатка волос на теле, длинных рук и ног из-за позднего окостенения эпифизов трубчатых костей. Функция клеток Лейдига при синдроме Клайнфельтера также зачастую нарушена [40]. Уровень тестостерона нормальный или низкий, уровень эстрадиола нормальный или повышен, уровень ФСГ повышен. Либидо часто нормальное, несмотря на сниженный уровень тестостерона, но с возрастом может потребоваться заместительная гормональная терапия.

Наличие герминогенных клеток и продукция сперматозоидов у больных с мозаицизмом при синдроме Клайнфельтера варьирует – 46 XY/47 XXY. Клинические исследования на основании FISH-анализа (флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH – fluorescence *in situ* hybridization)) сперматозоидов показали, что чем выше частота нарушений в половой хромосоме и встречаемость анеуплоидии в аутосомных хромосомах (дизосмия 13, 18 и 21-й хромосом), тем более серьезной может быть проблема хромосомной патологии плода, зачатого с использованием ИКСИ [41].

Образование сперматозоидов 24XY встречается у 0,9 и 7% мужчин с мозаицизмом при синдроме Клайнфельтера [42, 43] и у 1,36–25% мужчин с соматическим кариотипом 47XXY [44–47]. Пациентам с азооспермией в качестве метода лечения следует предлагать TESE (эффективность 42%) или микро-TESE (эффективность 57%), поскольку в 50% случаев можно выделить сперматозоиды [48]. В литературе накапливаются данные о том, что TESE или микро-TESE более эффективны у пациентов молодого возраста. В различных исследованиях описано рождение здоровых детей и одного ребенка с кариотипом 47XXY при использовании ИКСИ без предимплантационной генетической диагностики (ПГД) [39].

Мужчины с синдромом Клайнфельтера требуют наблюдения (возможно, ежегодного), а при снижении уровня тестостерона до гипоандрогенного уровня необходимо проведение заместительной гормональной терапии.

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 [50]. Это также относится к мальчикам старшего возраста, которые не учитывают свой фертильный потенциал [51].

5.2.1.2. Нарушения в аутосомных хромосомах

Консультация генетика должна быть предложена парам, обратившимся для лечения бесплодия (включая методы ЭКО), в случаях, когда известно, что у мужчины имеются генетические нарушения аутосомных хромосом, подтвержденные исследованием кариотипа. Наиболее часто выявляемым нарушением аутосомных хромосом считаются робертсоновские транслокации, реципрокные транслокации, парацентральные инверсии, маркерные хромосомы. Важность выявления этих структурных хромосомных аномалий определяется повышенным риском анеуплоидии или несбалансированного хромосомного набора у плода. Так же как и при синдроме Клайнфельтера, необходимо проведение FISH-анализа для более точного определения риска наличия этих нарушений у родственников, однако распространение этого генетического анализа во многом ограничено доступностью лабораторий. После выполнения ЭКО/ИКСИ у мужчин с транслокациями необходимо проводить ПГД или амниоцентез [52, 53].

5.2.1.3. Аномалии половой хромосомы

FISH-анализ с помощью нескольких красителей позволяет определить состояние хромосомного аппарата сперматозоидов. Анеуплоидия в сперматозоидах, особенно в половых хромосомах, связана с тяжелыми нарушениями [35, 54–56] сперматогенеза, также она наблюдается при наличии транслокаций [57]. FISH-анализ сперматозоидов показан для оценки состояния сперматозоидов только у мужчин с определенными андрологическими заболеваниями, например макроцефалией [56].

5.2.2. Генетические дефекты

5.2.2.1. Мутации, сцепленные с X-хромосомой, и мужское бесплодие

У каждого мужчины есть только одна X-хромосома. При X-сцепленном типе наследования мутация клинически проявляется у мужчин, но в дальнейшем передается только дочерям.

5.2.2.2. Синдром Каллмана

Для пациентов с синдромом Каллмана характерны гипогонадотропный гипогонадизм и аносмия, кроме этого, могут иметь место и другие клинические проявления: лицевая асимметрия, волчья пасть, монохромазия, глухота, крипторхизм и односторонняя аплазия почки. Поскольку он связан с мутацией гена KALIG-1, который локализуется на X-хромосоме, или другими аутосомными мутациями, необходимо проводить генетический анализ [56, 57].

Можно относительно легко индуцировать сперматогенез с помощью гормональной терапии [58], но до начала лечения рекомендуется проводить генетический скрининг, хотя он ограничен из-за низкой доступности специализированных лабораторий. Терапия гонадотропинами в подавляющем большинстве случаев может привести к естественному зачатию (даже при относительно низком количестве сперматозоидов в эякуляте), следовательно, выявление пораженного гена (сцепленного с X-хромосомой аутосомно-доминантного или аутосомно-рецессивного типа) может обеспечить более точное генетическое консультирование, например, позволит определить риск передачи генетических нарушений потомству.

5.2.2.3. Легкая форма синдрома нечувствительности к андрогенам

Ген рецептора андрогенов (РА) располагается на длинном плече X-хромосомы. Мутации этого гена могут привести к различным формам синдрома нечувствительности к андрогенам (СНА) – от легкой до полной. Фенотипические признаки полной формы синдрома нечувствительности к андроге-

нам (ПСНА) включают наличие женских наружных половых органов и отсутствие волос на лобке (синдром Морриса). Легкая форма СНА (ЛСНА) имеет различные фенотипические проявления – от преимущественно женского фенотипа, наружных половых органов промежуточного типа до преимущественно мужского фенотипа с микропенисом, промежностной гипоспадией и крипторхизмом. Последний вариант фенотипа носит название синдрома Рейфенштейна. При вышеприведенных тяжелых формах нечувствительности к андрогенам отсутствует риск передачи генетических нарушений в связи с тем, что такие мужчины не могут иметь биологических детей при использовании современных технологий. У пациентов с ЛСНА мужское бесплодие – первичное и иногда единственное клиническое проявление. Дефекты гена РА, вызывающие бесплодие при отсутствии каких-либо других клинических проявлений, встречаются редко, и у бесплодных [59–62] и фертильных мужчин [63] описано только несколько подобных мутаций.

5.2.2.4. Другие аберрации X-хромосомы

На X-хромосоме, особенно на премейотических генах, по сравнению с аутосомными хромосомами выявлено неожиданно большое количество генов со специфическим для яичек или с обогащенным типом экспрессии, которые были гиперэкспрессированы на X-хромосоме [64]. К настоящему времени в относительно небольших популяционных исследованиях проведен скрининг только по ряду генов и ни один из них не считается важным при мужском бесплодии [65, 66].

С другой стороны, в двух недавно проведенных независимых исследованиях показана статистически значимо более высокая нагрузка делеций на X-хромосоме у мужчин с нарушениями сперматогенеза по сравнению с контрольной группой [67, 68].

5.2.3. Y-хромосома и мужское бесплодие

Микроделеции Y-хромосомы носят название AZFa, AZFb и AZFc [69]. Делеции, проявляющиеся клинически, захватывают частично или в подавляющем большинстве случаев полностью один или более субрегионов AZF. Именно они наиболее часто представляют собой молекулярно-генетическую основу тяжелой олигозооспермии и азооспермии [70]. В каждом регионе AZF выявлены разные гены-кандидаты [71]. Поскольку делеции возникают в нескольких генах, а не в одном, роль гена AZF не может быть достоверно экстраполирована на основании фенотипа AZF-делеции. Поэтому остается неясным, все ли эти гены вовлечены в контроль сперматогенеза. Геноспецифические делеции, при которых выпадает только один ген, описаны только в субрегионе AZFa в гене USP9Y. Эти исследования свидетельствуют о том, что USP9Y наиболее вероятно является «тонким настройщиком» выработки сперматозоидов, поэтому специфический скрининг не рекомендуется [72].

5.2.3.1. Клинические проявления микроделеций Y-хромосомы

Клиническую значимость Yq-делеций можно суммировать следующим образом:

- они не встречаются у мужчин с нормозооспермией, поэтому очевидно их негативное влияние на сперматогенез [73];
- делеции Y-хромосомы чаще всего встречаются у мужчин с азооспермией (8–12%), далее – у мужчин с олигозооспермией (3–7%);
- 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%);
- полная делеция субрегионов AZFa и AZFb связана с тяжелым тестикулярным фенотипом, синдромом клеток Сертоли и сперматогенным блоком соответственно. Полная делеция субрегиона AZFc приводит к различному фенотипу, от азооспермии до олигозооспермии;
- классическая (полная) делеция AZF не связана с повышенным риском крипторхизма или рака яичка [74].

Специфичность и вышеприведенные генотипические/фенотипические корреляции дают основания для проведения анализа делеций Y-хромосомы в диагностических и прогностических целях при выделении сперматозоидов из яичек [74].

5.2.3.1.1. Выявление микроделеций в Y-хромосоме

Показания для скрининга AZF-делеций основываются на количестве сперматозоидов и включают в себя азооспермию и тяжелую олигозооспермию (< 5 млн сперматозоидов/мл эякулята). Благодаря Клиническим рекомендациям Европейской ассоциации андрологов (EAA) и программе вне-

шнего контроля качества EAA/EMNQ (Европейской молекулярной генетической сети по качеству) (http://www.emqn.org/emqn/) анализ Y-хромосомы становится более стандартизированным и доступным в различных генетических лабораториях. Клинические рекомендации EAA устанавливают праймеры, которые способны выявить > 95% клинически значимых делеций [75].

5.2.3.1.2. 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 [75], но имеются данные о том, что у сыновей размер микроделеций может быть больше [76]. Степень нарушения сперматогенеза у сыновей (олиго- или азооспермия) нельзя точно прогнозировать из-за различного генетического фона и наличия/отсутствия потенциальных токсических воздействий факторов окружающей среды на сперматогенез. У значительной части сперматозоидов у мужчин с полной AZFc-делецией отсутствует половая хромосома [77, 78], что определяет потенциальный риск развития синдрома Турнера (45,X0) и других фенотипических нарушений, связанных с мозаицизмом половых хромосом, включая промежуточные половые органы [79]. Несмотря на этот теоретический риск, дети, рожденные от отцов с микроделециями Yq, фенотипически нормальны [74, 75]. Это может быть связано со сниженным уровнем имплантации и более высокой частотой самопроизвольных абортов, если у эмбриона развивается кариотип 45,X0. Мальчики, рожденные после применения ИКСИ у отцов с микроделециями в Y-хромосоме, подлежат длительному наблюдению для оценки их фертильного статуса и криоконсервации сперматозоидов в молодом возрасте.

5.2.3.1.3. Y-хромосома: делеция gr/gr

В регионе AZFc описан новый тип Yq-делеций, известный как делеция gr/gr [80]. При этой делеции 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 [75, 81–83]. Частота gr/gr-делеции у пациентов с олигозооспермией составляет около 4%.

Согласно результатам 4 метаанализов, наличие gr/gr-делеции является статистически значимым фактором риска нарушения сперматогенеза [82, 83]. Однако следует отметить, что частота gr/gr-делеции 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. Вследствие этого по-прежнему 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 – это потенциальный фактор риска герминогенных опухолей яичка [84]. Тем не менее необходимо дальнейшее подтверждение этих данных в исследованиях «случай – контроль» с определением влияния этнических и географических факторов. Для генетического консультирования важно заметить, что частичные делеции AZFc (gr/gr или b2/b3) могут предрасполагать к полной делеции AZFc в следующем поколении [85, 86].

5.2.3.1.4. Аутосомные мутации и тяжелые фенотипические изменения, включая бесплодие

Некоторые унаследованные мутации связаны с тяжелыми или множественными генерализованными нарушениями в состоянии здоровья, которые сочетаются с бесплодием. Среди прочего они включают синдром Прадера – Вилли, Барде – Бидля, Нунана, миотоническую дистрофию, поликистоз почек с доминантным типом наследования и дефицит 5-альфа-редуктазы. Такие пациенты часто находятся под наблюдением врачей с раннего возраста. Проблемы с фертильностью необходимо решать в контексте заботы о человеке в целом и с учетом способности пары в последующем заботиться о ребенке надлежащим образом.

5.2.4. Мутации при муковисцидозе и мужское бесплодие

Муковисцидоз – это летальное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Муковисцидоз является одним из наиболее частых в европейской популяции наследственных заболеваний; 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). У 2% мужчин с ОА, наблюдающихся в клинике Эдинбурга, диагностировано ВДОСП [87]. В различных странах доля таких мужчин среди больных с ОА варьирует. Клинически отсутствие семявыносящих протоков часто не выявляется, поэтому для исключения ВДОСП всех пациентов с азооспермией следует очень тщательно обследовать, особенно мужчин с объемом спермы < 1,5 мл и pH < 7. В соответствующей базе данных представлено около 1500 мутаций гена CFTR (http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/). Наиболее частые мутации включают F508, R117H и W1282X, но их частота и наличие других мутаций во многом зависят от этнической принадлежности [88, 89]. Учитывая функциональную значимость последовательности ДНК (5-я аллель) в некодирующей области гена CFTR [84], в настоящее время считается, что необходимо проводить анализ «мягкой» мутации гена CFTR у каждого пациента с ВДОСП, а не полиморфизма. Поскольку у этих больных изучается и анализируется все больше мутаций, почти у всех мужчин с ВДОСП высока вероятность обнаружения тех или иных мутаций. Проводить анализ на все возможные мутации нецелесообразно, поскольку большинство из них в этой специфической популяции мужчин встречается крайне редко. Стандартный анализ, как правило, ограничен самыми частыми мутациями в определенной популяции, определяемыми при изучении группы мутаций. Учитывая, что заболевание наследуется по рецессивному типу, если при стандартном анализе выявляется мутация только в одном аллеле, рекомендуется проводить второй анализ, который включает прямое секвенирование всего гена. У мужчин с ВДОСП часто встречаются клинические проявления муковисцидоза легкой степени выраженности (например, наличие в анамнезе легочных инфекций). В случае выявления у мужчины ВДОСП важно проверить его и его партнершу на наличие мутаций муковисцидоза. 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% [90].

5.2.4.1. Одно- или двустороннее отсутствие или патология семявыносящего протока и аномалии почек

Односторонняя аплазия семявыносящего протока обычно сочетается с отсутствием ипсилатеральной почки, что, вероятно, имеет различные генетические причины [91]. Вследствие этого не рекомендуется проводить скрининг пациентов 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. При одно- и двустороннем отсутствии семявыносящих протоков показано УЗИ органов брюшной полости. Результаты диагностики могут варьировать от сочетания одностороннего отсутствия ипсилатеральной почки и семявыносящего протока до двусторонней аномалии со стороны сосудов и почек, включая тазовую дистопию [92].

5.2.4.2. Неизвестные генетические изменения

Принимая во внимание, что в сперматогенез вовлечено большое количество предполагаемых генов, можно предположить, что мутации или полиморфизм генов-кандидатов, регулирующих сперматогенез, лежат в основе большинства идиопатических форм нарушения сперматогенеза [65]. Тем не менее, несмотря на интенсивный поиск новых генетических факторов, никаких клинически значимых мутаций/полиморфизма генов (кроме тех, которые связаны с Y-хромосомой) до сих пор выявлено не было [65, 90, 93]. С внедрением новых аналитических методов становится очевидной важность вариаций числа копий (CNV) [67, 68], и с введением секвенирования нового поколения ожидается появление дополнительной информации. В случаях недостаточного числа сперматозоидов использование метода ИКСИ позволяет мужчинам с тяжелыми нарушениями сперматогенеза иметь детей в тех ситуациях, которые прежде рассматривались как безнадежные. Это привело к озабоченности тем, что у детей, которые появились на свет благодаря ИКСИ, могут быть врожденные аномалии, так как при данном методе дефектные сперматозоиды могут обойти защитные барьеры женского полового тракта и яйцеклетки. Дети, рожденные с использованием ИКСИ, имеют повышенный риск развития хромосомных аберраций de novo (почти в 3 раза выше, чем при естественном зачатии) и врожденных структурных аномалий, переданных от отца. Применение ВРТ связано с повышенным риском пороков сердечно-сосудистой, скелетно-мышечной, мочеполовой систем и желудочно-кишечного тракта, а также церебрального паралича [94–96].

5.2.4.3. Фрагментация ДНК сперматозоидов

В генах сперматозоидов мужчин с олигозооспермией выше частота повреждения ДНК, и это уменьшает возможность оплодотворения естественным путем и повышает частоту невынашивания на ранних сроках [97].

5.2.4.4. Генетическое консультирование и ИКСИ

Исходно паре необходимо дать полную информацию о рисках для ребенка и помочь им решить вопрос о применении ИКСИ или об отказе от него. В случае конфликта пожеланий пары и интересов будущего ребенка отказ от применения ИКСИ может быть этически оправданным. Когда оба партнера являются носителями генетических дефектов (например, мутации гена, вызывающего муковисцидоз), вероятность развития заболевания у ребенка может достигать 50%.

Тем не менее ряд клиницистов и персонал клиник, занимающихся лечением бесплодия, признают неэтичной ситуацию, когда интересы общества, связанные с обязанностями по отношению к будущему ребенку, перевешивают пожелания конкретной пары. Если противоречия подобного рода не разрешаются консенсусом, то интересы будущего ребенка, по всей видимости, должны иметь приоритет над интересами пары. Пара также должна рассмотреть возможность предимплантационной диагностики возможной патологии.

5.2.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по генетическим нарушениям при мужском бесплодии

Резюме по данным литературы	**УД**
У мужчин с нарушением сперматогенеза выше частота хромосомных изменений, с максимальными показателями у пациентов с НОА	1b
Делеции AZF являются очевидной причиной нарушения сперматогенеза с диагностическим и прогностическим значением для TESE	1a
Делеция AZF всегда передается по мужской линии	1a
Доказано, что gr/gr-делеция является значительным фактором риска нарушения сперматогенеза, однако требуются дальнейшие доказательства прогностической значимости gr/gr в развитии герминогенных опухолей яичка	2b

Рекомендации	СР
Стандартный анализ кариотипа следует выполнять всем мужчинам с нарушениями сперматогенеза (< 10 млн сперматозоидов/мл), которые обращаются к ВРТ	Сильная
Генетическое консультирование является обязательным как для пар, у которых при клиническом или генетическом обследовании были найдены генетические дефекты, так и для пациентов, которые могут быть потенциальными носителями наследственных болезней	Сильная
Мужчины с синдромом Клайнфельтера нуждаются в длительном эндокринологическом наблюдении, и им с возрастом может потребоваться гормон-заместительная терапия	Сильная
При использовании ИКСИ у мужчин с ОА необязательно проводить скрининг для выявления микроделеции, так как сперматогенез, как правило, не нарушен	Сильная
Если мужчина с микроделециями Y-хромосомы и его партнерша хотят воспользоваться ИКСИ, их следует осведомить 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 мутаций гена CFTR	Сильная

5.3. Обструктивная азооспермия

Обструктивная азооспермия (ОА) – отсутствие сперматозоидов и герминогенных клеток в эякуляте и постэякуляторной моче в связи с двусторонней обструкцией семявыносящих протоков. ОА встречается реже, чем необструктивная азооспермия (НОА), и наблюдается у 15–20% мужчин с азооспермией. У мужчин с ОА яички обычно нормальных размеров, уровень ФСГ также в норме, но придатки яичек увеличены в размерах. В ряде случаев семявыносящие протоки могут отсутствовать вследствие врожденных причин (ВДОСП). Нарушение проходимости у мужчин с первичным бесплодием чаще всего выявляется на уровне придатка яичка.

5.3.1. Классификация

5.3.1.1. Интратестикулярная обструкция

Интратестикулярная обструкция составляет 15% всех ОА [98]. Врожденные формы встречаются реже, чем приобретенные (например, поствоспалительные или посттравматические обструкции).

5.3.1.2. Обструкция на уровне придатка яичка

ОА чаще всего обусловлена обструкцией на уровне придатка яичка, что наблюдается в 30–67% случаев [98–102]. Врожденная обструкция на уровне придатка яичка чаще всего манифестирует как ВДОСП, которое в 82% случаев связано как минимум с одной мутацией гена муковисцидоза [101]. Врожденные формы обструкции на уровне придатков яичек включают хронические синопульмональные инфекции (синдром Юнга) [103]. Чаще всего наблюдаются приобретенные формы ОА, которые носят вторичный характер и развиваются вследствие острых (например, гонококкового) или субклинических форм (например, хламидийного) эпидидимита [104, 105]. Другими причинами могут быть травма или хирургическое вмешательство [106, 107].

5.3.1.3. Обструкция на уровне семявыносящих протоков

Непроходимость на уровне семявыносящих протоков считается самой частой причиной приобретенной ОА после вазэктомии [99]. Приблизительно 2–6% мужчин после хирургической контрацепции обращаются за восстановлением проходимости семявыносящих протоков (см. раздел 5.6). Обструкция семявыносящего протока также может быть осложнением операций по поводу паховых грыж [108, 109]. 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 [110] (см. раздел 5.2).

5.3.1.4. Обструкция на уровне семявыбрасывающих протоков

Обструкция на уровне семявыбрасывающего протока наблюдается приблизительно у 1–3% мужчин с ОА [98]. Эти обструкции могут быть следствием воспаления или сдавления кистами. Обструкции из-за кист обычно носят врожденный характер (например, киста мюллерова протока или киста мочеполового синуса/семявыбрасывающего протока) и локализуются в медиальной части предстательной железы. В мочеполовом синусе измененные один или оба семявыбрасывающих протока опорожняются в кисту [111], тогда как при аномалиях мюллерова протока семявыбрасывающие протоки смещены латерально и сдавлены кистой [112]. Парамедианные или латеральные внутрипростатические кисты – кисты вольфовых протоков – редкая патология в клинической практике [113]. Поствоспалительная обструкция семявыбрасывающих протоков, как правило, развивается вторично к уретропростатиту [114]. Врожденные или приобретенные полные обструкции семявыбрасывающих протоков зачастую проявляются небольшим объемом эякулята, уменьшением уровня или отсутствием семенной фруктозы и кислым pH семенной плазмы. Семенные пузырьки обычно расширены (переднезадний диаметр > 15 мм) [114, 115].

5.3.1.5. Функциональная обструкция дистальной части семявыносящих протоков

Функциональная обструкция дистальной части семявыносящих протоков может быть связана с локальной нейропатией [116]. Это патологическое состояние часто ассоциируется с уродинамическими расстройствами. Нарушения проходимости могут быть идиопатическими или связанными с приемом селективных ингибиторов обратного захвата серотонина.

5.3.2. Диагностика

5.3.2.1. Клинический анамнез

Сбор анамнеза проводится по тем же пунктам, что и при мужском бесплодии в целом (см. раздел 4.2).

5.3.2.2. Физикальное исследование

Физикальное исследование проводится по тем же принципам, как и при мужском бесплодии. На ОА указывает объем по крайней мере одного яичка > 15 мл, хотя яички могут быть меньше по объему в следующих случаях:

- при сочетании ОА и частичной тестикулярной недостаточности;
- увеличенный и уплотненный придаток яичка;
- узелки в придатке яичка или в семявыносящих протоках;
- отсутствие или частичная атрезия семявыносящего протока.

5.3.2.3. Анализ эякулята

В соответствии с рекомендациями ВОЗ, необходимо проведение по крайней мере двух анализов эякулята с интервалом в два-три месяца (см. раздел 4.2). Азооспермия подразумевает отсутствие сперматозоидов после центрифугирования при 400-кратном оптическом увеличении. При небольшом объеме эякулята необходимо провести исследование анализа мочи на наличие сперматозоидов после эякуляции. Их обнаружение в моче подтвердит нарушение проходимости семявыбрасывающего протока. Отсутствие сперматозоидов и незрелых герминогенных клеток в эякуляте свидетельствует о полной обструкции на уровне семявыносящего протока.

5.3.2.4. Уровень гормонов

Уровень ФСГ в крови может быть нормальным, что не исключает тестикулярную природу азооспермии. У 40% мужчин с первичными нарушениями сперматогенеза уровень ФСГ находится в пределах нормы. Уровень ингибина В имеет более высокую прогностическую ценность в отношении нормального сперматогенеза [102].

5.3.2.5. Биопсия яичка

В ряде случаев для исключения нарушений сперматогенеза показано выполнение биопсии яичка. Биопсию яичка следует комбинировать с выделением сперматозоидов (например, TESE) с целью их криоконсервации.

5.3.3. Лечение

5.3.3.1. Интратестикулярная обструкция

Рекомендуется выполнять TESE, поскольку только она позволяет получить сперматозоиды у пациентов с ОА.

5.3.3.2. Обструкция на уровне придатка яичка

Микрохирургическая аспирация сперматозоидов из придатка (MESA) [117] показана пациентам с ВДОСП. TESE и PESA – это эффективные методы выделения сперматозоидов у мужчин с ОА [118]. Обычно одна процедура MESA обеспечивает достаточное количество генетического материала для нескольких циклов ИКСИ [119] и полученные сперматозоиды обладают высокой способностью к оплодотворению с высокой частотой наступления беременностей [120]. Пациентам с азооспермией вследствие приобретенной обструкции придатка яичка рекомендуется выполнять микрохирургическую реконструкцию, при этом наиболее предпочтительной техникой считается микрохирургическая инвагинация эпидидимовазостомы [121]. Анатомическая реканализация после операции может занять 3–18 месяцев. Перед микрохирургическим вмешательством (и во всех случаях, когда невозможна реканализация) необходимо аспирировать сперматозоиды придатка яичка для криоконсервации с целью последующего использования для ИКСИ [119]. Проходимость восстанавливается в 60–87% случаев [107, 122], а общая частота наступления беременностей составляет 10–43%. Успех реканализации может снижаться в результате пред- или интраоперационных изменений.

5.3.3.3. Обструкция проксимальной части семявыносящего протока

Проксимальная обструкция семявыносящего протока после вазэктомии требует микрохирургического восстановления его проходимости. Вазовазостомия может потребоваться и в редких случаях проксимальной непроходимости семявыносящего протока. 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 вазоэпидидимостомии.

5.3.3.4. 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 или аспирацию сперматозоидов из проксимальной части семявыносящего протока [123] для последующей криоконсервации сперматозоидов и ИКСИ.

5.3.3.5. Обструкция семявыбрасывающего протока

Лечение при обструкции семявыбрасывающего протока зависит от этиологии поражения. При обширных поствоспалительных обструкциях, а также при опорожнении одного или обоих семявыбрасывающих протоков в интрапростатическую срединную кисту показана трансуретральная резекция выходных отделов семявыбрасывающих протоков в зоне семенного бугорка [114]. Резекция может привести к удалению части семенного бугорка. В случаях обструкции вследствие срединной интрапростатической кисты требуется ее рассечение или иссечение [114]. Интраоперационное применение ТРУЗИ делает эту процедуру безопаснее. Если оценка дистальной части эякуляторного пути проводится во время операции, введение метиленового синего (индигокармина) в семявыносящий проток поможет подтвердить восстановление проходимости семявыбрасывающих протоков. Необходимо взвесить ограниченную эффективность хирургического лечения обструкции семявыбрасывающего протока в плане наступления спонтанной беременности по сравнению с аспирацией сперматозоидов и ИКСИ. К осложнениям после трансуретральной резекции относят ретроградную эякуляцию при повреждении шейки мочевого пузыря и рефлюкс мочи в семявыбрасывающие протоки, семенные пузырьки и семявыносящие протоки. Альтернативой резекции служат MESA, TESE, аспирация сперматозоидов из проксимальной части семявыносящего протока, семенных пузырьков под контролем УЗИ и прямая аспирация семенной жидкости из кисты. Кроме того, сперматозоиды можно выделить путем антеградного смыва из просвета семявыбрасывающего протока [124].

5.3.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по обструктивной азооспермии

Резюме по данным литературы	**УД**
У пациентов с азооспермией или тяжелой олигозооспермией при яичках нормального размера и нормальном уровне гормонов следует заподозрить наличие обструкции семенного тракта	3

Рекомендации	СР
При азооспермии, вызванной обструкцией на уровне придатка яичка, стандартными методами являются вазовазостомия и тубуловазостомия	Сильная
Методы MESA, TESE и PESA можно использовать только тогда, когда возможна криоконсервация полученного материала	Сильная

5.4. Варикоцеле

Варикоцеле – это распространенная патология, которая может быть связана со следующими андрологическими изменениями:

- нарушение роста и развития ипсилатерального яичка;
- симптомы: боль и дискомфорт;
- субфертильность;
- гипогонадизм.

5.4.1. Классификация

В клинической практике используется следующая классификация варикоцеле [125]:

- 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, видимого расширения вен семенного канатика нет;
- III степень: расширение вен определяется и визуально, и пальпаторно.

5.4.2. Диагностика

Диагноз варикоцеле определяется при физикальном исследовании и подтверждается данными УЗИ в режиме допплера [125]. В клинических центрах, где проводится лечение с помощью антеградной или ретроградной склеротерапии или эмболизации, необходимо дополнительно подтверждать диагноз рентгенофлебографией.

5.4.3. Основные положения

5.4.3.1. Варикоцеле и бесплодие

Варикоцеле – это патология, которая определяется у 11,7% взрослых мужчин и 25,4% пациентов с отклонениями в спермограмме [126]. Точной связи между снижением мужской фертильности

и варикоцеле не доказано, но недавно проведенный метаанализ показал улучшение параметров эякулята после хирургической варикоцелэктомии [127]. После варикоцелэктомии возможно восстановление повреждения ДНК [128].

5.4.3.2. Варикоцелэктомия

В течение нескольких десятилетий хирургическое лечение варикоцеле остается предметом дискуссии. В метаанализе рандомизированных и обсервационных исследований показано, что у мужчин с патоспермией статистически значимо улучшаются параметры эякулята после хирургической варикоцелэктомии, включая больных с НОА [127, 129, 130].

В рандомизированных исследованиях субклинического варикоцеле показана неэффективность лечения в отношении показателей наступления беременности [131]. Кроме того, в рандомизированных исследованиях, включавших мужчин с нормальными параметрами эякулята, не выявлено преимуществ оперативного лечения варикоцеле перед наблюдением. В обзоре базы данных Кохрана 2013 г. авторы пришли к выводу, что имеются данные о повышении частоты наступления беременности после варикоцелэктомии у мужчин с бесплодием, не объяснимым другими причинами [132]. В анализе подгрупп пяти рандомизированных исследований, в которых сравнивали наблюдение у мужчин с клинически проявляющимся варикоцеле, олигозооспермией и не объяснимым другими причинами бесплодием, отмечалась тенденция в пользу хирургического лечения с комбинированным отношением риска 2,39 (95% ДИ 1,56–3,66) [132]. В недавно проведенном метаанализе показано, что варикоцелэктомия улучшает результаты ВРТ у мужчин с олигозооспермией [133].

5.4.3.3. Профилактическая варикоцелэктомия

У подростков с варикоцеле имеется значительный риск избыточного лечения, поскольку в большинстве случаев у них не возникает проблем с фертильностью [134]. Профилактическая варикоцелэктомия рекомендуется только при подтверждении замедления роста яичка при динамическом наблюдении и нарушении качества эякулята.

5.4.4. Лечение

Существует несколько вариантов лечения варикоцеле (табл. 4). По современным данным, из всех вариантов варикоцелэктомии микрохирургический доступ является самым эффективным [134]. По сравнению с другими методами он связан с более низкой частотой осложнений и рецидивов. Данная операция требует опыта проведения микрохирургических вмешательств. Другие методы лечения по-прежнему считаются эффективными, хотя после них чаще развивается рецидив варикоцеле и гидроцеле.

Таблица 4. Частота рецидивов и осложнений, связанных с лечением варикоцеле

Лечение	**Ссылка**	**Частота рецидивов/ персистенции, %**	**Частота осложнений**
Антеградная склеротерапия	[135]	9	Частота осложнений 0,3–2,2%: атрофия яичек, гематома мошонки, эпидидимит, эритема левой паховой области
Ретроградная склеротерапия	[136]	9,8	Нежелательные явления при введении контрастного вещества, боль в боку, персистирующий тромбофлебит, перфорация сосуда
Ретроградная эмболизация яичковой вены	[137, 138]	3,8–10	Боль вследствие тромбофлебита, кровоточащая гематома, инфекция; перфорация яичковой вены, гидроцеле; рентгенофлебографические осложнения, например реакция на контрастное вещество; неправильная установка или миграция эмбола, ретроперитонеальное кровотечение, фиброз, обструкция мочеточника

Открытые операции			
Мошоночный доступ		–	Атрофия яичек, повреждение артерии с риском нарушения кровоснабжения и гангрены яичка, гематома, гидроцеле после операции
Паховый доступ	[139]	13,3	Возможность оставления неперевязанных ветвей яичковой вены
Высокая перевязка яичковой вены	[140]	29	У 5–10% развивается гидроцеле (< 1%)
Микрохирургическая паховая или подпаховая перевязка яичковой вены	[141, 142]	0,8–4	Послеоперационное гидроцеле, повреждение артерии, гематома мошонки
Лапароскопическая перевязка яичковой вены	[143, 144]	3–7	Повреждение яичковой артерии и лимфатических сосудов; повреждение тонкой кишки, сосудов, нервов; тромбоэмболия легочной артерии; перитонит; кровотечение; послеоперационная боль в правом плече (в связи с растяжением диафрагмы при наложении пневмоперитонеума); пвневмоскротум; раневая инфекция

5.4.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по варикоцеле

Резюме по данным литературы	УД
Наличие варикоцеле у некоторых мужчин начиная с подросткового возраста ассоциировано 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 у пациентов не наблюдается проблем с фертильностью	3
Лечение варикоцеле показано мужчинам с клинически проявляющимся варикоцеле, олигозооспермией и не объяснимым другими причинами бесплодием	1a

Рекомендации	СР
Лечение варикоцеле показано подросткам с прогрессирующим нарушением развития яичек, доказанным при динамическом наблюдении	Слабая
Мужчинам с бесплодием и нормальными показателями эякулята или мужчинам с субклинической формой не показано лечение варикоцеле	Сильная
Лечение варикоцеле при бесплодии показано при клинически проявляющемся варикоцеле, олигозооспермии и не объяснимом другими причинами бесплодии	Слабая

5.5. Гипогонадизм

Гипогонадизм характеризуется нарушением функции яичка, которое может влиять на сперматогенез и/или синтез тестостерона. Клиническая картина зависит от степени андрогенодефицита и того, когда он развивается – до или после пубертатного развития вторичных половых признаков.

5.5.1. Эпидемиология и этиология

Этиологические и патогенетические механизмы развития гипогонадизма можно разделить на три основные группы:

1) первичный (гипергонадотропный) гипогонадизм, связанный с поражением яичек;
2) вторичный (гипогонадотропный) гипогонадизм, вызванный недостаточностью гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) и/или секреции гонадотропинов (ФСГ, ЛГ);
3) отсутствие чувствительности к андрогенам органов-мишеней.

В таблице 5 представлены наиболее частые состояния, при которых развиваются различные варианты гипогонадизма (см. также раздел 5.2).

Таблица 5. Заболевания, связанные с гипогонадизмом у мужчин*

Первичный (гипергонадотропный) гипогонадизм (тестикулярная недостаточность)*
Анорхия
Неопущение яичка
Синдром Клайнфельтера
Микроделеции Y-хромосомы
Количественные и структурные аномалии хромосом
Травма, перекрут яичка, орхит
Ятрогенный (операция, препараты, облучение или цитостатические препараты)
Действие экзогенных факторов (токсины, вредное производство, тепловое воздействие)
Системные заболевания (цирроз печени, почечная недостаточность)
Опухоли яичек
Варикоцеле
Идиопатический (возрастной)
Вторичный (гипогонадотропный) гипогонадизм (вторичная тестикулярная недостаточность)
Врожденный
Идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм
Нормосмический
Гипосмический/аносмический (синдром Каллмана)
Приобретенный (опухоли следующих локализаций)
Промежуточного мозга (краниофарингиомы, менингиомы)
Гипоталамуса или гипофиза
Синдром «пустого турецкого седла»
Гранулематозные заболевания
Переломы основания черепа
Ишемические или геморрагические изменения в области гипоталамуса
Гиперпролактинемия
Лекарственные препараты/анаболические стероиды, лучевая терапия
Резистентность органов-мишеней к андрогенам
Тестикулярная феминизация
Синдром Рейфенштейна

5.5.2. Гипогонадотропный гипогонадизм: этиология, диагностика и лечение

Идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм (ИГГ) характеризуется низким уровнем гонадотропина и половых гормонов и отсутствием анатомических или функциональных нарушений в гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси [145]. ИГГ может быть изолированным состоянием или сочетаться с аносмией, гипосмией (синдром Каллмана). Генетические факторы, вызывающие дефицит гонадотропинов, могут воздействовать на уровне гипоталамуса или гипофиза. Мутации в генах-кандидатах (сцепленные с Х-хромосомой или аутосомные) выявляются примерно в 30% «врожденных» случаев [145]. Скрининг на их выявление необходимо проводить до индукции беременности [146]. Приобретенный гипогонадотропный гипогонадизм может быть вызван некоторыми лекарственными средствами, гормонами, анаболическими стероидами и опухолями.

При подозрении на опухоль требуется компьютерная (КТ) или магнитно-резонансная (МРТ) томография для исключения синдрома «турецкого седла» и полное эндокринологическое обследование. Заместительная гормональная терапия нормализует уровень андрогенов с последующим развитием вторичных половых признаков (в случаях появления гипогонадизма до пубертатного периода), развитием эу(нормо)гонадного состояния. Однако для стимуляции сперматогенеза также необходимо назначать хорионический гонадотропин (ХГ) в комбинации с рекомбинантным ФСГ или мочевым ФСГ или человеческим менопаузальным гонадотропином [147, 148]. Если гипогонадотропный гипогонадизм имеет гипоталамическую природу, альтернативой лечению ХГ может быть пульсовая терапия ГнРГ [149]. Пациентам, у которых гипогонадизм развился до наступления пубертатного периода и которые не получали гонадотропины или ГнРГ, для достижения нормального сперматогенеза требуется 1–2 года лечения.

5.5.3. Гипергонадотропный гипогонадизм: этиология, диагностика и лечение

С гипергонадотропным гипогонадизмом у мужчин связаны различные состояния (табл. 5, см. также раздел 5.2). Большинство из них нарушают только репродуктивную функцию яичек,

поэтому у пациентов повышен только уровень ФСГ. Кроме того, имеются сообщения о том, что у мужчин с бесплодием чаще развиваются нарушения функции клеток Лейдига [150], а у мужчин с синдромом Клайнфельтера зачастую повышен уровень ЛГ и с возрастом развивается гипоандрогения [151]. После расширенной биопсии яичка для проведения TESE/ИКСИ наблюдается снижение уровня тестостерона в крови, что вызывает вопрос о необходимости длительного эндокринологического наблюдения этих пациентов [152]. Лабораторная диагностика при гипергонадотропном гипогонадизме основана на повышении уровня ФСГ и ЛГ и снижении уровня тестостерона [146]. Уровень тестостерона следует определять, исходя из концентрации в крови глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ). На основании уровня тестостерона и ГСПГ можно рассчитать уровень свободного и биодоступного тестостерона. Поскольку концентрация тестостерона в плазме варьирует в течение дня, необходимо проводить забор крови для анализа до 10.00 утра.

Обычно гормональную терапию не следует проводить мужчинам, которым необходимо сохранить репродуктивную функцию или у которых имеется бесплодие. Тестостерон подавляет секрецию ЛГ и ФСГ, поэтому при бесплодии заместительная терапия не проводится. У тучных мужчин низкий уровень тестостерона может быть связан с его превращением в эстрадиол под действием фермента ароматазы [153]. Антиэстрогены и ингибиторы ароматазы эффективны при повышении уровня ФСГ и ЛГ, они позволяют улучшить качество эякулята и снизить вес. Смотрите также рекомендации ЕАУ по мужскому гипогонадизму [154].

5.5.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по гипогонадизму

Рекомендации	СР
Заместительная терапия тестостероном показана пациентам с симптомами первичного и вторичного гипогонадизма, которые не заинтересованы в репродуктивной функции	Сильная
При гипогонадотропном гипогонадизме лекарственная терапия эффективна для индукции сперматогенеза (ХГЧ/человеческий менопаузальный гонадотропин/ рекомбинантный ФСГ)	Сильная
Заместительная терапия тестостероном противопоказана для лечения мужского бесплодия	Сильная

5.6. Крипторхизм

Крипторхизм – наиболее частая врожденная аномалия развития половых органов у мужчин, которая обнаруживается примерно у 1% мальчиков в возрасте одного года, рожденных в срок [155]. Приблизительно в 30% случаев крипторхизма яички не пальпируются и локализуются в брюшной полости. В настоящих рекомендациях описано лечение крипторхизма только у взрослых.

5.6.1. Этиология и патогенез

Считается, что крипторхизм может быть частью так называемого синдрома дисгенезии яичек – нарушения развития гонад, которое возникает в результате действия факторов внешней среды и/или генетических нарушений на ранних сроках беременности. Синдром дисгенезии гонад помимо крипторхизма включает в себя гипоспадии, снижение фертильности, повышенный риск развития злокачественных опухолей и дисфункцию клеток Лейдига [156].

5.6.1.1. Патофизиологические эффекты крипторхизма

5.6.1.1.1. Дегенеративные изменения герминогенных клеток

После первого года жизни в герминогенных клетках неопущенных яичек наступают дегенеративные изменения, степень которых зависит от уровня расположения яичек [157]. 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 (после 6 месяцев операцию необходимо выполнить в течение года, но не позднее возраста 18 месяцев) [158]. Хирургическое лечение считается наиболее эффективным. Терапия ГнРГ дает хорошие результаты, но к настоящему времени отсутствуют данные длительного наблюдения. Показано, что терапия ХГЧ может отрицательно влиять на сперматогенез, поэтому, согласно Нордическому консенсусу по лечению неопущения яичек, ее не рекомендуется применять на рутинной основе [159]. Смотрите также рекомендации ЕАУ по детской урологии [160].

5.6.1.1.2. Связь с фертильностью

У мужчин, в анамнезе которых был крипторхизм, часто обнаруживаются изменения эякулята [161]. Раннее хирургическое лечение положительно сказывается на последующей фертильности [162]. При одностороннем крипторхизме в анамнезе показатели отцовства практически сопоставимы с мужчинами без крипторхизма: 89,7% и 93,7% соответственно. У мужчин с двусторонним крипторхизмом олигозооспермия наблюдается в 31% случаев, а азооспермия – в 42%. При двустороннем крипторхизме отцовство наступает только у 35–53% мужчин [163].

5.6.1.1.3. 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, ранее обозначавшейся как карцинома *in situ*. У 5–10% больных с опухолями яичка в анамнезе был крипторхизм [164]. Риск развития герминогенной опухоли в 3,6–7,4 раза выше, чем в общей популяции, и у 2–6% мужчин с крипторхизмом в анамнезе развивается опухоль яичка [155]. Выполнение орхипексии до пубертатного возраста снижает риск возникновения опухолей яичка [165].

5.6.2. Лечение крипторхизма

5.6.2.1. Гормональная терапия

ХГЧ и ГнРГ не рекомендуются для лечения крипторхизма во взрослом возрасте.

5.6.2.2. Хирургическое лечение

Рекомендуется удалять яичко при внутрибрюшной форме крипторхизма (и нормальном втором яичке), учитывая теоретический риск развития опухоли [166]. Если до наступления половой зрелости крипторхизм не был устранен, удалять пальпируемое неопустившееся яичко не рекомендуется, поскольку оно вырабатывает тестостерон. Более того, как отмечено выше, коррекция двустороннего крипторхизма даже во взрослом возрасте может привести к выработке сперматозоидов у мужчин с азооспермией [163]. Наиболее серьезным осложнением после орхипексии считается повреждение сосудов, кровоснабжающих яичко, что в 1–2% случаев может привести к атрофии яичка. В случае непальпируемых яичек и при достаточной длине сосудистой ножки послеоперационная атрофия наблюдается у 12% пациентов, которым выполнено перемещение яичка в мошонку. При выполнении этапной орхипексии частота послеоперационной атрофии яичка составляет 40% [167]. Во время орхипексии, выполненной во взрослом возрасте, рекомендуется проводить биопсию яичка с целью исключения внутриканальцевой герминогенной неоплазии неклассифицированного типа (ранее обозначавшейся как карцинома *in situ*). Биопсия второго яичка во время орхэктомии, выполняемой по поводу герминогенной опухоли яичка, показана при высоком риске наличия внутриканальцевой герминогенной неоплазии неклассифицированного типа (крипторхизм в анамнезе, объем яичка < 12 см^3, плохой сперматогенез [168]).

5.6.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по крипторхизму

Резюме по данным литературы	**УД**
Крипторхизм – мультифакторное заболевание, которое по своей этиологии может быть следствием воздействия как генетических факторов, так и гормональных нарушений на ранних сроках беременности	2a
Крипторхизм часто связан с дисгенезией гонад и представляет собой фактор риска бесплодия и развития герминогенных опухолей	2b
Дети у мужчин с односторонним крипторхизмом рождаются с той же частотой, что и у мужчин без крипторхизма	3
Двусторонний крипторхизм значительно снижает вероятность отцовства	3

Рекомендации	СР
Гормональное лечение крипторхизма у взрослых мужчин не рекомендуется	Сильная
Если орхипексия выполняется во взрослом возрасте, во время операции рекомендуется проводить биопсию яичка с целью исключения наличия внутриканальцевой герминогенной неоплазии неклассифицированного типа (ранее карцинома *in situ*)	Слабая

5.7. Идиопатическое мужское бесплодие

Достоверные причины возникновения бесплодия отсутствуют по крайней мере у 44% пациентов [169].

5.7.1. Лечение

5.7.1.1. Эмпирическое лечение

Пациентам с идиопатическим мужским бесплодием рекомендуется изменять образ жизни [170, 171]. Для лечения идиопатического мужского бесплодия доступен большой выбор препаратов, однако научная доказательность эмпирического подхода в терапии ограничена [170]. Кломифена цитрат и тамоксифен широко используются при идиопатическом ОАТ-синдроме. В недавно проведенном метаанализе показано умеренное улучшение качества эякулята и частоты спонтанного наступления беременности [172]. Андрогены, бромкриптин, альфа-блокаторы, системные кортикостероиды и препараты магния неэффективны в лечении ОАТ-синдрома. У мужчин с идиопатической субфертильностью гонадотропины (ХГЧ/человеческий менопаузальный гонадотропин/рекомбинантный ФСГ) могут оказывать положительное влияние на частоту наступления беременности и рождения живых детей, их следует применять с осторожностью в связи с высоким риском неточностей и неоднородностей опубликованных исследований [173]. В парах, в которых мужчины принимают антиоксиданты, статистически значимо улучшаются параметры эякулята [174], а по данным анализа базы данных Кохрана, также увеличивается частота рождения живых детей после ЭКО [175]. Для определения влияния антиоксидантов на частоту наступления беременности без применения ЭКО необходимо провести дальнейшие исследования [176].

5.7.2. Рекомендации по идиопатическому мужскому бесплодию

Рекомендации	СР
При гипогонадотропном гипогонадизме показано медикаментозное лечение мужского бесплодия	Сильная
В настоящее время нельзя дать рекомендации по терапии гонадотропинами, антиэстрогенами и антиоксидантами при идиопатическом бесплодии	Сильная

5.8. Мужская контрацепция

Развитие контрацептивных методик у мужчин имеет важное практическое значение, так как 40% женщин не удовлетворены планированием семьи. Ежегодно около 80 млн женщин имеют незапланированную или нежелательную беременность [177]. Из четырех методов мужской контрацепции три используются уже на протяжении сотен лет (презервативы, периодическое воздержание и прерванный половой акт). В течение первых лет полового партнерства традиционные методы мужской контрацепции часто оказываются неэффективными (прерывание полового акта – 19%, периодическое воздержание – 20% и использование презервативов – 3–14%) по сравнению с неэффективностью методов обратимой женской контрацепции – 0,1–3% [178]. Методы мужской контрацепции должны быть приемлемыми, недорогостоящими, обратимыми и эффективными. Наиболее близким к практическому применению методом мужской контрацепции является гормональная мужская контрацепция, основанная на подавлении выработки гонадотропинов и использовании заместительной терапии тестостероном в концентрациях, необходимых для поддержания мужской сексуальной функции, минерализации костной ткани и сохранения мышечной массы [179]. В настоящее время изучаются и тестируются различные контрацептивные режимы, включая монотерапию тестостероном, комбинации андрогенов и прогестинов, сочетание тестостерона и аналогов ГнРГ и селективные модуляторы рецепторов андрогенов и прогестинов [180]. Существуют межрасовые различия в ответе на монотерапию андрогенами. Однако комбинация тестостерона с прогестинами приводит к полному подавлению сперматогенеза независимо от расы и обеспечивает контрацептивный эффект подобно женским гормональным контрацептивам [181].

5.8.1. Вазэктомия

Вазэктомия является эффективным методом постоянной контрацепции у мужчин [189]. В 2012 г. опубликованы рекомендации ЕАУ по вазэктомии [2]. Перед проведением вазэктомии следует предоставить полную информацию паре о преимуществах и недостатках метода, поскольку телефонный опрос в Австралии показал, что 9,2% мужчин сожалеют о том, что сделали эту операцию [182].

5.8.1.1. Техника операции

Существуют различные техники вазэктомии. Минимально инвазивным доступом является вазэктомия без скальпеля, которая связана с низким уровнем осложнений [183, 184]. Наиболее эффективной окклюзионной техникой считается прижигание просвета семявыносящего протока и фасциальная интерпозиция [185–187]. Большинство методов можно безопасно проводить в амбулаторных условиях под местной анестезией.

5.8.1.1.1. Осложнения

Вазэктомия не приводит к значимому нарушению сперматогенеза и функции клеток Лейдига. Кроме того, не меняется объем эякулята. Потенциальные системные эффекты вазэктомии, включая атеросклероз, пока не доказаны, так же как и повышение риска системных заболеваний. После вазэктомии у мужчин не повышается риск развития рака предстательной железы [188, 189]. К числу непосредственных местных осложнений вазэктомии относятся гематома, раневая инфекция и эпидидимит, которые развиваются в 5% случаев [189]. Перед операцией пациентов следует предупреждать о возможных отдаленных осложнениях (например, хронической тестикулярной боли) [190].

5.8.1.1.2. Неэффективность вазэктомии

При применении окклюзионной техники риск реканализации после вазэктомии составляет менее 1% [191]. Тем не менее перед операцией следует предупреждать пациентов о возможной отсроченной реканализации, хотя она редко встречается [192]. Через три месяца после вазэктомии в спермограмме не обнаруживаются подвижные сперматозоиды. Сохранение подвижности сперматозоидов является признаком неэффективности выполненной операции и показанием к проведению повторного вмешательства. Кроме того, по-прежнему обсуждается значение концентрации при концентрации неподвижных сперматозоидов < 100 000/мл, определенной специальным методом [193].

5.8.2. Консультирование

При консультировании перед вазэктомией необходимо обсуждать следующие вопросы.

- Вазэктомию следует рассматривать как необратимый метод контрацепции.
- Вазэктомия связана с низким риском развития осложнений; однако, учитывая элективные показания к этой операции, до подписания информированного согласия необходимо обсудить с мужчиной и его партнершей возможные хирургические риски и осложнения.
- Вазэктомия может быть неэффективной, хотя такие случаи встречаются редко.
- Парам следует рекомендовать продолжать использование других методов контрацепции до лабораторного подтверждения эффективности вазэктомии.
- Данные литературы показывают, что вазэктомия при длительном наблюдении не связана с серьезными осложнениями [194].
- Наиболее эффективной методикой для профилактики раннего восстановления проходимости является вазэктомия с фасциальной интерпозицией и прижиганием просвета семявыносящего протока [185, 191, 195].

5.8.3. Восстановление проходимости семявыносящих путей после вазэктомии

В литературе описано большое количество успешных случаев восстановления проходимости после вазэктомии (до 90%), при этом частота зависит от времени между вазэктомией и планируемым вмешательством, типа вазэктомии (например, допускающая восстановление или окончательная), типа восстановления семявыносящего протока (вазовазостомия или вазоэпидидимостомия) и проведения восстановительных операций с одной или обеих сторон. При восстановлении необходимо использовать микрохирургическую технику [196].

5.8.3.1. Роль времени, прошедшего с момента вазэктомии

Эффективность вазовазостомии достигает 90%. По данным литературы, чем больше времени проходит после вазэктомии, тем ниже шансы наступления беременности. В исследовании 1469 пациентов, которым проводили микрохирургическую реконструктивную операцию после вазэктомии, частота восстановления сперматогенеза и наступления беременности составила 97% и 76% соответственно при времени после операции менее трех лет. При проведении реконструкции через 3–8 лет, 9–14 лет и > 15 лет после вазэктомии показатели составляют 88% и 53%, 79% и 44% и 71% и 30% соответственно [197].

5.8.3.2. Эпидидимовазостомия

Со временем повышается риск вторичной обструкции придатка. Через 10 лет у 25% мужчин развивается обструкция придатка яичка. Если наступила вторичная обструкция придатка, в качестве восстановительной операции необходимо проведение эпидидимовазостомии (см. раздел 5.3) [198].

5.8.3.3. Микрохирургические операции по восстановлению проходимости семявыносящих протоков после вазэктомии или методы по выделению сперматозоидов из яичка или придатка для ИКСИ

При сравнении стоимости и эффективности обоих методов, принимая различные допущения, восстановление проходимости семявыносящего протока экономически эффективнее и дает более высокие показатели наступления беременности [85, 118, 199, 200]. При выделении сперматозоидов с последующим выполнением ИКСИ частота беременностей на цикл должна составлять 81%, чтобы ее стоимость была сопоставима с затратами на восстановительную операцию.

5.8.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по мужской контрацепции

Резюме по данным литературы	**УД**
Вазэктомия отвечает наилучшим критериям мужского вклада в контрацепцию в отношении эффективности, безопасности и осложнений	1a
Данные литературы указывают на то, что вазэктомия не связана с серьезными отдаленными осложнениями	1b
Микрохирургическое восстановление проходимости семявыносящего протока связано с низким риском осложнений и является экономически эффективным методом восстановления фертильности	1a
Другие методы мужской контрацепции менее эффективны, чем вазэктомия, или находятся на этапе изучения (например, гормональная терапия)	3

Рекомендации	СР
Прижигание и фасциальная интерпозиция являются наиболее эффективными методами профилактики ранней реканализации	Сильная
Пациентам, которые консультируются по поводу выполнения вазэктомии, необходимо предоставлять полную информацию о хирургическом методе, риске неудач, необратимости, необходимости послеоперационной контрацепции до полного освобождения эякулята от сперматозоидов и риске осложнений	Сильная
Для пар, которые хотят иметь детей, MESA/TESE/PESA и ИКСИ считаются методами второй линии и применяются в случае отказа мужчины от восстановления проходимости семявыносящих протоков или при неэффективности вазовазостомии	Слабая

5.9. Инфекции мужских добавочных половых желез и бесплодие

5.9.1. Введение

Инфекции мочеполовой системы у мужчин относятся к числу потенциально излечимых причин мужского бесплодия [125, 201, 202]. В соответствии с рекомендациями ВОЗ к инфекциям мужских добавочных половых желез относят уретрит, простатит, орхит и эпидидимит [125]. К настоящему времени не получено данных, подтверждающих отрицательное влияние инфекций на качество эякулята и фертильность мужчин в целом.

5.9.2. Диагностика

5.9.2.1. Анализ эякулята

Анализ спермограммы (см. раздел 4.2) помогает понять, не является ли простатит частью инфекций мужских половых желез, и дает информацию о качестве эякулята. Кроме этого, определение содержания лейкоцитов в эякуляте позволяет дифференцировать воспалительную и невоспалительную форму СХТБ (NIH IIA и NIH IIIB).

5.9.2.2. Микробиологические данные

После исключения уретрита и цистита наличие пероксидаз-положительных лейкоцитов в количестве > 10^6 на 1 мл эякулята свидетельствует о воспалительном процессе. В этих случаях проводится бактериологический анализ для выявления основных уропатогенов. Концентрация бактерий в количестве > 10^3 КОЕ/мл в эякуляте свидетельствует о значительной бактериоспермии. Время взятия анализа может влиять на выявляемость микроорганизмов в эякуляте и частоту выделения

различных штаммов [203]. В настоящее время не создано идеального диагностического теста для Chlamydia trachomatis в эякуляте мужчин [204]. В отличие от результатов серологических исследований у женщин антитела к C. trachomatis в плазме эякулята не обнаруживаются, если не используются специфические методы [204]. *Ureaplasma urealyticum* обладает патогенными свойствами только при высокой концентрации (> 10^3 КОЕ/мл эякулята). Такие концентрации уреаплазмы обнаруживаются не более чем в 10% проанализированных образцов [205]. При анализе эякулята колонизация мочеиспускательного канала нормальной микрофлорой затрудняет выделение инфекций, связанных с урогенитальными микоплазмами [206].

5.9.2.3. Лейкоциты

Клиническое значение повышения концентрации лейкоцитов в эякуляте противоречиво [201]. Инфекция обнаруживается только при повышении уровня лейкоцитов. И хотя лейкоспермия является признаком воспаления, она не всегда связана с бактериальной или вирусной инфекцией [207]. 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 [209, 210]. В них показано, что при простатите количество лейкоцитов в эякуляте больше, чем при отсутствии воспаления (СХТБ, тип NIH IIIB).

5.9.2.4. Качество эякулята

В недавно проведенном систематическом обзоре, включавшем исследования типа «случай –контроль», показано отрицательное влияние хронического простатита на количество, подвижность и морфологию сперматозоидов [211].

5.9.2.5. Изменения в семенной плазме

Эластаза в семенной плазме является биохимическим индикатором активности полиморфноядерных лейкоцитов в эякуляте [202, 212, 213], а ее верхняя граница нормы (пороговая концентрация) составляет около 600 нг/мл [202]. Различные цитокины вовлечены в процесс воспаления и могут влиять на функции сперматозоидов. В ряде исследований изучалась связь между уровнем интерлейкина (ИЛ), лейкоцитов и функцией сперматозоидов [214–216], но корреляции не обнаружено. Следует отметить, что предстательная железа – это основной орган продукции ИЛ-6 и ИЛ-8 в семенной плазме. Цитокины, особенно ИЛ-6, играют важную роль в процессах воспаления мужских половых желез [217]. Однако увеличение уровня цитокинов напрямую не связано с количеством лейкоцитов в секрете предстательной железы [218].

5.9.2.6. Дисфункция секреции добавочных мужских половых желез

Инфекции половых желез могут влиять на их секреторную функцию. Показатели нарушения нормальной секреции предстательной железы включают снижение уровня лимонной кислоты, фосфатазы, фруктозы, цинка и активности альфа-глутамилтрансферазы [202]. Снижение концентрации фруктозы отражает нарушение функции семенных пузырьков [205, 219].

5.9.2.7. Свободные радикалы кислорода

При хронических урогенитальных инфекциях, связанных с увеличением числа лейкоцитов, может наблюдаться повышение концентрации свободных радикалов кислорода [220]. Их биологическое значение при простатите остается неясным [202].

5.9.2.8. Лечение

Лечение хронического простатита обычно направлено на устранение симптомов [221, 222]. При изменении параметров эякулята при воспалительных заболеваниях мужских половых желез терапия направлена:

- на снижение или эрадикацию патогенных микроорганизмов из секрета предстательной железы или эякулята;
- нормализацию лабораторных показателей воспаления (например, лейкоцитов) и секреторной функции;
- улучшение показателей эякулята для восстановления нарушенной фертильности [223].

При хроническом простатите (ХБП, NIH II) только антибиотикотерапия позволяет устранить симптомы, обеспечить эрадикацию патогенных микроорганизмов и снизить уровень клеточных и гуморальных факторов воспаления в секретах желез. Хотя антибиотики могут улучшить качество эякулята [223], отсутствуют данные о том, что лечение хронического простатита увеличивает способность к зачатию [202, 224].

5.9.3. 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 *Neisseria gonorrhoea* [225, 226]. Эпидидимит, вызванный ИППП, обычно сочетается с уретритом. Эпидидимит, не ассоциированный с ИППП, связан с ИМП и, как правило, наблюдается у мужчин старше 35 лет [227].

5.9.3.1. Диагностика

5.9.3.1.1. Анализ эякулята

Анализ эякулята по критериям ВОЗ позволяет определить сохранение воспалительного процесса. В большинстве случаев наблюдается транзиторное снижение числа сперматозоидов и их подвижности [225, 228, 229]. Посев эякулята позволяет выявить патогенные микроорганизмы. Наиболее серьезными последствиями двустороннего эпидидимита являются развитие стеноза эпидидимального протока, снижение числа сперматозоидов и азооспермия (см. раздел 5.3).

5.9.3.1.2. Лечение

Назначение антибиотиков показано до получения результатов бактериального посева.

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 тазовой боли).

Если у пациента выявлен или подозревается эпидидимит, вызванный *N. gonorrhoea* или *C. trachomatis*, необходимо рекомендовать обследование и лечение полового партнера [230].

5.9.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по инфекциям мужских половых желез

Резюме по данным литературы	**УД**
Связь уретрита и простатита 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 естественного зачатия	2a

Рекомендации	СР
Если у пациента выявлен или подозревается эпидидимит, вызванный *N. gonorrhoea* или *C. trachomatis*, необходимо рекомендовать обследование и лечение полового партнера	Сильная

5.10. Герминогенные опухоли и микрокальцинаты яичек

5.10.1. Герминогенные опухоли и мужское бесплодие

Герминогенные опухоли, наиболее распространенные злокачественные опухоли яичка среди мужчин европейской расы в возрасте 15–40 лет, встречаются приблизительно у 1% субфертильных мужчин. Распространенность герминогенных опухолей яичка (ГОЯ) варьирует среди этнических групп и между разными странами. Наибольшая заболеваемость отмечена среди белого населения и варьирует от 10 на 100 тыс. (например, в Дании и Норвегии) до 2 на 100 тыс. случаев (например, в Финляндии и странах Балтии). Обычно семинома и несеминомные опухоли развиваются из карциномы *in situ*, и, если не лечить внутриканальцевую герминогенную неоплазию неклассифицированного типа, в дальнейшем она прогрессирует в инвазивный рак [231, 232]. Наиболее убедительным доказательством снижения общего репродуктивного здоровья является рост заболеваемости герминогенными опухолями в странах Запада [233, 234]. Почти во всех странах, где имеются онкологические регистры, отмечено увеличение заболеваемости опухолями яичка [74, 235]. И крипторхизм, и гипоспадия связаны с высоким риском развития рака яичка; у мужчин с раком яичка чаще в анамнезе отмечаются крипторхизм и гипоспадия. Кроме того, риск развития герминогенных опухолей во взрослом возрасте повышен у пациентов с дисгенезией гонад. Эти опухоли развиваются из предопухолевых гоноцитов или клеток карциномы *in situ* [236]. Микрокальцинаты яичка, определенные на УЗИ, связаны и с герминогенными опухолями, и с карциномой *in situ* яичек.

5.10.2. ГОЯ и репродуктивная функция

У мужчин с ГОЯ качество эякулята снижается еще до того, как диагностируется опухоль; показатели азооспермии составляют 5–8% [237]. По этой причине необходимо производить криоконсервацию сперматозоидов перед орхэктомией (см. раздел 5.12). В случае азооспермии рекомендуется выделять сперматозоиды из яичка для сохранения фертильного потенциала (онко-TESE) [238]. Принципы онко-TESE не отличаются от выполнения процедуры по другим показаниям; в противоположном яичке необходимо выполнять забор ткани из нескольких участков.

Лечение ГОЯ может привести к дополнительным нарушениям качества эякулята [239], и риск анеуплоидии сперматозоидов повышается в течение как минимум двух лет после гонадотоксичной химиотерапии [240]. Вдобавок к нарушениям сперматогенеза у пациентов с ГОЯ отмечается дисфункция клеток Лейдига, причем и в контралатеральном яичке [241]. У мужчин, получавших лечение по поводу ГОЯ, повышен риск гипогонадизма. На основании уровня тестостерона, ГСПГ, ЛГ и эстрадиола до начала лечения можно предвидеть развитие 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 [242]. Риск развития гипогонадизма наиболее высок у тех мужчин с ГОЯ, которым было проведено три и более курсов химиотерапии и/или облучение забрюшинных лимфатических узлов. Риск развития гипогонадизма достигает максимального значения через 6–12 месяцев после лечения. Показано, что функция клеток Лейдига может улучшаться, в связи с чем целесообразно ожидать восстановления уровня гормонов в течение двух лет или до тех пор, пока у пациента не появятся признаки андрогенодефицита [231]. У мужчин с ГОЯ повышен риск снижения либидо и развития эректильной дисфункции [243].

5.10.3. Микрокальцинаты яичка

При УЗИ у 0,6–9% мужчин обнаруживаются микрокальцинаты в паренхиме яичка [244, 245]. 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, дисгенезией гонад, бесплодием, перекрутом яичек и их атрофией, синдромом Клайнфельтера, гипогонадизмом, ложным мужским гермафродитизмом, варикоцеле, кистами придатка яичка, микрокальцинатами легких и неходжкинской лимфомой. Микрокальцинаты чаще обнаруживаются при использовании высокочастотных ультразвуковых датчиков [246]. 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. Они повышают риск развития опухолей. Частота микрокальцинатов у мужчин с ГОЯ составляет 6–46% [247–249]; таким образом, его следует рассматривать как предопухолевое изменение. При биопсии яичка у мужчин с микрокальцинатами чаще обнаруживаются очаги карциномы *in situ*, особенно в случаях двустороннего поражения [250]. Тем не менее микрокальцинаты чаще всего обнаруживаются у мужчин с доброкачественными заболеваниями яичка, и сами по себе они не являются злокачественными. Для изучения взаимосвязи между микрокальцинатами и карциномой *in situ* необходимо выполнить биопсию яичка у большой группы мужчин без признаков ГОЯ. По данным литературы, мужчинам с микрокальцинатами, диагностированными на УЗИ, у которых высок риск развития ГОЯ, необходимо предлагать биопсию яичка для исключения карциномы *in situ*. У мужчин с бесплодием и двусторонними микрокальцинатами, атрофией яичек, крипторхизмом и наличием в анамнезе ГОЯ и микрокальцинатов в контралатеральном яичке повышен риск развития ГОЯ [234].

5.10.4. Рекомендации по герминогенным опухолям яичка и микрокальцинатам яичка

Рекомендации	СР
Как и всех мужчин, пациентов с микрокальцинатами и без сопутствующих факторов риска (см. ниже) очень важно обучить навыкам самообследования, так как это поможет раннему выявлению ГОЯ	Слабая
Мужчинам с изолированными микрокальцинатами яичка без сопутствующих факторов риска (бесплодие, крипторхизм, рак яичка, атрофия яичек) не рекомендуется выполнять биопсию, УЗИ органов мошонки в динамике, КТ малого таза и брюшной полости или рутинно определять уровень опухолевых маркеров	Сильная

Рекомендации	СР
Нужно предлагать биопсию яичка мужчинам с микрокальцинатами, которые входят в одну из групп высокого риска: бесплодие и двусторонние микрокальцинаты, опухоль яичка, атрофия яичек (объем < 12 см^3), крипторхизм, наличие ГОЯ в анамнезе и микрокальцинаты в контралатеральном яичке	Сильная
При обнаружении или подозрении на опухолевые очаги при физикальном обследовании или УЗИ у пациентов с микрокальцинатами и сопутствующими поражениями следует выполнять биопсию яичка или орхэктомию	Сильная
У мужчин с ГОЯ повышен риск развития гипогонадизма и сексуальной дисфункции, в связи с чем им требуется длительное наблюдение	Сильная

5.11. Нарушения эякуляции

Нарушения эякуляции являются редкой, но важной причиной мужского бесплодия.

5.11.1. Классификация и этиология

5.11.1.1. Анэякуляция

Анэякуляция – полное отсутствие как антеградной, так и ретроградной эякуляции. Анэякуляция вызвана нарушением эмиссии эякулята из семенных пузырьков, предстательной железы и семявыбрасывающих протоков в уретру [251]. Истинная анэякуляция обычно связана с нормальным чувством оргазма и всегда вызвана нарушением функции центральной нервной системы или токсическим влиянием лекарственных препаратов [252] (табл. 6).

Таблица 6. Этиология анэякуляции и ретроградной эякуляции [256]

Нейрогенная	**Лекарственно-ассоциированная**
Повреждение спинного мозга	Антигипертензивные препараты
Повреждение «конского хвоста»	Альфа-1-адреноблокаторы
Рассеянный склероз	Антипсихотические препараты и антидепрессанты
Автономная нейропатия (диабетическая)	Алкоголь
Забрюшинная лимфаденэктомия	Антиандрогены
Симпатэктомия или операции на аорте или подвздошных артериях	Ганглиоблокаторы
Операции на предстательной железе, толстой или прямой кишке	**Гормональная**
Болезнь Паркинсона	Гипотиреоз
Сахарный диабет	Гипогонадизм
Психологическая/поведенческая	Гиперпролактинемия
Заболевания уретры	**Несостоятельность шейки мочевого пузыря**
Эктопическое уретероцеле	Врожденные аномалии/дисфункция треугольника мочевого пузыря
Стриктура уретры	Резекция шейки мочевого пузыря (ТУР простаты)
Клапаны уретры или гиперплазия семенного бугорка	Простатэктомия
Врожденная недостаточность β-гидроксилазы допамина	

5.11.1.2. Аноргазмия

Аноргазмия – это невозможность достижения оргазма, и она может служить причиной анэякуляции. Аноргазмия часто носит первичный характер и обычно связана с психологическими факторами.

5.11.1.3. Отсроченная эякуляция

При отсроченной эякуляции для достижения оргазма и эякуляции требуется избыточная сексуальная стимуляция [251]. Отсроченную эякуляцию можно рассматривать как легкую форму аноргазмии. Отсроченная эякуляция могут носить психологический или органический характер (неполное повреждение спинного мозга [253] и ятрогенное повреждение нервов полового члена [254]) или развиваться вследствие приема лекарственных препаратов (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, антигипертензивные и антипсихотические препараты [255]).

5.11.1.4. Ретроградная эякуляция

Ретроградная эякуляция – полное, иногда частичное отсутствие антеградной эякуляции в результате обратного заброса спермы в мочевой пузырь через его шейку. Пациенты испытывают нормальный или сниженный по выраженности оргазм. Причины ретроградной эякуляции подразделяются на группы: нейрогенного характера, связанные с действием фармакологических средств, заболеваниями мочеиспускательного канала или несостоятельностью шейки мочевого пузыря (табл. 6).

5.11.1.5. Астеническая эякуляция

Астеническая эякуляция характеризуется нарушением пропульсивной фазы эякуляции без нарушения ее выделительной фазы [255]. Выраженность оргазма снижена, и отсутствуют типичные ритмические сокращения, связанные с эякуляцией. При астенической эякуляции качество эякулята, как правило, не меняется.

5.11.1.6. Преждевременная эякуляция

Международное общество по сексуальной медицине (ISSM) адаптировало первое определение первичной преждевременной эякуляции, основанное на доказательствах: «Преждевременная эякуляция – мужская сексуальная дисфункция, характеризующуюся эякуляцией, которая всегда или почти всегда возникает в течение минуты после введения полового члена во влагалище; неспособность контролировать наступление эякуляции при всех или практически всех половых актах; сопровождается негативными личностными последствиями, включая нервозность, беспокойство, раздражение и/или избегание сексуальной близости». Преждевременная эякуляция может быть строго органической (например, связанная с простатитом) или психогенной, партнерзависимой или неселективной, может сочетаться или не сочетаться с эректильной дисфункцией. Преждевременная эякуляция при интравагинальной эякуляции не влияет на фертильность.

5.11.2. Диагностика

Рекомендуется диагностическое обследование, включающее следующие методы.

5.11.2.1. Анамнез

Необходимо тщательно опросить пациента о наличии у него сахарного диабета, нейропатии, травм, урогенитальных инфекций, а также о предшествующих хирургических вмешательствах и медикаментозной терапии. Особое внимание нужно уделять характеристикам мочеиспускания и эякуляции (наличие ночных поллюций, возможность эякуляции в определенных обстоятельствах, первичный или приобретенный характер расстройств), а также психосексуальному статусу пациента.

5.11.2.2. Физикальный осмотр

Проводится осмотр половых органов, ректальное обследование, включая оценку состояния предстательной железы, бульбокавернозного рефлекса и тонуса анального сфинктера.

5.11.2.3. Постэякуляторный анализ мочи

Постэякуляторный анализ центрифугированной мочи используется для выявления полной или частичной ретроградной эякуляции.

5.11.2.4. Микробиологическое обследование

Для подтверждения инфекции предстательной железы проводится посев средней порции мочи, секрета предстательной железы и/или мочи после массажа предстательной железы. В случае повышения количества лейкоцитов в эякуляте также выполняется посев эякулята или анализ биохимических маркеров инфекции [257].

5.11.2.5. Дополнительные методы диагностики

Дополнительное обследование включает:

- нейрофизиологические тесты (ответ на возбуждение бульбокавернозных тел и вызванный соматосенсорный потенциал дорзального нерва);
- тест на автономную нейропатию;
- психосексуальную оценку;
- видеоцистометрию;
- цистоскопию;
- трансректальное ультразвуковое исследование;

- урофлоуметрию;
- вибростимуляцию полового члена.

5.11.3. Лечение

Лечение бесплодия, вызванного нарушениями эякуляции, редко носит этиотропный характер. Оно обычно включает использование эякулята пациента в ВРТ. При выборе тактики лечения обращают внимание на следующие моменты:

- возраст пациента и его партнерши;
- психологические проблемы пациента и его партнерши;
- готовность пары к ВРТ и согласие на использование различных репродуктивных методик;
- наличие сопутствующих заболеваний;
- психосексуальное консультирование.

5.11.3.1. Этиотропное лечение

При возможности необходимо прекратить любое фармакологическое лечение, которое влияет на эякуляторную функцию. При терапии антидепрессантами и болезненной эякуляции можно назначить тамсулозин [258]. Кроме того, необходимо проводить лечение урогенитальных инфекций (например, в случаях болезненной эякуляции) [257]. Дапоксетин – это селективный ингибитор обратного захвата серотонина, который разработан для лечения преждевременной эякуляции [254] , поскольку считается, что она связана с уровнем серотонина. Психотерапия, как правило, неэффективна.

5.11.3.2. Симптоматическая терапия

5.11.3.2.1. Преждевременная эякуляция

При данной патологии применяется селективный ингибитор обратного захвата серотонина (СИОЗС) дапоксетин, местные анестетики, которые удлиняют латентное время интравагинальной эякуляции, поведенческая психотерапия и/или психотерапия.

5.11.3.2.2. Ретроградная эякуляция

При отсутствии спинальной патологии, аномалий уретры, а также медикаментозной причины ретроградной эякуляции терапия должна быть направлена на стимуляцию антеградной эякуляции (табл. 7). В качестве альтернативы пациент может поддерживать нормальную (антеградную) эякуляцию при наполненном мочевом пузыре, когда шейка мочевого пузыря закрыта в достаточной степени [260].

Таблица 7. Медикаментозная терапия ретроградной эякуляции

Препарат	**Режим дозирования**	**Ссылка**
Ретроградная эякуляция		
Эфедрина сульфат	10–15 мг 4 р/сут	[261]
Псевдоэфедрин	60 мг 4 р/сут	[262]
Мидодрин	7,5–15 мг/сут	[262]
Имипрамин	25 мг 2 р/сут	[262]
Бромфенирамина малеат	8 мг 2 р/сут	[263]
Дезипрамин	50 мг каждый второй день	[264]
Поздняя эякуляция		
Мидодрин	5–40 мг/сут	[256]
Имипрамин	25–75 мг 2 р/сут	
Псевдоэфедрин	60–1200 мг/сут	
Йохимбин	20–45 мг перед половым актом	
Ципрогептадин	4–12 мг перед половым актом	
Амантадин	100–400 мг/сут	
Каберголин	0,5 мг 2 р/сут	

Использование небольшой порции посторгазмической мочи для ВРТ рекомендуется, если:

- медикаментозная терапия неэффективна или не переносится;
- у пациента имеется повреждение спинного мозга;
- нельзя отменить лекарственную терапию, которая вызывает ретроградную эякуляцию.

Если качество эякулята недостаточное для внутриматочной инсеминации, показано использование программ ЭКО (например, ИКСИ). При неэффективности лекарственной терапии проводится выделение сперматозоидов из яичка (TESE или PESA) или придатка (MESA) для использования в ВРТ.

5.11.3.2.3. Анэякуляция

Медикаментозное лечение анэякуляции, вызванной лимфаденэктомией или нейропатией, или психосексуальная терапия аноргазмии не всегда бывают эффективными. Во всех этих случаях, а также у мужчин с поражением спинного мозга первой линией терапии считается вибростимуляция (например, аппликация вибратора на половой член). При анэякуляции вибростимуляция вызывает эякуляторный рефлекс [265], который возможен только при интактном пояснично-крестцовом отделе спинного мозга. Если качество эякулята низкое или эякуляция имеет ретроградный характер, пара может воспользоваться программой ЭКО. Если вибростимуляция неэффективна, методом выбора является электростимуляция эякуляции [266]. При неэффективности или невозможности применения трансректальной электростимуляции эякуляции сперматозоиды могут быть выделены путем аспирации из семявыносящего протока [267] (см. раздел 5.3) или смывом из его просвета [263]. Кроме того, можно использовать TESE [257, 269]. Для профилактики анэякуляции после операций по поводу рака яичка или прямой кишки можно выполнять одностороннюю лимфаденэктомию или применять нервосберегающие методики соответственно [269].

5.11.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по нарушению эякуляции

Резюме по данным литературы	**УД**
При расстройствах эякуляции обладают высокой эффективностью разнообразные лекарственные препараты и методы физической стимуляции (например, вибростимуляции)	3
Фармакотерапия включает дапоксетин в режиме «по требованию» (СИОЗС короткого действия, который является единственным препаратом, зарегистрированным для лечения преждевременной эякуляции) или безрецептурное назначение других антидепрессантов, например ежедневный прием СИОЗС и кломипрамина, которые не подходят для приема «по требованию». В качестве альтернативы можно использовать топические анестетики (УД: 1b) или трамадол (УД: 2a)	1a
При повреждении спинного мозга эффективные методы получения эякулята включают вибростимуляцию и/или электростимуляцию эякуляции	2

Рекомендации	СР
Этиотропная терапия эякуляторных нарушений проводится до сбора эякулята и применения ВРТ. Для лечения расстройств эякуляции можно использовать дапоксетин (СИОЗС короткого действия, который является единственным препаратом, зарегистрированным для лечения преждевременной эякуляции) и/или топические анестетики	Сильная

5.12. Криоконсервация сперматозоидов

Криоконсервация – это хранение биологических материалов при температуре, близкой к абсолютному нулю (например, -80 или -196 °C (температура кипения жидкого азота)), при которой биохимические процессы клеточного метаболизма замедляются или прекращаются. При температуре -196 °C прерываются биохимические реакции, которые лежат в основе гибели клетки.

5.12.1. Показания к хранению

Во многих клиниках эякулят принимают на хранение по следующим показаниям:

- перед потенциально стерилизующей химиотерапией или лучевой терапией по поводу злокачественных опухолей (онко-TESE) и неопухолевых заболеваний [270]. Пациентам подросткового возраста можно предлагать криоконсервацию и/или хирургическое выделение сперматозоидов [271]. Для мальчиков препубертатного возраста организуют банки хранения ткани яичка, но этот процесс остается в фазе изучения [272];

- перед хирургическим лечением, после которого возможно резкое снижение фертильности мужчины (например, операции на шейке мочевого пузыря у молодых мужчин, удаление яичка при опухоли, вазэктомия или операции по смене пола);
- для мужчин с прогрессирующим снижением качества эякулята в результате заболеваний, связанных с риском последующей азооспермии (к примеру, гигантские аденомы гипофиза, краниофарингиомы, синдром «пустого турецкого седла», хронические нефропатии, неконтролируемый сахарный диабет, рассеянный склероз);
- для мужчин с параплегией, когда эякулят получен с помощью трансректальной электростимуляции и вибростимуляции полового члена;
- для мужчин с психогенной анэякуляцией, после получения сперматозоидов с помощью электростимуляции эякуляции или хирургического выделения;
- после терапии гонадотропинами у мужчин с гипогонадотропным гипогонадизмом в случае успешной индукции сперматогенеза. Для мужчин с НОА вероятность выделить сперматозоиды с использованием техники TESE составляет около 50%. Криоконсервацию используют при выделении сперматозоидов с помощью TESE во избежание повторного выделения или дополнительной индукции суперовуляции у партнерши;
- при любой ситуации, когда сперматозоиды получены путем хирургического выделения (например, при неэффективности реканализации после вазэктомии или в некоторых случаях обструкции придатка, не устранимой хирургическим путем);
- для хранения донорского эякулята, поскольку криоконсервация снижают риск передачи инфекций. Согласно Европейской директиве 2004/23 ЕС и 2006/17 ЕС, свежий эякулят уже не используется для донорства другой партнершей.

5.12.2. Меры предосторожности и варианты техники

5.12.2.1. Замораживание и размораживание

Техники криконсервации, используемые в настоящее время, не полностью оптимизированы, поскольку и при криоконсервации, и в процессе хранения отмечается повреждение клеток. Наибольшие повреждения наблюдаются при замораживании и размораживании вследствие формирования кристаллов льда и клеточной дегидратации, приводящих к разрыву клеточных мембран и внутриклеточных органелл. После размораживания значительно ухудшаются морфология, подвижность и жизнеспособность сперматозоидов. Криоконсервация также повышает риск повреждения ДНК сперматозоидов [273–276]. Кроме этого, повреждение может быть вызвано контаминацией образцов микроорганизмами и высокой концентрацией свободных радикалов кислорода [277, 278]. С целью снижения процесса формирования кристаллов льда до заморозки добавляется специальный раствор для криоконсервации. В продаже доступны различные растворы для криоконсервации, большинство из которых содержат различные пропорции глицерола и альбумина. После замораживания материал погружают в жидкий азот.

С целью снижения риска повреждения клеток при замораживании и размораживании разработан ряд методик:

- быстрый, или одношаговый, метод [279, 280]: в течение 10 минут образцы предварительно держат в парах жидкого азота, перед их непосредственным погружением в жидкий азот;
- медленный, или многошаговый, метод [281]: постепенное замораживание в паровой фазе жидкого азота в течение около 40 минут. Применяется программное автоматическое замораживание путем снижения температуры со скоростью 1–10 °C/мин.

Выбор методики определяется возможностями лаборатории. Независимо от методики замораживания следует проводить контрольный анализ донорского эякулята после его размораживания и регулярно применять программы по контролю качества. С повторными замораживаниями и размораживаниями уменьшается вероятность жизнеспособности сперматозоидов. Максимальная длительность хранения живых сперматозоидов неизвестна.

5.12.2.2. Криоконсервация небольшого количества эякулята

Стандартная криоконсервация в полипропиленовых соломинках является эффективным способом хранения большого объема эякулята (например, в программах донорского оплодотворения). В то же время при микро-TESE получают совсем небольшое количество сперматозоидов, поэтому выбор проводится между замораживанием собственно ткани яичка с последующим выделением сперматозоидов после размораживания и замораживанием полученного количества сперматозоидов. Если эякулят замораживается в соломинках, в нем трудно обнаружить сперматозоиды после раз-

мораживания. Более эффективна заморозка сперматозоидов в форме шариков (микросфер) [282] или в микроконтейнере [283].

5.12.2.3. Проверка на инфекции и превентивный анализ

Чаще всего эякулят хранится в полипропиленовой соломинке. Большое количество соломинок хранится в контейнерах и погружается в резервуар с жидким азотом. Микробиологическая контаминация резервуара с жидким азотом приводит к контаминации всех соломинок [284]. Наиболее распространенной мерой предосторожности считается использование закрытых соломинок с высокой безопасностью. Согласно Европейской директиве 2004/23 и 2006/17, донорские образцы следует проверять на вирусы (гепатита В и С, ВИЧ). Кроме того, при использовании донорского эякулята другой партнершей проводят анализ на C. trachomatis и сифилис, а также генетический анализ, включая кариотип и скрининг на наиболее распространенные генетические заболевания в популяции, к которой принадлежит донор. До получения результатов микробиологического исследования образцы должны храниться в индивидуальных карантинных емкостях (раздельное хранение). При использовании открытых соломинок (например, для витрификации) ряд лабораторий используют дополнительные меры предосторожности в виде двойного обертывания соломинок перед заморозкой, хотя этот метод дороже. Некоторые центры выполняют анализ на цитомегаловирусную инфекцию (ЦМВ), после которого ЦМВ-отрицательные и ЦМВ-положительные образцы хранятся раздельно. Заслуживают внимания и этические аспекты хранения гепатит- или ВИЧ-положительных образцов мужчин, сдавших эякулят до проведения химиотерапии по поводу злокачественных опухолей. Очень небольшое количество клиник имеют возможность хранить ВИЧ-положительные образцы. Тем не менее успехи противовирусной терапии увеличивают число ВИЧ-положительных мужчин, которые хотят сохранить эякулят. Следует также отметить обеспокоенность риском передачи ВИЧ детям при использовании ВИЧ-положительного эякулята, поскольку техника «отмывания» сперматозоидов перед ЭКО неэффективна в 5% случаев.

5.12.2.4. Меры безопасности, применяемые для предотвращения потери сохраняемого материала

Любая лаборатория, которая занимается длительным хранением человеческого биологического материала, должна иметь возможность проводить мероприятия, защищающие образцы от внезапной потери по причине повреждения емкостей для хранения. Это особенно важно для хранения эякулята пациентов, который был взят до начала стерилизующей химиотерапии, поскольку у таких больных в последующем невозможно будет повторно получить эякулят.

5.12.2.5. «Сиротские» (орфанные) образцы

При злокачественных новообразованиях и некоторых других заболеваниях могут пройти годы, прежде чем понадобится сохраненный материал. В течение этого времени владельцы образцов могут исчезнуть или умереть, и в дальнейшем с хранящимися «сиротскими» образцами они никак не соприкасаются. Обязанности лаборатории и законных владельцев таких материалов могут создавать значительные проблемы.

5.12.3. Биологические аспекты

Криоконсервация ухудшает качество эякулята. После разморозки образца ухудшаются подвижность [285] и морфология [286, 287], включая митохондриальные акросомальные повреждения и повреждения хвоста сперматозоидов [262]. После заморозки у 31% сперматозоидов снижается подвижность, у 36% – митохондриальная активность, а морфологическое разрушение наступает в 37% случаев [280]. Подвижность лучше всего коррелирует со способностью размороженного образца к ЭКО. Дальнейшее улучшение метода криоконсервации может достигаться путем селекции субпопуляции сперматозоидов с наилучшей подвижностью и целостностью ДНК и замораживанием этих сперматозоидов в составе семенной плазмы [282].

5.12.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по криоконсервации эякулята

Резюме по данным литературы	**УД**
Цель криоконсервации эякулята – последующее его использование в ВРТ	1b
Методы криоконсервации не оптимальны, поэтому необходимо направить дальнейшую работу на улучшение деятельности банков спермы	3

Рекомендации	СР
Криоконсервация эякулята показана всем мужчинам с запланированным проведением химиотерапии, лучевой терапии или оперативных вмешательств, которые могут влиять на сперматогенез и стать причиной нарушений эякуляции	Сильная
Если показана биопсия яичка, настоятельно рекомендуется криоконсервация эякулята	Сильная
Если криоконсервация недоступна в клинике пребывания, пациентам следует рекомендовать обратиться или передать материал в ближайший центр криоконсервации до начала лечения	Сильная
Необходимо соблюдать меры предосторожности в отношении риска передачи ИППП, вирусных или других инфекций через криоконсервированный материал от донора к реципиенту и предотвращать контаминацию хранимых образцов. Эти меры предосторожности включают обследование пациента и использование быстрого тестирования и карантина образцов, пока не будут известны результаты анализов. Образцы от гепатит-, ВИЧ-положительных мужчин не следует хранить в том же контейнере, что и образцы от мужчин, у которых результаты анализов отрицательные	Сильная

6. Литература (представлена в конце издания)

7. Конфликт интересов

Все члены рабочей группы ЕАУ по мужскому бесплодию 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 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 мужскому гипогонадизму

G.R. Dohle (председатель), S. Arver, C. Bettocchi,
T.H. Jones, S. Kliesch

Перевод: К.А. Ширанов

Научное редактирование: М.Е. Чалый

© Европейская ассоциация урологов, 2019

СОДЕРЖАНИЕ

1. ВВЕДЕНИЕ 4

1.1. Цель 4

1.2. История публикаций 4

1.3. Доступные публикации 4

1.4. Состав рабочей группы 4

2. МЕТОДЫ 4

2.1. Введение 4

2.2. Рецензирование 5

3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ 5

3.1. Эпидемиология 5

3.1.1. Роль тестостерона в мужском репродуктивном здоровье 5

3.2. Физиология 5

3.2.1. Рецептор андрогенов 6

3.3. Этиология 7

3.4. Классификация 7

3.4.1. Мужской гипогонадизм при поражении на уровне яичек (первичный гипогонадизм) 7

3.4.2. Мужской гипогонадизм при нарушении на уровне гипоталамуса/гипофиза (вторичный гипогонадизм) 8

3.4.3. Мужской гипогонадизм из-за смешанной дисфункции гипоталамуса/гипофиза и гонад (гипогонадизм во взрослом возрасте) 10

3.4.4. Мужской гипогонадизм из-за нарушений в органах-мишенях андрогенов 10

4. ДИАГНОСТИКА 10

4.1. Клинические симптомы 10

4.2. Сбор анамнеза и опросники 11

4.3. Физикальное исследование 11

4.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике 12

4.5. Клинические проявления гипогонадизма 12

4.5.1. Андрогенная недостаточность у плода 12

4.5.2. Начало андрогенного дефицита в препубертатном периоде 12

4.5.3. Гипогонадизм во взрослом возрасте 13

4.5.4. Гипогонадизм при сахарном диабете 2 типа 13

4.5.4.1. Рекомендации по скринингу мужчин взрослого возраста на гипогонадизм 14

5. ЛЕЧЕНИЕ ГИПОГОНАДИЗМА 14

5.1. Показания и противопоказания к лечению 14

5.2. Преимущества терапии 14

5.3. Выбор терапии 16

5.3.1. Формы дозирования 16

5.3.1.1. Тестостерона ундеканоат 16

5.3.1.2. Тестостерона ципионат и энантат 17

5.3.1.3. Трансдермальный тестостерон 17

5.3.1.4. Будущие перспективы 17

5.4. Гипогонадизм и вопросы фертильности 17

5.5. Рекомендации по гормон-заместительной терапии 18

5.6. Факторы риска при гормон-заместительной терапии 19

5.6.1. Рак грудной железы 19
5.6.2. Рак предстательной железы 19
5.6.3. Сердечно-сосудистые заболевания 19
5.6.4. Сердечная недостаточность 21
5.6.5. Обструктивное апноэ во сне 21
5.6.6. Гипогонадизм, связанный с анаболическими стероидами 22
5.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по факторам риска гормон-заместительной терапии 22
6. НАБЛЮДЕНИЕ 23
6.1. Мониторинг пациентов, получающих гормон-заместительную терапию 23
6.2. Уровень тестостерона 23
6.3. Минеральная плотность костей 23
6.4. Гематокрит 23
6.5. Безопасность предстательной железы 23
6.6. Сердечно-сосудистая система 23
6.7. Рекомендации по наблюдению 23
7. ЛИТЕРАТУРА 24
8. КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ 24
9. ИНФОРМАЦИЯ ПО ЦИТИРОВАНИЮ 24

1. Введение

1.1. Цель

Андрогены играют критическую роль в развитии и поддержании мужской репродуктивной и сексуальной функции, строения тела, эритропоэза, состояния мышечной и костной ткани и когнитивной функции. Низкий уровень циркулирующих андрогенов нарушает формирование половых признаков, приводя к врожденным аномалиям развития мужской репродуктивной системы, например тестикулярной дисфункции, неопущению яичек и гипоспадии. На более поздних этапах он может вызывать снижение фертильности, сексуальную дисфункцию, нарушение роста мышц и минерализации костей, расстройства метаболизма жиров и когнитивные нарушения и может вносить вклад в развитие опухолей яичка. Снижение уровня тестостерона происходит в процессе старения: факторы риска развития гипогонадизма у взрослых пациентов включают ожирение, хронические заболевания и плохое состояние здоровья. У больных с наличием симптомов эффективна заместительная терапия. Настоящий документ представляет собой рекомендации Европейской ассоциации урологов по диагностике и лечению мужского гипогонадизма. Цель публикации – предоставить практические рекомендации по тактике ведения мужчин с первично и вторично низким уровнем тестостерона и возрастным его снижением, а также по лечению пациентов с низким уровнем тестостерона.

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. История публикаций

Настоящие рекомендации по мужскому гипогонадизму представляют собой очередной пересмотр первых рекомендаций, опубликованных в 2012 г. [1].

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. Опубликован ряд научных статей, а также несколько переводов всех версий рекомендаций. Все документы доступны на сайте ЕАУ, который также включает подборку статей и переводы, выполненные национальными урологическими ассоциациями: http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/.

1.4. Состав рабочей группы

Рабочая группа ЕАУ по мужскому гипогонадизму состоит из многопрофильной команды экспертов, включая урологов, специализирующихся в андрологии и эндокринологии.

2. Методы

2.1. Введение

В пересмотр 2018 г. отдел ЕАУ по рекомендациям внедрил модифицированную методологию GRADE во все 20 разделов рекомендаций [2, 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.

Представленные ниже рекомендации основаны на систематическом литературном поиске и обзоре, выполненных членами рабочей группы в 2016 г. Для обновления рекомендаций 2018 г. проведен обширный поиск, охватывающий все вопросы рекомендаций по поисковым терминам «гипогонадизм», «эугонадный», или «гипогонадный», или «гонадный гипогонадизм» и «низкий или сниженный уровень тестостерона» за период с апреля 2016 г. по июль 2017 г. Поиск проводился в базах данных Embase, Medline и центральном реестре контролируемых исследований Кохрана, с включением обзоров или метаанализов рандомизированных контролируемых исследований. Всего найдены 542 публикации, которые оценивались по клиническому значению. Подробная стратегия поиска представлена по адресу: http://www.uroweb.org/guideline/male-hypogonadism/.

2.2. Рецензирование

Настоящий документ прошел рецензирование перед публикацией в 2015 г. 2.3. Будущие цели

В рекомендации по мужскому гипогонадизму 2019 г. будут включены результаты проводимых в настоящее время и новых систематических обзоров. В настоящее время проводятся следующие систематические обзоры:

- Каковы риски серьезных сердечно-сосудистых явлений на фоне заместительной терапии тестостероном? [6].
- Каковы преимущества и недостатки заместительной терапии тестостероном при мужской сексуальной дисфункции? [7].

3. Эпидемиология, этиология и патогенез

3.1. Эпидемиология

Мужской гипогонадизм – это клинический синдром, вызванный недостаточностью андрогенов, который может оказывать отрицательное влияние на различные функции и качество жизни [8]. Диагноз мужского гипогонадизма устанавливается при сохранении клинических симптомов и биохимическом подтверждении дефицита тестостерона [9].

Распространенность андрогенной недостаточности увеличивается с возрастом и у здоровых мужчин [10, 11]. У мужчин среднего возраста встречаемость биохимического гипогонадизма варьирует от 2,1 до 12,8% [12]. У мужчин в возрасте 40–79 лет встречаемость низкого уровня тестостерона и симптомов гипогонадизма составляет 2,1–5,7% [11, 12]. Гипогонадизм чаще встречается у пожилых мужчин, мужчин с ожирением, сопутствующими заболеваниями и при плохом состоянии здоровья.

3.1.1. Роль тестостерона в мужском репродуктивном здоровье

Андрогены, которые вырабатываются яичками и надпочечниками, играют важную роль в мужской репродуктивной системе и для сексуальной функции. Андрогены крайне необходимы для развития органов репродуктивной системы, таких как придатки, семявыносящий проток, семенные пузырьки, предстательная железа и половой член. Кроме того, андрогены необходимы для начала пубертатного периода, развития мужской фертильности, мужской сексуальной функции, мышечной массы, строения тела, минерализации костей, метаболизма жировой ткани и когнитивных функций [13].

3.2. Физиология

Развитие мужских половых органов начинается между 7-й и 12-й неделями гестации. Недифференцированные гонады развиваются в фетальные яички посредством экспрессии множества генов, расположенных на коротком плече Y-хромосомы, включая полоопределяющий регион гена Y (генный комплекс SRY) и SOX-ген на хромосоме 17 [14]. Фетальные яички вырабатывают три гормона: тестостерон, инсулиноподобный пептид 3 и антимюллеровский гормон. Тестостерон необходим для

развития вольфиева протока, который дает начало придатку, семявыносящему протоку и семенным пузырькам. Активность антимюллеровского гормона приводит к регрессии мюллерова протока (рис. 1). Инсулиноподобный пептид 3 и антимюллеровский гормон регулируют опущение яичка.

Под влиянием интратестикулярного тестостерона за внутриутробный период число гоноцитов на один каналец увеличивается в 3 раза [15]. Кроме того, тестостерон необходим для развития предстательной железы, полового члена и мошонки. В этих органах тестостерон под действием фермента 5-альфа-редуктазы превращается в более мощный метаболит – дигидротестостерон (ДГТ). Тестостерон и ДГТ необходимы для роста полового члена за счет активации рецептора андрогенов [16].

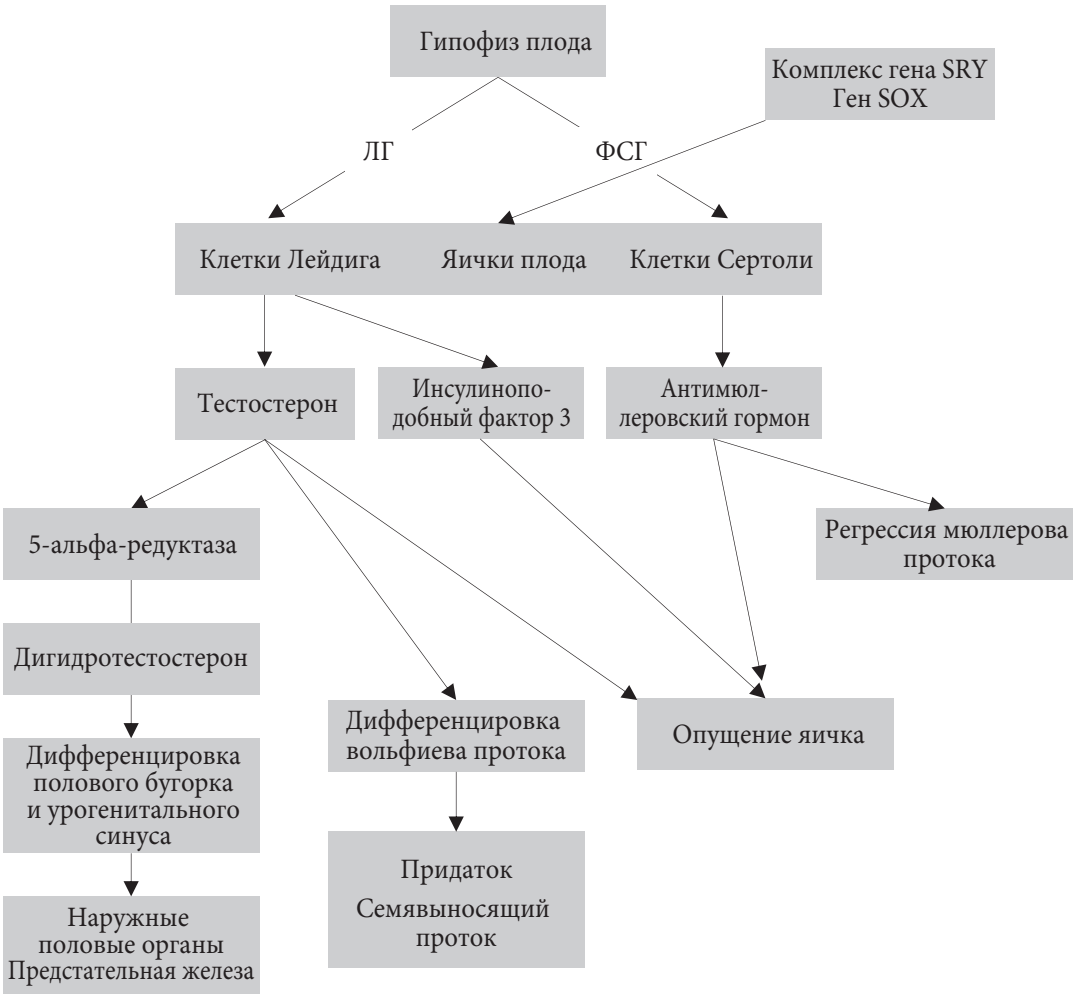
Интратестикулярный тестостерон необходим для поддержания сперматогенеза и ингибирования апоптоза герминогенных клеток [17]. Уровень тестостерона в семяпродуцирующих канальцах яичка в 25–100 раз выше, чем в крови. Подавление гонадотропинов (посредством избыточного приема тестостерона) приводит к снижению числа сперматозоидов в эякуляте и уменьшению сперматогенеза [18]. Полное ингибирование интратестикулярного тестостерона приводит к полному прекращению мейоза выше уровня сперматид [19, 20].

Тестостерон не действует напрямую на половые клетки, его функция опосредована клетками Сертоли, экспрессирующими рецептор андрогенов, и влиянием на микроокружение в семяпродуцирующих канальцах [19]. Тестостерон также может метаболизироваться в эстрадиол под действием фермента ароматазы, локализованного в жировой ткани, предстательной железе и костях. Эстрадиол необходим для минерализации костей, в том числе и у мужчин [21]. Выработка тестостерона контролируется во внутриутробном периоде плацентарным хорионическим гонадотропином (ХГЧ), а после рождения – лютеинизирующим гормоном (ЛГ) гипофиза. Сразу же после рождения уровень тестостерона достигает показателей у взрослых и сохраняется в течение нескольких месяцев (мини-пубертатный период). После этого и до пубертатного периода уровень тестостерона низкий, что препятствует вирилизации. Пубертатный период начинается с выработки гонадотропинов, вызванной секрецией ГНРГ (гонадотропин-рилизинг-гормона) в гипоталамусе, что приводит к синтезу тестостерона, появлению мужских половых признаков и сперматогенеза [22]. На рис. 1 показано развитие мужской репродуктивной системы.

3.2.1. Рецептор андрогенов

Тестостерон оказывает свое влияние через рецептор андрогенов, расположенный в цитоплазме и ядре клеток-мишеней. В течение фетального периода тестостерон увеличивает число рецепторов андрогенов путем возрастания числа клеток с рецепторами и числа рецепторов на каждой клетке [16, 21]. Ген рецептора андрогенов расположен на Х-хромосоме (Xq 11-12): его дефекты и мутации могут привести к нарушению полового развития, с возможной феминизацией или низкой вирилизацией (нарушением формирования пола). Менее тяжелые мутации гена могут вызывать легкие формы нечувствительности к андрогенам и мужское бесплодие [23]. В экзоне 1 гена трансактивация домена включает тринуклеотидный повтор (цитозин-аденин-гуанин (CAG-повтор)) различной длины. Длина CAG-повтора в экзоне 1 гена рецептора андрогенов может влиять на чувствительность к андрогенам [23]. Меньшая длина связана с повышенным риском заболеваний предстательной железы, а большая – с уменьшением влияния тестостерона в ряде тканей-мишеней [24]. Длина CAG-повтора может определять фенотипическое влияние андрогенов даже при нормальном уровне тестостерона [25].

Резюме по данным литературы
Тестостерон необходим для нормального развития мужчины



ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; SRY – половой регион Y-хромосомы (sex region of the Y chromosome).

Рис. 1. Развитие мужской репродуктивной системы

3.3. Этиология

Гипогонадизм развивается из-за тестикулярной недостаточности или при нарушении на одном или нескольких уровнях гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси (рис. 2).

Мужской гипогонадизм можно классифицировать в соответствии с уровнем нарушений:

- яички (первичный гипогонадизм);
- гипоталамус и гипофиз (вторичный гипогонадизм);
- гипоталамус/гипофиз и гонады (возрастной гипогонадизм);
- органы-мишени андрогенов (нечувствительность/резистентность к андрогенам).

3.4. Классификация

3.4.1. Мужской гипогонадизм при поражении на уровне яичек (первичный гипогонадизм)

Первичная тестикулярная недостаточность проявляется низким уровнем тестостерона, нарушением сперматогенеза и повышением уровня гонадотропинов (ЛГ и ФСГ). Мужское бесплодие в 32% случаев сопровождается гипогонадизмом и является фактором риска гипогонадизма. Риск зависит от тяжести причины бесплодия [26, 27]. Наиболее важными клиническими формами первичного гипогонадизма считаются синдром Клайнфельтера и опухоли яичек.

- Синдром Клайнфельтера поражает 0,2% мужской популяции. Это наиболее частая форма мужского гипогонадизма и наиболее часто встречающаяся форма нарушения числа хромосом, с генотипом 47,XXY в 90% случаев [28]. Синдром связан с отсутствием расхождения стволовых клеток отца и матери во время мейотического деления [29].
- Опухоли яичка – это наиболее распространенный тип рака у молодых мужчин репродуктивного возраста. Факторы риска включают герминогенный рак на контралатеральной стороне, крипторхизм, дисгенезию гонад, бесплодие и семейную форму герминогенного рака. После лечения у 25% пациентов развивается дефицит тестостерона [30–32].

Другие причины первичной тестикулярной недостаточности представлены в табл. 1.

Таблица 1. Наиболее частые формы первичного гипогонадизма

Заболевание	Причины недостаточности
Крипторхизм или эктопия яичек	Нарушение опущения яичек, неправильное развитие яичек [43]
47,XXX синдром Клайнфельтера	Отсутствие расхождения половых хромосом
Рак яичка	Нарушение развития яичка
Орхит	Вирусный или неспецифический орхит
Приобретенный анорхизм	Травмы, опухоли, перекрут, воспаление, ятрогенный, хирургическое удаление
Вторичная тестикулярная дисфункция	Препараты, токсины, системные заболевания, варикоцеле
(Идиопатическая) тестикулярная атрофия/тестикулярная дисгенезия	Мужское бесплодие (идиопатическое или вторичное)
Врожденный анорхизм (двусторонний в 1 случае на 20 000 мальчиков, односторонний в 4 раза чаще)	Наиболее вероятная причина – перекрут во внутриутробном возрасте
46,XY нарушения формирования пола (раньше мужской псевдогермафродитизм)	Нарушение секреции тестостерона из-за дефектов ферментов, входящих в биосинтез стероидов (дефект 17,20-гидроксилазы, дефект 17-бета-гидроксистероиддегидрогеназы)
Дисгенезия гонад (синдром «недифференцированных гонад»)	XY дисгенезия гонад может быть вызвана мутациями различных генов
46,XX мужской синдром (распространенность 1 на 10000–20000)	Мужчин с наличием генетической информации с Y-хромосомы после транслокации участка ДНК с Y-хромосомы на X-хромосому во время мейоза у отца
Синдром Ноонана (распространенность 1 на 1000–5000)	Низкий рост, врожденные заболевания сердца, крипторхизм
Мутации, приводящие к инактивации рецепторов к ЛГ, гипоплазия клеток Лейдига (распространенность 1 на 10000–20000)	Из-за мутации клетки Лейдига не способны развиваться [44]

3.4.2. Мужской гипогонадизм при нарушении на уровне гипоталамуса/гипофиза (вторичный гипогонадизм)

Центральные поражения гипоталамуса или гипофиза приводят к вторичной тестикулярной недостаточности. Выявление вторичного гипогонадизма имеет важное клиническое значение, поскольку он может быть следствием патологии гипофиза (включая пролактиномы) и приводить к бесплодию, для лечения которого в большинстве случаев достаточно провести гормональную стимуляцию.

Наиболее важные формы вторичного гипогонадизма включают:

- гиперпролактинемию (ГП), вызванную пролактин-секретирующими опухолями гипофиза (пролактиномы) (микропролактиномы размером < 10 мм в диаметре или макропролактиномы) или лекарственно-индуцированную (антагонисты допамина, включая фенотиазиды, имипрамин, рисперидон и метоклопрамид). Дополнительные причины могут включать хроническую почечную недостаточность или гипотиреоидизм. При этом наличие пролактиномы не обязательно сопровождается снижением уровня тестостерона [33];
- изолированный гипогонадотропный гипогонадизм (раньше назывался идиопатическим) или врожденный гипогонадотропный гипогонадизм (ИГГ, ВГГ);
- синдром Каллмана (гипогонадотропный гипогонадизм с аносмией, генетически определенный, распространенность 1 на 10 000 мужчин).

Эти заболевания характеризуются нарушением гипоталамической секреции и действия ГНРГ, с общей патофизиологической основой состояний, приводящих к нарушению секреции ЛГ и ФСГ в гипофизе. При синдроме Каллмана описано дополнительное врожденное нарушение миграции и остановки ГНРГ-секретирующих нейронов [34, 35]. Наиболее важным признаком для дифференциальной диагностики является конституциональная задержка пубертатного возраста, и это наиболее частая причина задержки пубертатного развития (pubertas tarda) [36]. Другие редкие формы вторичного гипогонадизма представлены в табл. 2.

Таблица 2. Наиболее частые формы вторичного гипогонадизма

Заболевание	Причина недостаточности
Гиперпролактинемия	Пролактин-секретирующие опухоли гипофиза (пролактиномы) или лекарственно-индуцированная
Изолированный гипогонадотропный гипогонадизм (раньше назывался идиопатическим гипогонадотропным гипогонадизмом)	Специфические (или неизвестные) мутации, нарушающие синтез или действие ГНРГ
Синдром Каллмана (гипогонадотропный гипогонадизм с аносмией) (распространенность 1 на 10 000)	Недостаточность ГНРГ и аносмия, генетически определенный
Вторичная недостаточность ГНРГ	Препараты, токсины, системные заболевания
Гипопитуитаризм	Лучевая терапия, травма, инфекция, гемохроматоз и сосудистая недостаточность либо врожденный
Аденомы гипофиза	Гормон-секретирующие аденомы; гормонально неактивные аденомы гипофиза; метастазы опухолей гипофиза или гипофизарного тракта
Гемохроматоз, талассемия	Второе по распространенности эндокринное нарушение при гемохроматозе в относительно поздней стадии перегрузки железом [45]
Синдром Прадера – Вилли (раньше назывался синдромом Прадера – Лабхарта – Вилли) (распространенность 1 на 10 000)	Врожденное нарушение секреции ГНРГ
Врожденная гиперплазия надпочечников с гипогонадотропным гипогонадизмом (распространенность 1 на 12 500)	Рецессивное заболевание, сцепленное с Х-хромосомой, в большинстве случаев связано с мутацией гена DAX1
Синдром Пасквуалини	Изолированная недостаточность ЛГ

Рекомендации	СР
Необходимо дифференцировать две формы гипогонадизма (первичный и вторичный, по уровню ЛГ), поскольку это имеет важное значение для обследования и лечения пациентов и позволяет выявить сопутствующие заболевания и бесплодие	Сильная

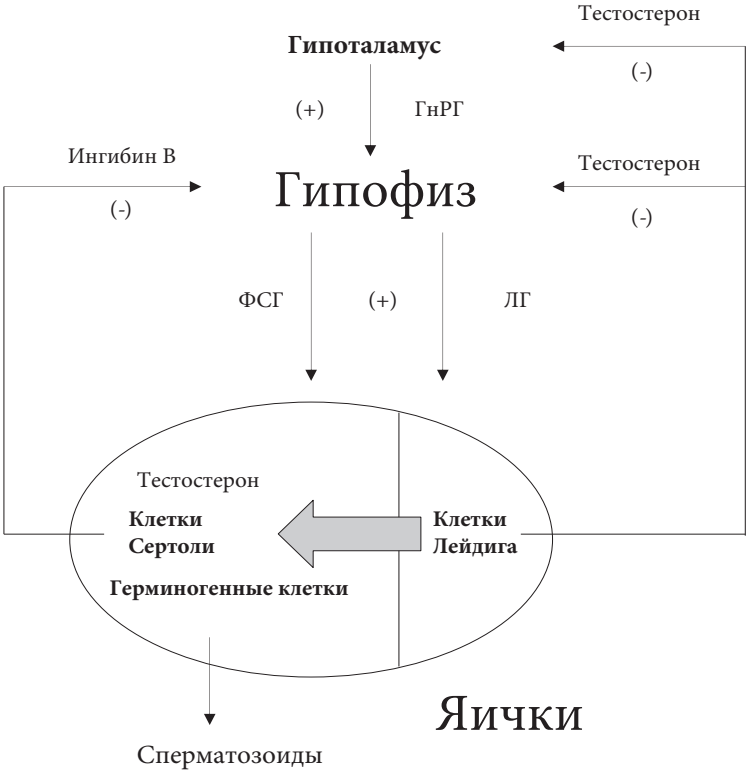


Рис. 2. Гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось

3.4.3. Мужской гипогонадизм из-за смешанной дисфункции гипоталамуса/гипофиза и гонад (гипогонадизм во взрослом возрасте)

Комбинированная первичная и вторичная тестикулярная недостаточность проявляется низким уровнем тестостерона, нарушением сперматогенеза и различным уровнем гонадотропинов. Он в свою очередь зависит от преобладания первичной или вторичной формы. То, что также называют поздним или возрастным гипогонадизмом, относится к этим двум типам гипогонадизма [37–39].

3.4.4. Мужской гипогонадизм из-за нарушений в органах-мишенях андрогенов

Эти формы представляют собой первичные редкие дефекты и подробно не обсуждаются в настоящих рекомендациях. Они включают дефекты рецептора андрогенов с синдромом полной, частичной и минимальной андрогенной нечувствительности; синдром Рейфенштейна; бульбоспинальная мышечная атрофия (болезнь Кеннеди), а также недостаточность 5-альфа-редуктазы (для обзора см. Nieschlag и соавт., 2010) [40].

Классификация гипогонадизма играет важную роль для лечения. У пациентов с вторичным гипогонадизмом в большинстве случаев гормональная стимуляция хорионическим гонадотропином человека (ХГЧ), или ФСГ, или в качестве альтернативы ГНРГ позволяет восстановить фертильность [41, 42]. Тщательное обследование позволяет выявить опухоли гипофиза, яичек или системные заболевания (см. табл. 2). У мужчин пожилого возраста, преимущественно с ожирением, встречаются комбинированные формы первичного и вторичного гипогонадизма, с одновременным возрастным снижением уровня тестостерона, возникающего из-за патологии яичек и нарушения функции гипоталамо-гипофизарной оси.

4. Диагностика

Диагноз гипогонадизма устанавливается на основании наличия признаков и симптомов, связанных с андрогенной недостаточностью, и определения низкого уровня тестостерона (не менее двух раз) достоверным методом [12, 46–49]. Необходимо отметить, что со временем у значительной части мужчин с вторичным гипогонадизмом наблюдается восстановление уровня гормонов, что подчеркивает важность повторного обследования, если гормон-заместительная терапия была назначена пациентам без диагностированных заболеваний гипоталамуса или гипофиза [50].

4.1. Клинические симптомы

Низкий уровень циркулирующих андрогенов может проявляться различными признаками и симптомами (табл. 3) [12, 51, 52].

Таблица 3. Клинические симптомы и признаки андрогенной недостаточности

Клинические симптомы и признаки андрогенной недостаточности
Снижение объема яичек
Мужской фактор бесплодия
Уменьшение роста волос на теле
Гинекомастия
Снижение мышечной массы и силы
Висцеральное ожирение
Метаболический синдром
Инсулинорезистентность и сахарный диабет 2 типа
Снижение минеральной плотности костей (остеопороз) с повышенной склонностью к переломам
Анемия легкой степени
Изменение сексуальной функции
Уменьшение сексуального влечения и активности
Эректильная дисфункция
Уменьшение частоты и выраженности ночных эрекций
Когнитивные и психовегетативные симптомы
Приливы
Изменение настроения, усталость и злость
Нарушения сна
Депрессия
Снижение когнитивной функции

Наиболее распространенными симптомами возрастного гипогонадизма считаются снижение сексуального влечения и сексуальной активности, эректильная дисфункция, уменьшение энергии и изменение настроения [12, 25]. Другие факторы, связанные с низким уровнем тестостерона, включают ожирение и плохое общее состояние здоровья [12]. Признаки и симптомы андрогенной недостаточности варьируют в зависимости от возраста начала, длительности и тяжести дефицита. В трех крупных эпидемиологических исследованиях недавно получены референтные пределы для нижней границы нормального уровня тестостерона (2,5%), с порогом 12,1 нмоль/л для общего тестостерона и 243 пмоль/л для свободного тестостерона. Эти показатели позволяют дифференцировать нормальный уровень и уровень, возможно связанный с гипогонадизмом [53]. Симптомы, предполагающие наличие гипогонадизма [12, 52], представлены в табл. 3. Следует отметить, что эти симптомы могут определяться у мужчин с нормальным уровнем тестостерона и развиваться вследствие других причин.

У мужчин в возрасте 40–79 лет порог уровня общего тестостерона для снижения частоты мыслей о сексе составляет 8 нмоль/л, эректильной дисфункции – 8,5 нмоль/л, снижения частоты утренних эрекций – 11 нмоль/л, уменьшения энергии – 13 нмоль/л [54, 55]. Наиболее сильным прогностическим фактором гипогонадизма в этой возрастной группе является комбинация трех симптомов (уменьшение мыслей о сексе, ослабление утренних эрекций и эректильная дисфункция) и уровня общего тестостерона < 8 нмоль/л или его уровня в пределах 8–11 нмоль/л при уровне свободного тестостерона < 220 пмоль/л. Эти данные основаны на утреннем анализе крови, в котором с наибольшей воспроизводимостью определяются самые высокие показатели [56].

Лабораторная диагностика уровня тестостерона должна отражать дневные колебания его уровня. В большинстве случаев достаточно двух анализов, выполненных в утреннее время (с 07.00 до 11.00), но при различии более 20% требуется дообследование [57]. Оба метода, иммуноферментный и масс-спектрометрия, дают достоверные результаты, при условии что они хорошо валидированы. Результат оценивают по стандартным показателям, представленным лабораторией, в которой проводится анализ.

В случае несоответствия уровня тестостерона и симптомов необходимо определить уровень свободного тестостерона. Рекомендуется рассчитывать его с помощью уровня глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ).

Гипогонадизм может иметь стертую картину и не всегда связан с низким уровнем тестостерона. Например, у мужчин с первичным повреждением яичек часто определяется нормальный уровень тестостерона, но уровень ЛГ повышен: это можно рассматривать как субклиническую или компенсированную форму гипогонадизма. Клинические проявления изолированного повышения уровня ЛГ до конца непонятны, но вероятно, что у этих мужчин гипогонадизм разовьется в будущем.

Для различия между первичными и вторичными формами гипогонадизма и определения возрастного гипогонадизма требуется определение уровня ЛГ. При этом как уровень ЛГ, так и уровень тестостерона необходимо определять дважды в течение 30 дней, предпочтительно натощак [58].

4.2. Сбор анамнеза и опросники

Симптомы гипогонадизма представлены в табл. 3 и 4, и во время сбора анамнеза необходимо оценивать их наличие. Раннее начало гипогонадизма приводит к отсутствию или минимальному пубертатному развитию, отсутствию развития вторичных половых признаков, возможным евнухоидным пропорциям тела и высокому голосу. Эти признаки и симптомы с большой вероятностью свидетельствуют о вторичном гипогонадизме. Возрастной гипогонадизм характеризуется сексуальной дисфункцией, ожирением и потерей жизненной активности. Опубликованные опросники недостоверны и обладают низкой специфичностью, и хотя их чувствительность высока, они не позволяют эффективно выявлять гипогонадизм [59–62]. Важно оценивать и исключать системные заболевания, признаки нарушенного питания и всасывания, а также длительное течение острого заболевания. При сборе анамнеза также следует обращать внимание на лечение кортикостероидами, прием таких препаратов, как марихуана, опиаты, тестостерон или анаболические стероиды, и алкоголя [63, 64].

4.3. Физикальное исследование

Необходимо провести оценку индекса массы тела (ИМТ), отношения обхвата талии к обхвату бедер (или сагиттальный диаметр живота), оволосение тела, отсутствие роста волос по мужскому типу, наличие гинекомастии и размер яичек (измеряется орхидометром или на УЗИ) и физикальное исследование полового члена наряду с пальцевым ректальным исследованием (ПРИ) предстательной железы.

4.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике

Резюме по данным литературы
Диагностика мужского гипогонадизма основана на признаках и симптомах андрогенной недостаточности в сочетании со стабильно низким уровнем тестостерона

Рекомендации	**СР**
Диагноз дефицита тестостерона устанавливается только мужчинам с сохраняющимися симптомами гипогонадизма (табл. 3 и 4)	Сильная
Уровень тестостерона измеряется натощак, в утреннее время до 11.00	Сильная
Необходимо повторить два раза оценку общего уровня тестостерона достоверным методом. Кроме того, следует измерять уровень свободного тестостерона у мужчин: • с уровнем общего тестостерона, близким к нижней границе нормы (8–12 нмоль/л), для более достоверной оценки; • подозрением или подтвержденным изменением уровня глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ)	Сильная
Уровень тестостерона необходимо определять при наличии заболеваний или приеме препаратов, при которых часто встречается дефицит тестостерона, в том случае, если может быть показано лечение. Следует рассматривать следующие причины: • сексуальную дисфункцию • сахарный диабет 2 типа • метаболический синдром • ожирение • опухоли гипофиза, после лучевой терапии области турецкого седла и другие заболевания в области гипоталамуса и турецкого седла • прием препаратов, которые вызывают снижение уровня тестостерона, например кортикостероидов и опиатов • хроническая обструктивная болезнь легких умеренной/тяжелой степени • бесплодие • остеопороз или повышенная хрупкость костей • ВИЧ-инфекция с саркопенией	Сильная
• Для дифференцировки первичного и вторичного гипогонадизма необходимо определять уровень ЛГ	Сильная

4.5. Клинические проявления гипогонадизма

Клинические проявления гипогонадизма определяются возрастом начала и его тяжестью.

4.5.1. Андрогенная недостаточность у плода

В течение первых 14 недель гестации наличие тестостерона имеет критическое значение для нормальной вирилизации наружных мужских половых органов. Андрогенный дефицит или нечувствительность к андрогенам из-за недостаточности рецепторов в этот период развития могут привести к нарушению развития половых органов от гипоспадии до формирования женских наружных половых органов с внутрибрюшным расположением яичек. Нарушение полового развития часто выявляется в раннем возрасте из-за внешне измененных половых органов. Однако в раннем детском возрасте нарушения могут не диагностироваться у больных по обе стороны фенотипического спектра и проявляются в пубертатном периоде в виде задержки развития.

4.5.2. Начало андрогенного дефицита в препубертатном периоде

В начале пубертатного возраста увеличение уровня гонадотропинов приводит к возрастанию объема яичек и активации сперматогенеза и секреции тестостерона. Увеличение уровня тестостерона во время пубертатного возраста в свою очередь приводит к развитию вторичных половых признаков, включая огрубение голоса, появление волос на теле, рост волос в областях, специфичных для мужчины, волос на лице, увеличение размера полового члена, увеличение мышечной массы, размера и массы костей, индукцию скачка роста и окончательное закрытие эпифизов.

Кроме того, тестостерон оказывает психосексуальное влияние, включая повышение либидо. Задержка пубертатного развития определяется как отсутствие увеличения яичек в возрасте 14 лет [65]. Поскольку это «статистическое» определение, основанное на референтных пределах для начала пубертатного возраста в нормальной популяции, задержка пубертатного развития не всегда отражает наличие заболевания. В случаях тяжелой андрогенной недостаточности клиническая картина препубертатного гипогонадизма очевидна (табл. 4), так же как и диагностика и лечение. Основная проблема для подростков с предполагаемым идиопатическим гипогонадотропным гипогонадизмом – дифференцировать заболевание от конституциональной задержки пубертатного возраста и определить, когда начинать гормон-заместительную терапию. В более легких случаях андрогенной недостаточности, например у пациентов с синдромом Клайнфельтера, пубертатное развитие может быть неполным или отстроченным, проявляясь более стертой фенотипической картиной. У этих пациентов диагностировать гипогонадизм позволяют несколько ключевых моментов, включая небольшой размер яичек (наличие в анамнезе крипторхизма), гинекомастию, низкое оволосение тела, евнухоидное строение, низкую массу костей и субфертильность [66].

Таблица 4. Признаки и симптомы гипогонадизма препубертатного возраста

Задержка пубертатного развития
Небольшой размер яичек
Крипторхизм
Гинекомастия
Высокий голос
Незакрытые эпифизы
Линейный рост в подростковом возрасте
Евнухоидное строение тела
Ограниченный волосяной покров на теле/лице
Бесплодие
Низкая масса костей
Саркопения
Снижение сексуального влечения/активности

4.5.3. Гипогонадизм во взрослом возрасте

Гипогонадизм во взрослом возрасте определяется как дефицит тестостерона, как правило связанный с клиническими симптомами или признаками у мужчин с нормальным пубертатным развитием и правильно сформированными вторичными половыми признаками.

В зависимости от причины гипогонадизма снижение функции гонад может быть постепенным или частичным. Клиническая картина может быть различной, и признаки и симптомы заболевания могут скрываться физиологическими фенотипическими особенностями. Симптомы представлены в табл. 3. Большинство из них по своей этиологии мультифакторны и могут появляться при физиологическом старении у мужчин с нормальным уровнем тестостерона [10]. В результате этого признаки и симптомы возрастного гипогонадизма могут быть неспецифическими, и поэтому при подозрении на гипогонадизм необходимо проводить анализ уровня гормонов. Для большинства из представленных симптомов вероятность их наличия возрастает при уменьшении уровня тестостерона. В большинстве исследований показан пороговый уровень, ниже которого начинает возрастать частота симптомов [52, 67]. Этот пороговый уровень находится около нижней границы нормы уровня тестостерона у молодого мужчины, но между пациентами могут быть значительные вариации, и даже у одного больного для различных органов-мишеней пороговый уровень может отличаться. Это может быть связано с различной активностью рецепторов андрогенов [68, 69].

4.5.4. Гипогонадизм при сахарном диабете 2 типа

У мужчин с сахарным диабетом 2 типа часто встречается гипогонадизм [70–72]. Основным симптомом и показанием для лечения является сексуальная дисфункция. У 70% пациентов с сахарным диабетом развивается эректильная дисфункция, но она может иметь многофакторную природу (васкулопатия, нейропатия, лекарственные препараты, психологические факторы). Гипогонадизм выявляется примерно в 30% случаев. ГЗТ в режиме монотерапии может быть неэффективна, и в ряде случаев рекомендуется комбинированная терапия с ингибиторами фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5). Дефицит тестостерона может приводить к неэффективности ингибиторов ФДЭ-5 [73]. В рандомизированных исследованиях с длительностью ГЗТ 6 месяцев описано статистически зна-

чимое улучшение сексуального влечения, но не эректильной функции [74–76] у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, хотя в другом исследовании не описано влияния на сексуальное влечение [77].

Дефицит тестостерона связан с нежелательным профилем сердечно-сосудистого риска у мужчин с сахарным диабетом 2 типа, и, по данным ряда исследований, ГЗТ может улучшать инсулинорезистентность и гликемический контроль, уменьшать процент жировой ткани, окружность талии, уровень общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, липопротеина (а) и в незначительной степени снижать уровень липопротеинов высокой плотности. Кроме того, это сопровождается уменьшением смертности [76, 78, 79]. Эти эффекты в настоящее время не рассматриваются в качестве единственных показаний для ГЗТ у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, поскольку необходимо провести больше исследований, но они считаются дополнительными преимуществами, когда препараты тестостерона назначаются для лечения сексуальной дисфункции [80].

4.5.4.1. Рекомендации по скринингу мужчин взрослого возраста на гипогонадизм

Рекомендации	**СР**
Скрининг на недостаточность тестостерона рекомендуется только у взрослых мужчин с длительными и в особенности несколькими признаками и симптомами, приведенными в табл. 3	Слабая
Необходимо проводить скрининг молодых пациентов с тестикулярной дисфункцией и мужчин старше 50 лет с низким уровнем тестостерона на сопутствующий остеопороз	Сильная

5. Лечение гипогонадизма

5.1. Показания и противопоказания к лечению

Цель заместительной терапии тестостероном – восстановить уровень тестостерона до физиологических пределов у мужчин со стабильно низким уровнем и симптомами андрогенного дефицита. В цели входит улучшение качества жизни, ощущения хорошего самочувствия, сексуальной функции, мышечной силы и минеральной плотности костей. В табл. 5 представлены основные показания для ГЗТ. В табл. 6 отражены основные противопоказания к ГЗТ.

Таблица 5. Показания к гормон-заместительной терапии

Задержка пубертатного развития (конституциональная или врожденные формы (идиопатическая, синдром Каллмана))
Синдром Клайнфельтера с гипогонадизмом
Сексуальная дисфункция и низкий уровень тестостерона
Уменьшение массы костей при гипогонадизме
Взрослый мужчина с постоянными и множественными признаками и симптомами гипогонадизма в случае неэффективного лечения ожирения и сопутствующих заболеваний (приведены в табл. 3)
Гипопитуитаризм

Таблица 6. Противопоказания к гормон-заместительной терапии

Местнораспространенный или метастатический рак предстательной железы
Рак грудной железы
Мужчины, планирующие детей
Показатель гематокрита > 0,54
Тяжелая хроническая сердечная недостаточность (класс IV по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца)

5.2. Преимущества терапии

При врожденном гипогонадотропном гипогонадизме, как правило, показано лечение. В таких случаях гормональная стимуляция ХГЧ и ФСГ или в качестве альтернативы пульсовая терапия ГНРГ вызывает развитие пубертатного периода, восстановление фертильности (в большинстве случаев) и нормализацию минеральной плотности костей [42, 81, 82]. Если после индукции пубертатного периода мужчине не требуется сохранение фертильности, рекомендуется пожизненная ГЗТ [83].

При возрастном гипогонадизме ГЗТ позволяет уменьшить выраженность симптомов, но у многих мужчин с гипогонадизмом имеется сопутствующая патология и/или ожирение, поэтому снижение веса, модификация образа жизни и адекватное лечение сопутствующих заболеваний имеют более важное значение, чем просто ГЗТ [84, 85]. Снижение индекса массы тела у пациентов с ожирением связано со статистически значимым повышением уровня тестостерона крови [86].

ГЗТ эффективна в отношении строения тела, метаболического контроля и психологических и сексуальных параметров, хотя выраженность изменений, как правило, умеренная. В рандомизированных исследованиях показана корреляция между восстановлением уровня тестостерона до физиологической нормы и увеличением мышечной массы и силы, определяемой как сила давления ног и объем четырехглавой мышцы бедра [51, 87–89]. У мужчин с хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, часто снижен уровень тестостерона, и он коррелирует с ухудшением прогноза. При этом отсутствуют интервенционные исследования, в которых бы оценивали преимущества ГЗТ в этой группе мужчин [90]. Аналогичные положительные результаты получены в метаанализе, в котором оценивали роль экзогенного тестостерона в увеличении минеральной плотности костей: очевидно, что ГЗТ улучшает плотность в области поясничного отдела позвоночника, приводя к снижению маркеров резорбции костей. В доступных исследованиях не показано схожего влияния на шейку бедра. В настоящее время минеральная плотность костной ткани остается непрямым маркером состояния костей, а в литературе отсутствуют рандомизированные исследования, в которых бы изучали истинный риск переломов костей [88, 91–93]. У пациентов с синдромом Клайнфельтера описано увеличение минеральной плотности костной ткани и структуры костей [94]. У мужчин с гипогонадизмом ГЗТ влияет на строение тела, со снижением массы жировой ткани и увеличением мышечной массы [88, 95]. Гипогонадизм сопровождается повышением риска остеопороза и остеопении. Молодым мужчинам с тестикулярной дисфункцией и мужчинам старше 50 лет с низким уровнем тестостерона необходимо дополнительно исключать остеопороз [96].

В ряде исследований на основании опыта применения тестостерона ундеканоата выявлено статистически значимое уменьшение жировой массы на туловище и талии, с явным снижением окружности талии [97–99]. В этих же исследованиях применение тестостерона ундеканоата коррелировало со снижением массы тела, ИМТ и липидного профиля после 3 месяцев терапии [97].

В метаанализах и ретроспективных исследованиях показана сильная корреляция между низким уровнем тестостерона и повышенной смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний, а при нормальном уровне общего и свободного тестостерона отмечалось снижение смертности по всем причинам заболевания [100–106]. Предполагается, что низкий уровень тестостерона является биомаркером плохого состояния здоровья, а также маркером повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний [107]. Следует отметить, что ГЗТ (подкожная форма) в течение трех лет не изменяет динамику развития атеросклеротических бляшек в сонных артериях по сравнению с плацебо [108]. Нормализация уровня тестостерона на фоне ГЗТ также связана со снижением риска фибрилляции предсердий [109].

Результаты недавно проведенного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования, включавшего пациентов в возрасте 65 лет и старше, свидетельствуют о том, что у больных с низким уровнем тестостерона на фоне ГЗТ статистически значимо повышается уровень гемоглобина, что сопровождается коррекцией анемии диагностированной или неясной этиологии [110].

Сексуальная дисфункция и гормон-заместительная терапия

Симптомы сексуальной дисфункции являются наиболее прогнозируемым определяющим признаком возможного мужского гипогонадизма: он выявляется у 23–36% пациентов с сексуальной дисфункцией [111]. ГЗТ вызывает умеренное повышение сексуальной функции при гипогонадизме [112]. В крупном рандомизированном исследовании на фоне ГЗТ отмечалось статистически значимое улучшение сексуального возбуждения, интереса и влечения [113]. В двух рандомизированных исследованиях показано, что ГЗТ улучшает сексуальную функцию только у мужчин с тяжелым гипогонадизмом (Т < 8 нмоль/л) [115]. По данным недавно проведенного рандомизированного исследования, включавшего пожилых мужчин, улучшение сексуального влечения и активности на фоне ГЗТ связано со степенью повышения уровня тестостерона. Терапия не оказывает выраженного влияния на эректильную функцию [116]. Улучшение сексуальной функции преимущественно зависит от этиологии дисфункции: у мужчин с нормальным уровнем тестостерона ГЗТ, как правило, неэффективна, но она может повышать ответ на ингибиторы ФДЭ-5 у мужчин с гипогонадизмом [117], хотя результаты метаанализа исследований по ингибиторам ФДЭ-5 у пациентов с низким уровнем тестостерона свидетельствуют о сопоставимой эффективности препаратов у мужчин с низким и нормальным уровнем тестостерона [118]. Преимущество ингибиторов ФДЭ-5 при эректильной

дисфункции заключается в том, что они, как правило, очень эффективны и работают быстро. Напротив, эффект ГЗТ при эректильной дисфункции развивается через несколько месяцев. Ингибиторы ФДЭ-5 могут также повышать уровень тестостерона крови [119].

В небольшом рандомизированном исследовании показано, что препараты тестостерона не улучшают когнитивную функцию, но оказывают положительное влияние на вербальную память и симптомы депрессии [120]. Однако в недавно проведенном крупном плацебоконтролируемом исследовании не выявлено статистически значимого улучшения памяти или других когнитивных функций у пациентов пожилого возраста с симптоматическим гипогонадизмом через год ГЗТ [121]. В рандомизированном исследовании у мужчин, получавших тестостерона ундеканоат, наблюдалось статистически значимое уменьшение депрессивных симптомов [74]. В метаанализе данных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований показано статистически значимое положительное влияние тестостерона на настроение [172].

Резюме по данным литературы	**УД**
Гормон-заместительная терапия (ГЗТ) позволяет уменьшить выраженность симптомов, но у многих мужчин с гипогонадизмом имеются хронические заболевания и ожирение. Снижение веса, изменение образа жизни и адекватное лечение сопутствующих заболеваний позволяют повысить уровень тестостерона и снизить риск развития сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний	2
ГЗТ эффективна в отношении строения тела, минерализации костной ткани, признаков метаболического синдрома и симптомов сексуальной дисфункции, контроля сахарного диабета и депрессивных симптомов	3
У мужчин с гипогонадизмом, получающих ГЗТ, наблюдается уменьшение ИМТ, окружности талии, улучшение контроля над гликемией и липидного профиля	2a

Рекомендации	**СР**
Перед началом ГЗТ рекомендуется изменение образа жизни, снижение веса при ожирении и лечение сопутствующих заболеваний	Сильная
У пациентов с гипогонадизмом и эректильной дисфункцией первой линией терапии являются ингибиторы ФДЭ-5, а при их неэффективности рекомендуется ГЗТ	Сильная

5.3. Выбор терапии

Цель ГЗТ – восстановить уровень тестостерона у мужчин с гипогонадизмом до физиологических пределов [123]. Доступно несколько форм дозирования, которые отличаются путем введения, фармакокинетикой и нежелательными явлениями, и выбор должен проводиться совместно пациентом и врачом [124]. В начальной фазе лечения предпочтительными являются препараты короткого действия, поскольку позволяют наблюдать развитие побочных эффектов и при необходимости приостановить терапию [125]. ГЗТ можно проводить в виде пероральных препаратов, в/м инъекций или трансдермального геля или пластырей.

5.3.1. Формы дозирования

5.3.1.1. Тестостерона ундеканоат

Тестостерона ундеканоат – это наиболее часто применяемый и безопасный пероральный препарат. Он редко приводит к подъему уровня тестостерона выше средних показателей и поэтому редко вызывает побочные эффекты [123]. При пероральном приеме всасывание зависит от употребления жирной пищи. Тестостерона ундеканоат также доступен в виде препарата длительного действия для в/м введения (с интервалом до 3 месяцев). Длительный период действия обеспечивает нормальный уровень тестостерона в течение всего времени, но относительно долгий период вымывания может вызывать проблемы при развитии осложнений [126]. В недавно проведенное исследование IPASS вошло 1438 мужчин по всему миру, которым в течение 9–12 месяцев вводили тестостерона ундеканоат. Препарат был эффективен, хорошо переносился и вызывал выраженное улучшение ряда психосексуальных функций и уменьшение окружности талии. Частота нежелательных явлений и реакций (чаще всего повышение гематокрита, уровня ПСА и боль в месте введения) составила 12% и 6% соответственно, и они преимущественно имели легкую и среднюю степень, без повышения встречаемости рака предстательной железы [99].

В недавно проведенном рандомизированном исследовании показано, что влияние на сексуальную функцию главным образом выражено у пациентов с тяжелым гипогонадизмом (уровень тестостерона < 8 нмоль/л): повышение удовлетворенности сексуальными отношениями и сексуального влечения появляется к 6-й неделе, а улучшение эректильной функции – после не менее 30 недель терапии [75].

5.3.1.2. Тестостерона ципионат и энантат

Тестостерона ципионат и энантат доступны в виде в/м формы дозирования короткого действия (с интервалом 2–3 недели) и представляют собой безопасные препараты с подтвержденной эффективностью. Тем не менее эти формы дозирования могут вызывать колебания уровня тестостерона от высокого до субнормального, в связи с чем могут наблюдаться периоды хорошего самочувствия и периоды неудовлетворительного клинического ответа [127, 128]. Кроме того, они чаще вызывают эритроцитоз. Фактически он чаще всего развивается при в/м введении тестостерона (до 40%). Патогенез эритроцитоза до сих пор не изучен. Необходимо проявлять осторожность при назначении в/м препаратов короткого действия у больных с факторами риска (сахарный диабет 2 типа, курение, ожирение, тромбофилические состояния) [129].

5.3.1.3. Трансдермальный тестостерон

Трансдермальные препараты тестостерона доступны в виде 1% и 2% геля. Они позволяют получить стабильный уровень тестостерона в пределах нормы в течение 24 часов (суточный интервал). Частые побочные эффекты включают раздражение кожи на месте аппликации (пластыри) и риск попадания к партнеру при несоблюдении мер предосторожности [130, 131]. В недавно проведенном исследовании III фазы с открытым приемом показана эффективность 2% геля, с нормализацией уровня тестостерона после первой дозы более чем у половины пациентов, а к 3-му месяцу терапии – более чем у 85% больных. На фоне терапии наблюдались нежелательные явления легкой/умеренной степени, но авторы рекомендуют проявлять осторожность при титрации дозы, чтобы избежать супрафизиологического повышения уровня тестостерона [132]. Необходимо отметить, что пациентам с высоким индексом массы тела необходимо увеличивать дозу, поскольку ожирение влияет на фармакокинетику трансдермальных форм тестостерона [133, 134].

5.3.1.4. Будущие перспективы

Опубликованы результаты рандомизированного исследования II фазы, в котором оценивали эффективность и безопасность энкломифена цитрата в качестве альтернативы препаратам тестостерона. Препарат обеспечивает адекватное замещение тестостерона, имеет хороший профиль безопасности и не вызывает олигозооспермию. В настоящее время он используется по нерецептурным показаниям для лечения мужского гипогонадизма [135–138].

5.4. Гипогонадизм и вопросы фертильности

Экзогенный тестостерон уменьшает выработку эндогенного тестостерона по механизму обратной отрицательной связи через гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось. При сочетании гипогонадизма и бесплодия необходимо рассмотреть назначение ХГЧ, особенно у мужчин с низким уровнем гонадотропинов (вторичный гипогонадизм). ХГЧ стимулирует выработку тестостерона клетками Лейдига. При использовании стандартной дозы 1500–5000 МЕ, вводимой в/м или п/к два раза в неделю, можно достичь нормального физиологического уровня. У пациентов с вторичным гипогонадизмом для индукции сперматогенеза введение ХГЧ сочетают с ФСГ (обычно 150 МЕ три раза в неделю в/м или п/к) [43, 139]. В ближайшем будущем могут появиться препараты ФСГ длительного действия для мужчин [140]. При легких формах вторичного гипогонадизма или отдельных случаях первичного гипогонадизма индукция синтеза тестостерона монотерапией ХГЧ может подавлять секрецию ФСГ (по механизму отрицательной обратной связи), вследствие чего может потребоваться дополнительное введение ФСГ.

Терапия ХГЧ дороже, чем препараты тестостерона. К настоящему времени получено недостаточно данных по терапевтическим и побочным эффектам длительной терапии ХГЧ. В этой связи данный препарат не рекомендуется для длительного лечения мужского гипогонадизма, за исключением пациентов, которым требуется лечение по поводу бесплодия. Использование тестостерона в анамнезе не снижает эффективности терапии гонадотропинами [82, 83]. Антиэстрогены и ингибиторы ароматазы представляют собой альтернативные варианты лечения для больных с гипогонадизмом, которые хотят сохранить фертильность, хотя в литературе опубликовано недостаточно данных [141].

Таблица 7. Препараты тестостерона для заместительной терапии

Препарат	Форма дозирования	Преимущества	Недостатки
Тестостерона ундеканоат	Перорально; 2–6 капсул каждые 6 часов	Всасывается через лимфатическую систему с уменьшением прохождения через печень	Различные уровни тестостерона выше и ниже средних показателей [123]. Необходимо принимать несколько доз в сутки во время приема жирной пищи
Тестостерона ципионат	В/м; по одной инъекции каждые 2–3 недели	Препарат короткого действия, который позволяет отменить лечение при развитии побочных эффектов	Возможны колебания уровня тестостерона [127]
Тестостерона энантат	В/м; по одной инъекции каждые 2–3 недели	Препарат короткого действия, который позволяет отменить лечение при развитии побочных эффектов	Возможны колебания уровня тестостерона [126, 127]
Тестостерона ундеканоат	В/м; по одной инъекции каждые 10–14 недель	Стабильный уровень тестостерона без колебаний	Препарат длительного действия, который не позволяет прекратить лечение при развитии побочных эффектов [128]
Трансдермальный тестостерон	Гель; ежедневное применение	Стабильный уровень тестостерона без колебаний	Раздражение кожи в месте аппликации и риск попадания к партнеру [130, 131]
Подкожные депо	Подкожные импланты каждые 5–7 месяцев	Препарат длительного действия со стабильным уровнем тестостерона	Риск инфекции и удаления имплантов [123, 142, 143]

5.5. Рекомендации по гормон-заместительной терапии

Рекомендации	СР
Необходимо полностью информировать больного об ожидаемых преимуществах и побочных эффектах каждого из препаратов. Выбор формы дозирования должен осуществляться совместно информированным пациентом и врачом	Сильная
В начале терапии препараты короткого действия могут быть предпочтительнее препаратов-депо длительного действия, поскольку они позволяют скорректировать или прекратить лечение в случае развития нежелательных явлений	Слабая
Не используйте тестостерон у пациентов с бесплодием и необходимостью сохранения фертильности, поскольку он может подавлять сперматогенез	Сильная
Препараты ХГЧ рекомендуются только пациентам с гипогонадотропным гипогонадизмом в качестве одновременного лечения бесплодия	Сильная
Проводить терапию тестостероном у мужчин с возрастным гипогонадизмом при наличии выраженных симптомов можно только в том случае, если снижение веса, модификация образа жизни и лечение сопутствующих заболеваний неэффективны	Сильная

5.6. Факторы риска при гормон-заместительной терапии

Врачи часто сомневаются в назначении ГЗТ, особенно у мужчин пожилого возраста, из-за возможных рисков этой формы терапии. Наиболее частые сомнения связаны с возможными последствиями для предстательной железы и сердечно-сосудистой системы.

5.6.1. Рак грудной железы

Рак грудной железы – это редкое заболевание, с распространенностью менее 1% всех злокачественных опухолей у мужчин [144]. Встречаемость выше у пациентов с синдромом Клайнфельтера. ГЗТ противопоказана мужчинам с наличием рака грудной железы в анамнезе [39]. Корреляция между ГЗТ и развитием рака грудной железы убедительно не доказана, хотя опубликовано несколько исследований с небольшим числом пациентов [145].

5.6.2. Рак предстательной железы

Тестостерон может влиять на рост рака предстательной железы. В исследованиях показано, что гипогонадизм связан с более низкой частотой рака предстательной железы, но при развитии у мужчин с гипогонадизмом рак предстательной железы обычно диагностируется на запущенных стадиях и с более высоким индексом Глисона [146, 147]. Результаты рандомизированных контролируемых исследований с небольшим периодом наблюдения поддерживают гипотезу о том, что ГЗТ не приводит ни к изменению гистологического строения предстательной железы, ни к статистически значимому повышению уровня интрапростатического тестостерона или ДГТ [148, 149]. В обсервационных исследованиях обнаружено, что ГЗТ не повышает риск развития рака предстательной железы и более агрессивных опухолей [99, 148, 150, 151]. В недавно проведенном метаанализе не показано повышения риска увеличения показателя Международного индекса простатических симптомов (IPSS), выявления повышенного уровня ПСА или развития рака предстательной железы [152].

ГЗТ строго противопоказана мужчинам с распространенным раком предстательной железы. В настоящее время продолжается дискуссия по проведению ГЗТ у мужчин с гипогонадизмом и раком предстательной железы в анамнезе при отсутствии признаков активного процесса. К настоящему времени проводились только исследования с небольшим числом пациентов и относительно коротким периодом наблюдения, и в них не показано увеличения риска рецидива рака предстательной железы [153, 154]. Согласно недавно проведенному ретроспективному исследованию у мужчин с гипогонадизмом, у которых был рак предстательной железы в анамнезе и которые получали ГЗТ после установки диагноза, терапия не сопровождалась повышением общей или канцероспецифической смертности. При этом ГЗТ чаще назначали мужчинам после радикальной простатэктомии, выполненной по поводу хорошо дифференцированных опухолей [155]. На момент составления настоящих рекомендаций не проводилось рандомизированных и плацебоконтролируемых исследований, которые бы подтверждали отдаленную безопасность лечения в данной группе больных [123]. При наличии симптомов андрогенной недостаточности после хирургического лечения рака предстательной железы и отсутствии признаков активного процесса (определяемого уровня ПСА, изменений при пальцевом ректальном исследовании, данных за метастазы в кости/висцеральные органы) можно с осторожностью назначать ГЗТ [156]. ГЗТ можно проводить только пациентам с низким риском рецидива рака предстательной железы (индекс Глисона до операции < 8 нг/мл, стадия T1-2, уровень ПСА < 10 нг/мл). Терапию следует начинать не ранее чем через год после операции при отсутствии биохимического рецидива [157].

Больным с раком предстательной железы низкого риска, которым проводилась брахитерапия и наружная лучевая терапия, при наличии гипогонадизма также можно с осторожностью назначать ГЗТ с проведением тщательного наблюдения на предмет рецидива [155, 157, 158], хотя к настоящему времени отсутствуют отдаленные данные по безопасности ГЗТ в этой группе пациентов.

5.6.3. Сердечно-сосудистые заболевания

В литературе представлены убедительные данные о том, что дефицит тестостерона и эректильная дисфункция являются независимыми маркерами сердечно-сосудистых заболеваний и смертности по всем причинам заболевания и от сердечно-сосудистых заболеваний, хотя не обязательно выступают их причиной [159]. Уровень эндогенного тестостерона в пределах средненормальных показателей связан с наименьшим риском смертности [106].

По данным двух исследований, у мужчин с уровнем тестостерона в верхнем квартиле нормальных показателей реже встречаются сердечно-сосудистые явления по сравнению с комбинированными данными от мужчин в трех нижних квартилях [160, 161]. То, что гипогонадизм и эректильная дисфункция являются маркерами сердечно-сосудистых заболеваний, свидетельству-

ет о необходимости оценивать у пациентов факторы сердечно-сосудистого риска и при необходимости направлять их к кардиологу. У мужчин с исходной сердечно-сосудистой патологией следует проводить коррекцию отдельных факторов сердечно-сосудистого риска (образ жизни, диета, физическая нагрузка, курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия). При этом следует оптимальным образом обеспечить вторичную профилактику.

В ряде исследований показан положительный эффект ГЗТ при определенных факторах сердечно-сосудистого риска [162]. У мужчин с ангиографически подтвержденными изменениями, ишемической болезнью сердца и низким уровнем тестостерона повышен риск смертности [163, 164]. За многие годы, которые прошли с момента появления ГЗТ, ни в одном из клинических исследований не показано повышения риска серьезных сердечно-сосудистых явлений (MACE), кроме сердечной недостаточности [165]. Серьезные сердечно-сосудистые явления определяются как сочетание сердечно-сосудистой смертности, несмертельного острого инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома, инсульта и сердечной недостаточности. Однако в трех недавно проведенных исследованиях (одно плацебоконтролируемое [166] и два обсервационных [167, 168]) получены данные о том, что ГЗТ связана с повышенным риском сердечно-сосудистых явлений. Эти результаты были проанализированы Федеральной службой по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств, которая пришла к следующему заключению: «В каждом из исследований были большие ограничения, которые не позволяют прийти к однозначным выводам» [169]. Эти результаты поддерживаются письмом в ответ на публикацию Vigen и соавт. [170]. Противоречия обострились после публикации результатов метаанализа, проведенного Xu и соавт. [171], который включал 27 небольших исследований (n = 2994, преимущественно мужчины пожилого возраста). В нем было показано, что ГЗТ повышает риск сердечно-сосудистых явлений, а влияние ГЗТ больше зависело от источника финансирования исследования, чем от исходного уровня тестостерона [172, 173]. Тем не менее в других исследованиях обнаружено, что ГЗТ по крайней мере не стимулирует атерогенез в широком диапазоне доз [174]. Чтобы преодолеть ряд ограничений метаанализа Xu и соавт., Corona и соавт. выполнили обновленный систематический обзор и метаанализ рандомизированных исследований по ГЗТ, используя более традиционное определение сердечно-сосудистых явлений, аналогично применяемому регуляторными службами для подтверждения безопасности новых препаратов (включая MACE). Результаты анализа не подтвердили причинно-следственную связь между ГЗТ и нежелательными сердечно-сосудистыми явлениями [101].

В недавно проведенных исследованиях описано влияние ГЗТ на сердечно-сосудистые явления. По данным крупного (n = 83010, средний период наблюдения > 4,7 года) ретроспективного исследования, включавшего пациентов с низким уровнем тестостерона, восстановление его уровня до нормальных значений сопровождалось снижением риска инфаркта миокарда, но у больных, у которых уровень тестостерона оставался низким, такого преимущества не наблюдалось [175]. Во втором ретроспективном анализе MACE в течение трех лет (n = 4736) у больных, получавших ГЗТ для нормализации уровня тестостерона, авторы сравнивали группы с низким, нормальным и высоким уровнем. Результаты свидетельствуют о том, что нормализация уровня тестостерона снижает риск MACE и смерти [176]. В третьем крупном исследовании (популяционная когорта с подбором контроля, 10 311 в группе ГЗТ и 28 029 в контрольной группе) с длительностью наблюдения до пяти лет показано, что у мужчин с самым высоким уровнем тестостерона снижался риск смерти и сердечно-сосудистых явлений, а у мужчин с самым низким уровнем эти показатели были повышены [105]. В этих исследованиях показано, что при назначении ГЗТ необходимо добиваться адекватного замещения тестостерона, чтобы нормализовать его уровень; также необходимо следить за комплаентностью больных.

Европейское медицинское агентство создало Объединенную координационную группу по взаимному признанию и децентрализованным процедурам в отношении человека (регуляторный орган, представленный странами-членами ЕС), которая пришла к консенсусу о том, что в настоящее время нет убедительных данных о повышенном риске заболеваний сердца при проведении терапии тестостероном у мужчин с его дефицитом (состояние известно как гипогонадизм). Однако необходимо изменить информацию по продукту в соответствии с последними данными по безопасности и с предупреждением о том, что, прежде чем назначать данные препараты, требуется подтверждать отсутствие тестостерона признаками, симптомами и лабораторными показателями.

В недавно проведенном обширном метаанализе доступных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований авторы пришли к выводу об отсутствии причинной связи между ГЗТ и нежелательными сердечно-сосудистыми явлениями [101]. При этом не проводилось исследований с длительным наблюдением или рандомизированных исследований, в которых был бы получен

однозначный ответ. В обсервационных исследованиях показано, что ГЗТ улучшает выживаемость по сравнению с контрольной группой [78, 177]. Эти результаты соответствуют данным крупного ретроспективного анализа 6355 мужчин, получавших ГЗТ, и 19 065 мужчин контрольной группы, в котором не выявлено повышения риска инфаркта миокарда на фоне приема тестостерона [178]. В реестровом исследовании описано, что при медиане наблюдения 6,5 года у пациентов, получавших ГЗТ, происходит статистически значимое уменьшение факторов сердечно-сосудистого риска и снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с контрольной группой [179]. Во втором реестровом исследовании (RHYME) авторы не выявили различий в частоте MACE у пациентов, получавших и не получавших ГЗТ, и не описали никаких связанных с тестостероном явлений в течение трех лет наблюдения [180].

По данным крупного ретроспективного анализа, включавшего 76 639 пациентов, при нормализации уровня тестостерона на фоне ГЗТ статистически значимо снижается частота фибрилляции предсердий, самого частого типа аритмии, связанного с повышенным риском инсульта, сердечных осложнений и летального исхода [109].

Следует проявлять осторожность при назначении ГЗТ пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Во-первых, необходимо подтвердить диагноз гипогонадизма, чтобы он не вызывал сомнений. Во-вторых, если назначается ГЗТ, уровень тестостерона не должен превышать средненормальных показателей, а гематокрит не должен быть выше 0,54. При повышении гематокрита выше этого показателя требуется коррекция дозы и/или венесекция (500 мл), с возможным повторением при необходимости. Показатель выше 0,54 выбран на основании повышенного риска сердечно-сосудистой смертности в исследовании Framingham Heart Study [182], который недавно был подтвержден в другом исследовании [183]. Этот показатель также соответствует доказанному повышению риска тромбоза при врожденном состоянии, идиопатическом эритроцитозе [184]. Большинство пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями получают антитромбоцитарную терапию. Перед назначением ГЗТ пациентам с гипогонадизмом можно выполнить ЭКГ.

Противоречий добавили результаты двойного слепого плацебоконтролируемого исследования, недавно проведенного в 9 академических центрах США, которые свидетельствуют о статистически значимом увеличении объема атеросклеротических бляшек по данным КТ-ангиографии коронарных артерий через год терапии тестостероном в виде геля. Тем не менее клиническое значение этих данных не определено [185]. В двух крупных ретроспективных исследованиях не выявлено повышения риска венозной тромбоэмболии на фоне терапии тестостероном [186, 187]. В одном исследовании в группе ГЗТ отмечалось 42 случая венозной тромбоэмболии, из которых 40 развились у пациентов с тромбофилией (включая недостаточность V фактора Лейдига, мутации протромбина, гомоцистинурию), а 39 из них были диагностированы после события [188]. Риск венозной тромбоэмболии повышается сразу после начала ГЗТ и достигает максимума в течение первых 6 месяцев терапии [189]. Высокий уровень эндогенного тестостерона и/или эстрадиола не связан с повышенным риском венозной тромбоэмболии [186, 187, 190].

В недавно проведенном метаанализе рандомизированных исследований не подтверждено повышения риска сердечно-сосудистых явлений на фоне ГЗТ. Авторы пришли к аналогичным выводам по связи между ГЗТ и риском венозной тромбоэмболии, хотя они отмечают, что описанные случаи тромбоэмболии часто связаны с невыявленным состоянием тромбофилии и гипофибринолиза [191].

5.6.4. Сердечная недостаточность

ГЗТ 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 [87, 192, 193]. Если планируется лечение гипогонадизма у мужчин с хронической сердечной недостаточностью, необходимо регулярно проводить тщательное клиническое обследование и определять уровень тестостерона и гематокрит. Интересное наблюдение заключается в том, что дефицит тестостерона повышает показатели повторной госпитализации и смертности у мужчин с сердечной недостаточностью [104].

5.6.5. Обструктивное апноэ во сне

К настоящему времени не получено убедительных данных о корреляции ГЗТ и обструктивного апноэ во сне. Также нет данных о том, что ГЗТ может привести к развитию или ухудшению обструктивного апноэ [194].

5.6.6. Гипогонадизм, связанный с анаболическими стероидами

Анаболические андрогенные стероиды используются безрецептурно для улучшения атлетических показателей. Они вызывают гипогонадотропный гипогонадизм по механизму отрицательной обратной связи за счет подавления гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, посредством ингибирования пульсовой секреции ГНРГ и последующего снижения уровня ЛГ и ФСГ. Длительность супрессии и тяжесть развивающегося симптоматического гипогонадизма широко варьируют вследствие различных факторов, включая различия в типе препарата, дозе и длительности применения. После полного эндокринологического и метаболического обследования необходимо назначать ХГЧ и селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (SERM) [195], до полного восстановления функции репродуктивной эндокринной оси. В первом систематическом обзоре и метаанализе, посвященных влиянию анаболических андрогенных стероидов у спортсменов и злоупотребляющих ими лиц, показано, что после прекращения терапии уровень гонадотропинов восстанавливается через 13–24 недели, а уровень тестостерона полностью не восстанавливается, оставаясь сниженным даже через 16 недель после отмены стероидов. Кроме того, анаболические стероиды вызывают стойкие изменения показателей эякулята (в течение 8–30 недель после отмены), уменьшение объема яичек (до 16 недель после отмены) и гинекомастию (часто имеет необратимый характер) [196].

5.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по факторам риска гормон-заместительной терапии

Резюме по данным литературы	**УД**
В сериях случаев и небольших когортных исследованиях показана корреляция между ГЗТ и развитием рака грудной железы, но к настоящему времени отсутствуют убедительные данные в поддержку этой корреляции	3
Результаты рандомизированных контролируемых исследований поддерживают гипотезу о том, что ГЗТ не приводит к изменению гистологического строения предстательной железы	1b
Согласно недавно проведенным исследованиям, ГЗТ не повышает риск развития рака предстательной железы, но к настоящему времени отсутствуют отдаленные данные	3
К настоящему времени не получено данных о корреляции между ГЗТ и обструктивным апноэ во сне	3
В литературе нет убедительных данных о том, что ГЗТ, при восстановлении уровня тестостерона до нормальных значений, связана с развитием серьезных нежелательных сердечно-сосудистых явлений	1a
У мужчин с гипогонадизмом оказывает положительное влияние на сердечно-сосудистые риски	1b

Рекомендации	**СР**
Перед началом терапии необходимо провести гематологическое и сердечно-сосудистое обследование, а также оценку грудной железы и заболеваний предстательной железы	Сильная
Во время ГЗТ рекомендуется проводить оценку гематокрита и гемоглобина, уровня ПСА	Сильная
Предлагайте ГЗТ пациентам, оперированным по поводу локализованного рака предстательной железы, при отсутствии признаков рецидива (определяемый уровень ПСА, изменения при пальцевом ректальном исследовании, признаки костных/висцеральных метастазов): лечение можно проводить только при низком риске рецидива рака (индекс Глисона до операции < 8 нг/мл, стадия T1-2, уровень ПСА < 10 нг/мл) и не ранее чем через год наблюдения	Слабая
Перед назначением ГЗТ необходимо оценить сердечно-сосудистые факторы риска и оптимизировать вторичную профилактику у мужчин с выявленными сердечно-сосудистыми заболеваниями	Сильная
Следует с осторожностью проводить ГЗТ мужчинам с гипогонадизмом и сердечно-сосудистыми заболеваниями, или венозной тромбоэмболией, или хронической сердечной недостаточностью. При этом рекомендуется тщательный мониторинг с клинической оценкой и определением уровня гематокрита (не должен превышать 0,54). Уровень тестостерона необходимо поддерживать в пределах средненормальных возрастных значений	Сильная

6. Наблюдение

6.1. Мониторинг пациентов, получающих гормон-заместительную терапию

Необходимо проводить регулярное наблюдение пациентов, получающих ГЗТ, поскольку на ее фоне могут развиваться андроген-зависимые симптомы и состояния. Побочные эффекты ГЗТ ограничены, но их частота и клиническая значимость пока не установлены. Первичная цель ГЗТ – разрешить клинические симптомы дефицита тестостерона. При каждом посещении важной частью обследования считается тщательная динамическая оценка изменений клинических проявлений. Влияние ГЗТ на сексуальный интерес может проявляться через 3 недели после начала лечения, с достижением плато через 6 недель [88]. Для улучшения эректильной функции и эякуляции может потребоваться до 6 месяцев [88]. Влияние на качество жизни и депрессивное настроение становится ощутимым в течение месяца, но максимальный эффект развивается спустя более длительное время [88].

6.2. Уровень тестостерона

К настоящему времени получено недостаточно данных, чтобы определить оптимальный уровень тестостерона в крови при ГЗТ. Эксперты предполагают, что ГЗТ должна восстанавливать уровень тестостерона до средненормальных возрастных показателей, поскольку обычно этого достаточно для купирования различных симптомов гормональной недостаточности. Оптимальная схема оценки уровня тестостерона также зависит от применяемого препарата. Важное значение имеет оценка регрессии симптомов, поскольку при отсутствии ответа необходимо прекращать лечение и проводить повторную диагностику.

6.3. Минеральная плотность костей

Оценка минеральной плотности костей показана только мужчинам с пониженными показателями до начала ГЗТ. После 6 месяцев терапии наблюдается повышение минеральной плотности в поясничном отделе позвоночника, и оно может сохраняться в течение более 3 лет [88].

6.4. Гематокрит

При заборе крови для оценки гематокрита важно создавать совсем небольшую компрессию вен или брать кровь без компрессии [184]. Повышение гематокрита – это наиболее частый побочный эффект ГЗТ. Клиническая значимость высокого гематокрита не определена, но он может коррелировать с повышенной вязкостью крови и склонностью к тромбозам [190]. Влияние на эритропоэз определяется лабораторно начиная с 3 месяцев, с максимальным эффектом через 12 месяцев [88].

6.5. Безопасность предстательной железы

ГЗТ приводит к увеличению уровню ПСА и объема предстательной железы с наступлением плато через 12 месяцев [88]. Прошлые опасения об увеличении риска рака предстательной железы опровергнуты рядом метаанализов [124, 148, 153, 197]. При этом в литературе опубликовано недостаточно отдаленных данных, чтобы сделать вывод, что ГЗТ безопасна в отношении рака предстательной железы. По этой причине требуется мониторинг патологии предстательной железы. При значительном или постоянном росте уровня ПСА необходимо исключать рак предстательной железы.

6.6. Сердечно-сосудистая система

Необходимо с осторожностью назначать ГЗТ мужчинам с сердечно-сосудистыми заболеваниями. При хронической сердечной недостаточности она может привести к задержке жидкости и ухудшению состояния [192, 193]. При назначении ГЗТ пациентам с гипогонадизмом и хроническими заболеваниями сердца требуется регулярное наблюдение с клиническим обследованием и определением уровня тестостерона и гематокрита.

6.7. Рекомендации по наблюдению

Рекомендации	СР
Эффективность лечения необходимо оценивать через 3, 6 и 12 месяцев после начала терапии, далее – ежегодно	Сильная
Необходимо оценивать уровень гематокрита через 3, 6 и 12 месяцев после начала терапии, далее – ежегодно. При повышении гематокрита выше 0,54 необходимо уменьшить дозу тестостерона или перейти с парентеральной формы на топическую или выполнить венесекцию. При сохранении повышенного гематокрита следует прекратить ГЗТ с возможным ее возобновлением в более низкой дозе после нормализации гематокрита	Сильная

Рекомендации	СР
Перед началом ГЗТ необходимо оценивать состояние предстательной железы при пальцевом ректальном исследовании и по уровню ПСА. Уровень ПСА определяют через 3, 6 и 12 месяцев после начала терапии, далее – ежегодно	Сильная
Перед назначением ГЗТ необходимо обследовать мужчин с сердечно-сосудистыми заболеваниями и проводить тщательную динамическую оценку состояния сердечно-сосудистой системы на фоне терапии	Сильная

7. Литература (представлена в конце издания)

8. Конфликт интересов

Все члены группы по составлению клинических рекомендаций по гипогонадизму 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 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 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: К.А. Ширанов

Научное редактирование: Т.С. Перепанова

© Европейская ассоциация урологов, 2019

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 8

3.3.1. Вопрос 8

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 9

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 12

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 13

3.4.1. Введение 13

3.4.2. Эпидемиология, этиология и патофизиология 13

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 15

3.4.5. Наблюдение 16

3.5. Рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей 16

3.5.1. Введение 16

3.5.2. Диагностика 16

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 21
3.7. Осложненные инфекции мочевыводящих путей 21
3.7.1. Введение 21
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 22
3.7.4. Основные принципы лечения осложненных ИМВП 22
3.7.4.1. Выбор антибиотиков 22
3.7.4.2. Продолжительность антибактериальной терапии 23
3.7.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению осложненных ИМВП 23
3.8. Катетер-ассоциированные инфекции мочевыводящих путей 23
3.8.1. Введение 23
3.8.2. Эпидемиология, этиология и патогенез 23
3.8.3. Диагностика 24
3.8.3.1. Клиническая диагностика 24
3.8.3.2. Лабораторная диагностика 24
3.8.3.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике катетер-ассоциированных ИМВП 24
3.8.4. Лечение 24
3.8.4.1. Рекомендации по лечению и профилактике катетер-ассоциированных ИМВП 25
3.8.5. Удаление постоянного катетера 25
3.8.5.1. Вопрос по данным литературы 25
3.8.5.2. Обзор данных литературы 25
3.8.5.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по удалению постоянного катетера 25
3.9. Уросепсис 26
3.9.1. Введение 26
3.9.2. Эпидемиология, этиология и патогенез 26
3.9.3. Диагностика 26
3.9.4. Физиология и биохимические маркеры 27
3.9.4.1. Цитокины как маркеры воспалительного ответа 27
3.9.4.2. Биохимические маркеры 27

3.9.5. Лечение 27
3.9.5.1. Профилактика 27
3.9.5.2. Лечение 28
3.9.5.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению уросепсиса 29
3.10. Уретрит 30
3.10.1. Введение 30
3.10.2. Эпидемиология, этиология и патогенез 30
3.10.3. Диагностика 30
3.10.4. Лечение 30
3.10.4.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению уретрита 30
3.10.5. Наблюдение 31
3.11. Бактериальный простатит 31
3.11.1. Введение 31
3.11.2. Вопрос по данным литературы 32
3.11.3. Резюме по данным литературы 32
3.11.4. Эпидемиология, этиология и патогенез 32
3.11.5. Диагностика 32
3.11.5.1. Анамнез и симптомы 32
3.11.5.2. Опросники для оценки симптомов 32
3.11.5.3. Клинические проявления 33
3.11.5.4. Культуральное исследование мочи и секрета предстательной железы ***33***
3.11.5.5. Биопсия предстательной железы 33
3.11.5.6. Другие тесты 33
3.11.5.7. Дополнительные методы исследования 33
3.11.5.8. Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике бактериального простатита 34
3.11.6. Лечение 34
3.11.6.1. Антибиотики 34
3.11.6.2. Введение антибиотиков в предстательную железу 35
3.11.6.3. Комбинированная терапия 35
3.11.6.4. Дренирование и хирургическое лечение 35
3.11.6.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению бактериального простатита 35
3.11.7. Наблюдение 36
3.12. Острый инфекционный эпидидимит 36
3.12.1. Вопрос по данным литературы 36
3.12.2. Эпидемиология, этиология и патогенез 36
3.12.3. Диагностика 36
3.12.4. Лечение 37
3.12.5. Резюме по данным литературы 37
3.12.6. Скрининг 38
3.12.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению острого инфекционного эпидидимита 38
3.13. Гангрена Фурнье (некротизирующий фасциит промежности и наружных половых органов) 39
3.13.1. Вопросы по данным литературы 39
3.13.2. Эпидемиология, этиология и патогенез 39
3.13.3. Диагностика 39
3.13.4. Лечение 40
3.13.5. Резюме по данным литературы 40
3.13.6. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению гангрены Фурнье 40

3.14. Периоперационная антибиотикопрофилактика в урологии 41
3.14.1. Общие принципы 41
3.14.1.1. Определение инфекционных осложнений 41
3.14.1.2. Неантибактериальные меры асептики 41
3.14.1.3. Выявление бактерии перед урологическими вмешательствами 41
3.14.1.4. Выбор препаратов 42
3.14.2. Режимы профилактики при определенных процедурах и вопрос по данным литературы 42
3.14.2.1. Комплексное уродинамическое исследование 42
3.14.2.2. Цистоскопия 42
3.14.2.3. Операции при мочекаменной болезни 42
3.14.2.4. Трансуретральная резекция предстательной железы 43
3.14.2.5. Трансуретральная резекция опухоли мочевого пузыря 43
3.14.2.6. Трансректальная биопсия предстательной железы 44
3.14.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по периоперационной антибактериальной профилактике 44

4. Литература (представлена в конце издания) 45

5. Конфликт интересов 45

6. Информация по цитированию 46

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 урологических инфекций. 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 нейрогенными нарушениями 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 2018 г.

2. Методы

2.1. Введение

В клинических рекомендациях 2018 г. по урологическим инфекциям посредством структурированного литературного поиска найдены, сопоставлены и оценены новые и клинически значимые данные в разделах 3.11, 3.13 и 3.14. Члены рабочей группы провели литературный поиск по вопросам, входящим в эти разделы. Поиск проводился в базе данных Medline, EMBASE и библиотеке Кохрана за период с 1980 г. по 1 февраля 2017 г. Всего было найдено и проанализировано 16 661 640 публикаций и 2657 оригинальных статей для обновления разделов 3.11, 3.13 и 3.14. Подробная поисковая стратегия опубликована по адресу: http://uroweb.org/guideline/urological-infections/?type=appendices-publications.

- 3.4. Неосложненный цистит;
- 3.5. Рецидивные инфекции мочевыводящих путей;
- 3.6. Неосложненный пиелонефрит;
- 3.7. Осложненные инфекции мочевыводящих путей;
- 3.8. Катетер-ассоциированные инфекции мочевыводящих путей;
- 3.10 Уретрит.

В рекомендациях ЕАУ 2019 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 «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. Рецензирование

Настоящий документ прошел независимое рецензирование перед публикацией.

3. Рекомендации

3.1. Классификация

Существуют различные системы классификаций инфекций мочевыводящих путей (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].

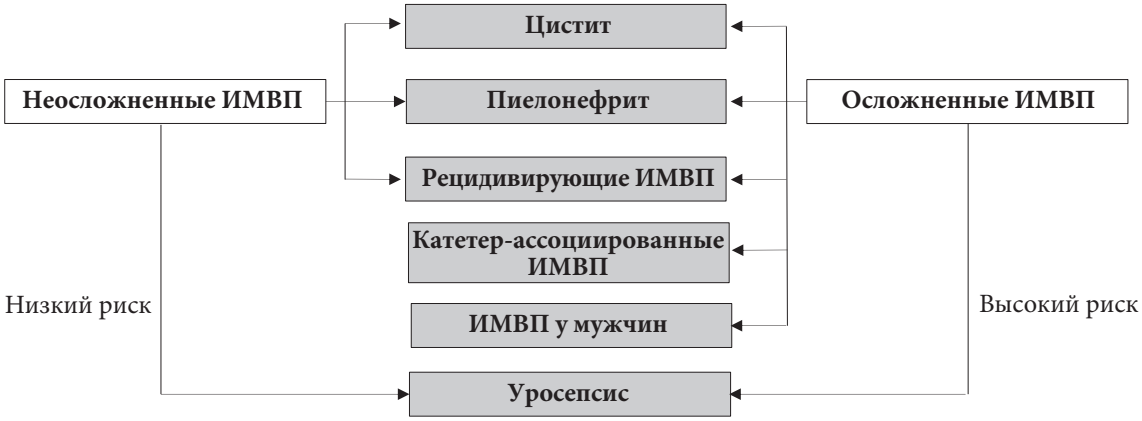


Рис. 1. Концепция неосложненных и осложненных ИМВП

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 исхода 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 ≥ 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 илеоцистоп-

ластики, 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. 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*, далее идет *Staphylococcus saprophyticus* [99].

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 [100, 101]. У женщин пожилого возраста симптомы со стороны органов мочеполовой системы не всегда связаны с циститом [102, 103].

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 [104]. Однако при сомнениях в диагнозе анализ мочи тест-полоской повышает вероятность диагноза неосложненного цистита [105, 106]. Больным с атипичными симптомами или при неэффективности антибактериальной терапии рекомендуется выполнять посев мочи на стерильность [107, 108].

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 [109]. При выборе антибактериальной терапии следует руководствоваться следующим [100]:

- 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) [110–113].

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% [114, 115]. Несмотря на низкие показатели резистентности к фторхинолонам в ряде стран, они не рассматриваются в качестве препаратов первой линии в связи с побочными эффектами, включая нежелательное экологическое влияние и рост резистентности.

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 [116, 117].

3.4.4.1. Цистит при беременности

Для лечения цистита при беременности рекомендуется короткий курс антибактериальной терапии [118], 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) [119].

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 почечной недостаточности противопоказаны нитрофурантоин и тетрациклины, кроме доксициклина [119].

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 и увеличения показателей резистентности.	3

Рекомендации	**Ср**
К препаратам первой линии острого неосложненного цистита у женщин относятся фосфомицина трометамол, пивмециллинам или нитрофурантоин.	Сильная
Не назначайте аминопенициллины или фторхинолоны 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
Лечение 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 [120]. В этой ситуации следует предположить, что возбудитель не чувствителен к применяемому антибиотику, поэтому необходимо провести повторную терапию другим препаратом в течение 7 дней [120].

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 [121], 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 [73, 103, 123]

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 состояния мочевых путей 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 [120]. 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 сзади вперед, спринцевание и ношение тугого синтетического нижнего белья) предполагали уменьшение риска рецидивирующих ИМВП, но в исследованиях не показано их эффективности [120].

3.5.3.2. Неантибактериальная профилактика

Доступно много методов неантибактериальной профилактики рецидивирующих ИМВП, но только ряд из них изучался в хорошо спланированных исследованиях [123, 124].

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 [123, 125].

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 [123, 126–128]. Нужно установить его эффективность в других группах пациентов и эффективность относительно антибиотиков.

3.5.3.2.3. Профилактика пробиотиками (штаммы лактобактерий)

В объединенных данных недавно проведенного метаанализа не показано эффективности препаратов лактобактерий для профилактики рецидивирующих ИМВП [129]. Однако различия в эффективности доступных препаратов 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 [130, 131]. Однако в метаанализе, включавшем 24 исследования и 4473 пациентов, показано, что продукты, содержащие клюкву, статистически значимо не снижают частоту симптоматических ИМВП у женщин [132]. 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 [133]. 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 [134]. В обзоре 27 исследований авторы пришли к выводу о срочной необходимости крупных исследований, в которых бы оценивали эффективность данных внутрипузырных инстилляций [135]. 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 [136]. 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 [120, 137]. Посткоитальная профилактика для снижения риска рецидива показана беременным женщинам с частыми обострениями ИМВП до беременности [138].

3.5.3.3.2. Самодиагностика и самолечение

При хорошей комплаентности допустимы самодиагностика и самолечение коротким курсом антибиотика [139]. 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 [140]. 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 [141].

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 [142]. Кроме того, во всех случаях пиелонефрита необходимо выполнять посев мочи с определением чувствительности к антибактериальным препаратам.

3.6.1.4. Инструментальная диагностика

Для исключения обструкции мочевыводящих путей или мочекаменной болезни следует провести УЗИ [143]. 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 [143]. Для диагностики отягощающих факторов у беременных женщин предпочтительно использовать УЗИ или магнитно-резонансную томографию (МРТ) во избежание риска облучения плода [143].

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. При этом пероральные цефалоспорины создают значительно более низкую концентрацию в крови и моче, чем внутривенные препараты. Следует избегать использования таких препаратов, как нитрофурантоин, фосфомицин и пивмециллинам, поскольку они не создают достаточную концентрацию в ткани почки [144]. 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).

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 или пенициллины с расширенным спектром действия [145]. Карбапенемы показаны только пациентам, у которых при исследовании мочи выявлены 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 [146]. После улучшения состояния, когда пациенты могут пить воду, их можно переводить на пероральные препараты [147].

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 показаны только пациентам, у которых при исследовании мочи выявлены 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, 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	

Беременным женщинам с пиелонефритом, при легкой степени выраженности симптомов и доступности хорошего наблюдения, следует рассмотреть возможность амбулаторного лечения соответствующими антибиотиками [148, 149]. 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 [150].

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 детрузор-сфинктерной дисфункции) затрудняют эрадикацию инфекции по сравнению с неосложненными ИМВП [151–153]. 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 [154].

Таблица 5. Факторы, связанные с осложненными ИМВП [154–156]

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

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). Клиническая картина осложненных ИМВП может варьировать от тяжелого инструктивного острого пиелонефрита с угрозой развития уросепсиса до послеоперационных КА-ИМВП, 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 урологических нарушений 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) [155, 156]. *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 [157].

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 [158]. Это также относится к ципрофлоксацину и другим фторхинолонам у урологических больных [158].

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 [154]. Выбор между этими препаратами проводится с учетом локальных данных по резистентности, а режим терапии выбирают по результатам анализа чувствительности [144]. Эти рекомендации подходят не только для пиелонефрита, но и для всех других осложненных ИМВП.

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 [159]. 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.

3.7.4.2. Продолжительность антибактериальной терапии

Рекомендуемая длительность лечения обычно составляет 7–14 дней, но зависит от лечения сопутствующих нарушений [7].

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 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 неосложненного 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 у больных, у которых выделены бактерии, вырабатывающие эти ферменты, или при высоких показателях распространенности	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 [155]. Настоящие рекомендации основаны на рекомендациях Немецкой рабочей группы по антибактериальной политике (Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB)) [154], а также рекомендациях IDSA [155].

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% [160]. Встречаемость бактериурии, связанной с постоянными катетерами, достигает 3–8% в день

[161–165]. Длительность катетеризации, возможно, является наиболее важным фактором риска развития КАИМВП [166, 167]. 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 [168]. 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 [154]. Наличие или отсутствие запаха мочи или мутной мочи у пациентов с катетером само по себе не позволяет дифференцировать катетер-ассоциированную бессимптомную бактериурию и КАИМВП [154, 155].

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 [155].

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 [155]. 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) [169].

Рекомендуемая длительность терапии у больных с КАИМВП при своевременном разрешении симптомов составляет 7 дней, а при позднем ответе – от 2 до 14 дней, вне зависимости от того, остается ли у пациента катетер [155]. 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 [155]. Постоянный катетер необходимо заменять с интервалами, определенными индивидуально для каждого пациента [170].

3.8.4.1. Рекомендации по лечению и профилактике катетер-ассоциированных ИМВП

Рекомендации	**СР**
Лечение симптоматических катетер-ассоциированных ИМВП 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 катетер-ассоциированных ИМВП 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 [171] с датой поиска до ноября 2012 г. и одно РКИ, опубликованное позднее [172]. 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 [171]. 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) [172].

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 [173, 174], 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 [175]. Устранение любой обструкции мочевыводящих путей является необходимым первоочередным лечебным мероприятием [175]. 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 [176]; для уросепсиса, как правило, они ниже, чем для сепсиса другой этиологии [177]. Сепсис чаще развивается у мужчин, чем у женщин [178]. За последние годы частота развития сепсиса увеличивалась на 8,7% в год [176], 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%) [179]. 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 [169, 180].

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 [181] или отделяемое по дренажам. При наличии показаний необходимо без задержек выполнять УЗИ и КТ [182].

Таблица 6. Определения и критерии сепсиса и септического шока [12, 173, 174]

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 [180]. 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 [177]. 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. 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 [177].

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 [183]. 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 [184]. 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 [183, 185]. Кроме того, лактат крови представляет собой маркер органной дисфункции, который связан со смертностью при сепсисе [186]. 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 [177, 182]. 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 [187, 188]:

- 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 [189]. 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 [190]. Однако в недавно проведенных многоцентровых исследованиях с более качественным оказанием реанимационных мероприятий эта стратегия не приносила положительного результата [191–193]. 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 [194].

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 [175, 182]. Дозы антибактериальных препаратов имеют неоценимое значение у пациентов с сепсис-синдромом, они должны быть высокими, за исключением пациентов с почечной недостаточностью [175]. Антибиотики обязательно необходимо назначать не позднее чем через час после постановки клинического диагноза «сепсис» [175].

3.9.5.2.2. Контроль над очагом инфекции

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 [175, 182]:

- 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 [195];
- 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 [175, 182, 196]. 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

Воспаление уретры, как правило, начитается с СНМ, и его необходимо дифференцировать от других инфекций нижних мочевыводящих путей. Настоящие рекомендации основаны на обзоре ряда Национальных европейских рекомендаций и согласованы с рекомендациями CDC по инфекциям, передаваемым половым путем [197–201].

3.10.2. Эпидемиология, этиология и патогенез

С терапевтической и клинической точки зрения следует отличать гонококковый уретрит от неспецифического уретрита. Возбудителями уретрита являются *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *Mycoplasma genitalium, T. vaginalis* и *Ureaplasma urealyticum* [202–206]. В исследовании 367 пациентов с негонококковым уретритом выделены следующие микроорганизмы: *C. trachomatis* (22,3%), *Mycoplasma genitalium* (12,5%), *T. vaginalis* (2,5%) и *Ureaplasma urealyticum* (24,0%); в 9,5% выявлено несколько патогенов, а в 29,2% возбудитель не определен [202]. Лишь в отдельных публикациях показана роль *Mycoplasma hominis* в развитии уретрита [207, 208].

Возбудители инфекции могут либо находиться внеклеточно на поверхности эпителия, либо проникать внутрь эпителиальных клеток (*N. gonorrhoeae, C. trachomatis*) и вызывать развитие пиогенной инфекции. Хламидии и гонококки затем могут проникать в выше расположенные отделы мочеполового тракта и вызывать эпидидимит у мужчин и цервицит, эндометрит или сальпингит у женщин [209–211].

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. Диагностика

Обнаружение в окрашенном по Граму отделяемом или мазке из уретры > 5 лейкоцитов в поле зрения при микроскопии высокого разрешения (× 1000), а также обнаружение внутриклеточно расположенных гонококков (в виде грамотрицательных диплококков) указывает на гнойный уретрит [212]. Лаборатория должна использовать тесты, основанные на амплификации нуклеиновых кислот, для выявления хламидий и гонореи в первой порции мочи, поскольку они превосходят другие методы диагностики хламидийной и гонорейной инфекции [213]. Посев на *N. gonorrhoeae* и хламидии преимущественно необходим для оценки неэффективности лечения и контроля над развитием устойчивости к применяемым препаратам.

У всех пациентов с уретритом и при подозрении на передачу инфекции половым путем целью обследования является выделение и идентификация возбудителя. Трихомонады обычно можно обнаружить при микроскопии [211].

3.10.4. Лечение

После диагностики можно начинать эмпирическую терапию препаратами широкого спектра с последующей коррекцией на основании результатов посева [214, 215].

3.10.4.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению уретрита

Рекомендации	**УД**
Для диагностики хламидийной и гонококковой инфекции рекомендуется использовать валидированные методы амплификации нуклеиновых кислот	2a
Выявление в отделяемом или мазке из уретры с окраской по Граму более 5 лейкоцитов в поле зрения при большом увеличении (× 1000) и гонококков, расположенных внутриклеточно в виде грамотрицательных диплококков, свидетельствует о гнойном уретрите	3b

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 или азитромицин 1,0–1,5 г внутрь однократно
	Азитромицин	1–1,5 г внутрь однократно	
	Цефиксим	800 мг 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	1–1,5 г внутрь однократно	Доксициклин 100 мг 2 р/сут внутрь 7 дней
Mycoplasma genitalium	Азитромицин	0,5 г внутрь в 1-й день, по 250 мг внутрь со 2-го по 5-й день	Моксифлоксацин 400 мг 1 р/сут 5 дней, однако из-за описанной неэффективности ряд экспертов рекомендуют курс 10–14 дней
Ureaplasma urealyticum	Доксициклин	100 мг 2 р/сут внутрь 7–10 дней	Азитромицин 1,0–1,5 г внутрь однократно или кларитромицин 500 мг 2 р/сут 7 дней (возможна резистентность против макролидов)
Trichomonas vaginalis	Метронидазол	2 г внутрь однократно	В случае сохранения симптомов 4 г ежедневно в течение 3–5 дней

3.10.5. Наблюдение

Пациентов необходимо повторно обследовать, если 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.

3.11. Бактериальный простатит

3.11.1. Введение

Бактериальный простатит – это заболевание, диагностируемое клинически на основании признаков воспаления и инфекции, локализующихся в ПЖ. 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) [216–218].

Таблица 9. Классификация простатита и СХТБ по NIDDK/NIH

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 [219], шесть РКИ [220–225], два описательных обзора [226, 227], одно проспективное когортное исследование [228], два проспективных срезовых исследования [229, 230] и одно ретроспективное когортное исследование [222].

В ретроспективном исследовании, проведенном в Хорватии [231], 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 подтверждена эффективность пробы Meares и Stamey для выделения патогенов и определения чувствительности [229, 230]. Данные имеют хорошее качество, особенно в отношении атипичных возбудителей, эпидемиологии и антибактериальной терапии.

В систематическом обзоре антибактериальной терапии при хроническом бактериальном простатите (ХБП) [219], 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 [224, 225] 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 [226] 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* [223]. 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* [232]. При хроническом бактериальном простатите спектр возбудителей шире и может включать атипичные патогены [226]. 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* [233]. Значение внутриклеточных микроорганизмов, таких как *Chlamydia trachomatis*, остается неясным [234], однако в двух исследованиях описана их роль в качестве возбудителя хронического бактериального простатита [235, 236].

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 [220]. Диагноз ХБП устанавливают при длительности симптомов не менее трех месяцев [237–239]. Основные симптомы включают боль различной локализации, например в промежности, мошонке, половом члене и внутренней части бедра, а также СНМ [216–218].

3.11.5.2. Опросники для оценки симптомов

Симптомы заболевания имеют все основания быть использованными в качестве классификационного параметра при бактериальном простатите [240]. В связи с этим для количественной оценки

симптомов простатита были разработаны специальные опросники [240, 241]. К ним относится индекс симптомов ХП (CPSI), разработанный Международным обществом по изучению простатита, однако его польза для клинической практики остается неясной [228].

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% [242]. При ОБП необходимо взять посев крови и общий анализ крови. При подозрении на абсцесс предстательной железы показаны различные методы визуализации [226].

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 [226]. Для определения категории хронического простатита важными методами [229, 230] 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 [243]. Точное микробиологическое исследование материала, полученного при пробе Stamey–Meares, дает важную информацию о наличии атипичных возбудителей, включая *C. trachomatis*, *Trichomonas vaginalis* и *Ureaplasma urealyticum* [231]. При этом двухстаканная проба обладает сопоставимой диагностической ценностью с четырехстаканной пробой [244].

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 [245].

3.11.5.7. Дополнительные методы исследования

3.11.5.7.1. Анализ эякулята

Посев эякулята повышает диагностическую ценность четырехстаканной пробы [229], однако он чаще дает положительный результат, чем посев секрета предстательной железы, у больных с абактериальным простатитом [230]. 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* [213].

3.11.5.7.3. Простатспецифический антиген

Уровень простатспецифического антигена (ПСА) повышается у 60 и 20% пациентов с ОБП и ХБП соответственно [229]. Снижение уровня ПСА после антибактериальной терапии (наблюдается примерно в 40% случаев) коррелирует с клиническим и микробиологическим излечением [223]. Измерение общего уровня ПСА и уровня свободного ПСА при простатите не дает дополнительной диагностической информации [246].

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 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 [247]. В качестве стартовой терапии эти препараты могут применяться в комбинации с аминогликозидом [232–241, 247–251]. 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 [252].

Препаратами выбора для лечения ХБП, несмотря на высокую устойчивость уропатогенов, считаются фторхинолоны, поскольку они обладают выгодными фармакокинетическими свойствами [253], хорошим профилем безопасности и активностью в отношении грамотрицательных возбудителей, включая *P. aeruginosa* и C. *trachomatis* [219, 254]. Однако следует учитывать рост резистентности. Азитромицин и доксициклин действуют на атипичные возбудители, такие как *C. trachomatis* и *Mycoplasma genitalium* [222, 231]. Левофлоксацин не обеспечивает излечение от *C. trachomatis* у пациентов с ХБП [255]. При инфекции *T. vaginalis* показан метронидазол [223].

Длительность терапии фторхинолонами должна составлять не менее 14 дней, а прием азитромицина и доксициклина следует продлить как минимум до 3–4 недель [222, 231]. При ХБП после установления первичного диагноза следует назначать прием антибиотиков в течение 4–6 недель

[226]. В случае выделения или подозрения на наличие внутриклеточных микроорганизмов следует назначать макролиды или тетрациклины [219, 253, 256].

3.11.6.2. Введение антибиотиков в предстательную железу

Этот метод лечения не оценивался в контролируемых исследованиях, и его применение не рекомендуется [257, 258].

3.11.6.3. Комбинированная терапия

Комбинация фторхинолонов с различными экстрактами трав положительно влияет на клинические симптомы и не повышает частоту нежелательных явлений [224]. Комбинация фторхинолонов и варденафила не повышает показатели микробиологической эффективности, не влияет на болевой синдром или СНМ по сравнению с монотерапией фторхинолонами [225].

3.11.6.4. Дренирование и хирургическое лечение

Примерно у 10% больных с ОБП развивается острая задержка мочи [259], 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 [260].

При наличии абсцесса простаты показана эффективность дренирования и консервативного лечения [261]. 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 [262].

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 [226]. У пациентов с сохраняющимися симптомами и повторным положительным результатом на инфекции, передаваемые половым путем, рекомендуется обследование партнера(ов). Кроме того, можно повторить антибактериальную терапию, с более длительным курсом, более высокими дозами и/или другими препаратами [226].

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

Эпидидимит 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 [263]. Клинически острый эпидидимит характеризуется болью, отеком и повышением температуры придатка. Изменения могут включать яичко и кожу мошонки. Как правило, эпидидимит 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* [264]. У мужчин, которые совершают анальные половые контакты, или при наличии патологии мочевыводящих путей повышен риск развития эпидидимита, вызванного *Enterobacteriaceae*. При увеличении слюнных желез и продромальных симптомах вирусной инфекции необходимо подозревать вирус эпидемического паротита. Кроме того, следует помнить о туберкулезном эпидидимите, 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 эпидидимита 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 [265]. 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 эпидидимит проводится посев трех последовательных утренних порций мочи на кислотоустойчивые бациллы (AFB) и отправлять материал на скрининг ДНК *Mycobacterium tuberculosis* молекулярно-генетическим методом [266]. 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 о 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 эпидидимитом 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 [267, 269, 270], с датой поиска декабрь 2009 г., март 2012 г. и апрель 2013 г. соответственно. При структурированном 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 [269–274]. 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 [275]. 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 [273].

Ниже представлены режимы эмпирической антибактериальной терапии, указанные в рекомендациях [265, 267, 268], 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:

А. 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 [269].

В когортном исследовании обнаружено изменение параметров эякулята на фоне эпидидимита, которые восстанавливаются после успешного лечения [272]. Результаты сравнительных когортных исследований свидетельствуют о плохом соблюдении клинических рекомендаций по диагностике и лечению эпидидимита, в частности урологами по сравнению с андрологами [270] и врачами первичного звена [271].

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 [274].

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, а ее длительность 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 адъювантные 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 [276]. Она представляет собой анатомическую 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 [276]. 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 запоздалому лечению [277]. 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.

3.13.4. Лечение

Границы внутреннего некроза намного шире, чем это может казаться по внешним признакам, и адекватная, повторная хирургическая некрэктомия – необходимое для спасения жизни пациента лечение [276]. 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 [276]. 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 [276]. 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 [278], два систематических обзора [279, 281], один описательный обзор [280], три регистровых исследования [281–283], одно проспективное когортное исследование [284] и два ретроспективных сравнительных когортных исследования, включавших не менее 25 пациентов [285, 286]. 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 [284]. Относительно вопросов по данным литературы:

1. В ретроспективной серии случаев низкого качества [285], 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 [280] 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 [279], 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 [286] 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 [287]

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 [288, 289].

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 [290], 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 [291]. Несмотря на низкий уровень доказательности данных, для удаления волосяного покрова лучше непосредственно перед разрезом стричь волосы, а не брить [292]. Очистительные клизмы не рекомендуются, поскольку приносят не пользу, а вред [293, 294]. Согласно данным низкого качества, обработка кожи спиртовым раствором хлоргексидина эффективнее йодистых растворов в снижении риска раневой инфекции [295]. В исследованиях, посвященных инцизным пленкам, не показано снижения риска раневой инфекции [296].

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 [297]. 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 [297].

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 [298]. 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 [299]. 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 [300], после которого было опубликовано два РКИ [301, 302]. 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) [300]. Ни Hirakauva и соавт., ни Gurburz и соавт. не описали результаты ИМВП и получили противоречивые результаты по снижению риска бактериурии [301, 302].

3.14.2.2. Цистоскопия

При литературном поиске до апреля 2014 г. и декабря 2013 г. найдено два систематических обзора и метаанализ соответственно [303, 304]. 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) [304]. 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) [303]. 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 [305, 306]. При поиске до февраля 2017 г. включено еще одно исследование [307]. Lu и соавт. включили 9 РКИ (n = 1364) и не выявили преимущества антибактериальной профилактики в снижении частоты фебрильной температуры или бактериурии после дистанционной литотрипсии [305].

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 [306]. 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 [307].

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 [308]. 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 [309] и два метаанализа [310, 311]. 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 [309, 310]. Lo и соавт. включили 4 РКИ (n = 386) и не обнаружили преимуществ антибактериальной профилактики в снижении частоты ИМВП [311]. 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 [306].

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 [312, 313]. 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 [312].

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 [313]. 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. [310]. 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 0,22–0,96), 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 [309], 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 трех исследований, которые включали 209 мужчин, оценивали выполнение очистительной клизмы перед трансректальной биопсией. Результаты не показали различий в частоте инфекционных осложнений (ОР 0,76, 95% ДИ 0,40–1,46) [314–316].

В метаанализе 6 исследований, которые включали 1373 мужчин, выявлено, что подготовка прямой кишки повидон-йодом перед биопсией в сочетании с антибактериальной профилактикой позволяет снизить частоту инфекционных осложнений (ОР 0,53, 95% ДИ 0,43–0,76) [317–322]. В другом РКИ не показано эффективности дезинфекции перианальной кожи [323], но описано преимущество подготовки прямой кишки повидон-йодом перед биопсией перед введением препарата после биопсии [324].

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 [325]. В трех РКИ, в которые входили 646 мужчин, сравнивали трансректальную и промежностную биопсию. После промежностной биопсии инфекционные осложнения развились у 2 (0,4%) пациентов по сравнению с 5 (1,1%) после трансректальной биопсии (ОР 0,45, 95% ДИ 0,10–1,97).

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) [314, 320, 322, 329–335]. Таким образом, настоятельно рекомендуется проводить антибактериальную профилактику. При этом ее схема и длительность до конца не определены. Чаще всего используют фторхинолоны [331, 336–340]. В связи с увеличением резистентности к фторхинолонам в последних исследованиях изучали альтернативные варианты, например фосфомицина трометамол [336] или таргетную антибактериальную профилактику по данным посева ректального содержимого [341]. Хотя в Кохрейновском обзоре 2011 г. предложена однодневная профилактика [342], в недавно проведенном систематическом анализе авторы сделали акцент на продленном режиме [343]. Рабочая группа продолжает метаанализ по этому вопросу, и он будет завершен в следующем году.

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 показано статистически значимое снижение частоты инфекционных осложнений после биопсии в группе антибактериальной профилактики по сравнению с плацебо-контролем	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 ТМП ТМП-сульфаметоксазол Таргетный препарат по результатам посева

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 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 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, 2019

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 2019 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 A (соответствует всем 3 критериям)**	**Категория B (соответствует 2 критериям)****	**Категория C (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

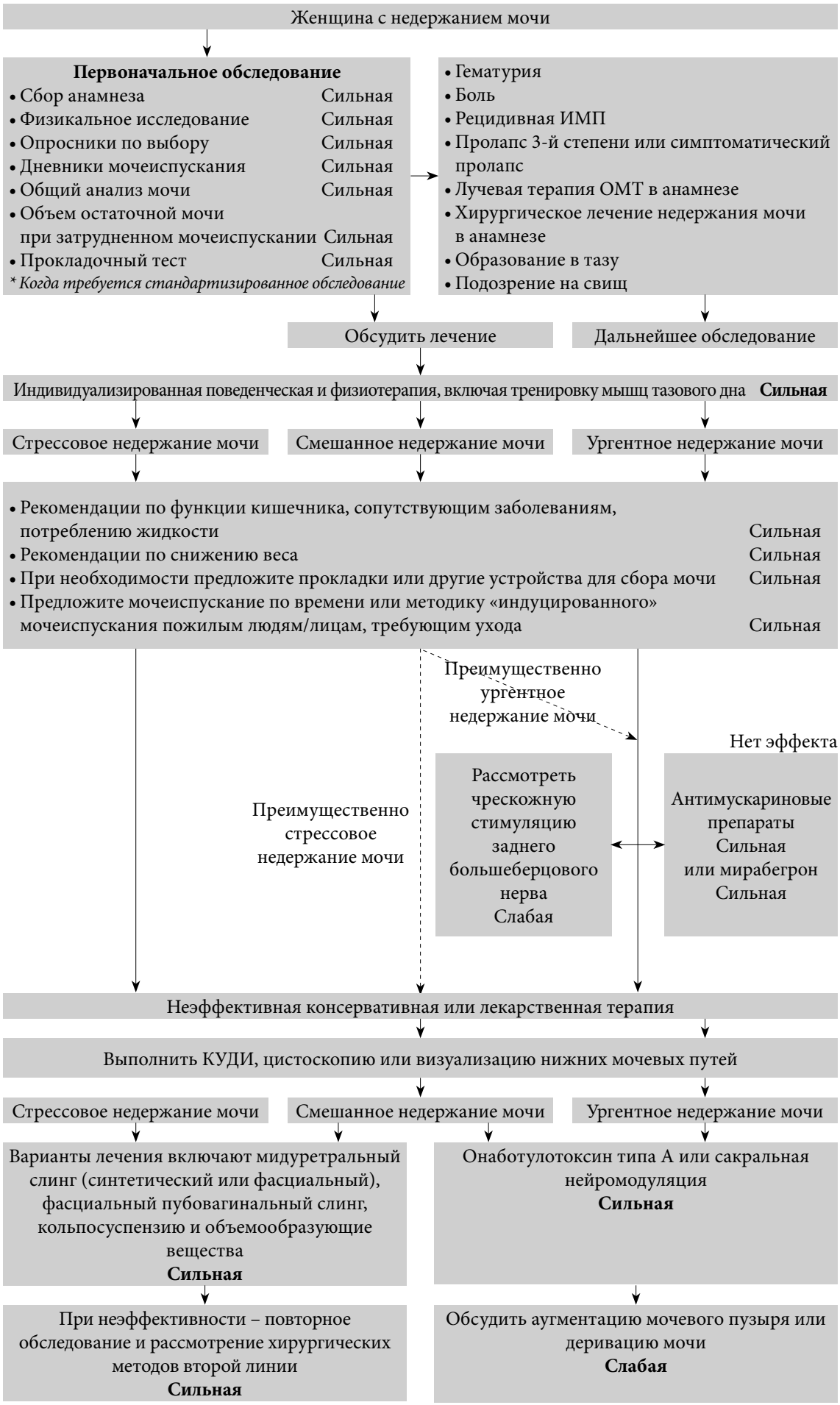
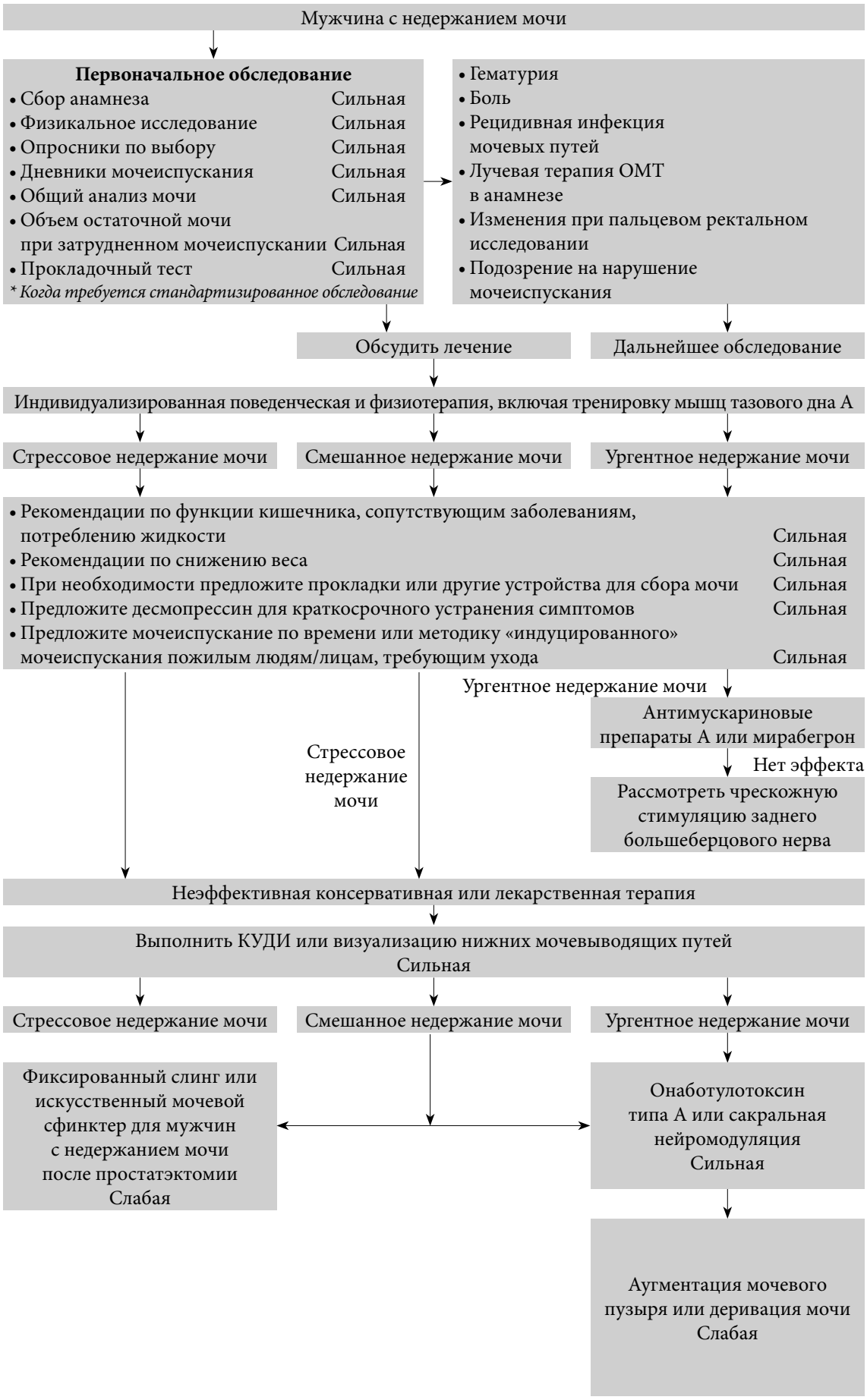


Рис. 1. Диагностика и лечение недержания мочи у женщин



** 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, 2019

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
       - 3.3.6.2. Резюме по данным литературы и рекомендации по сбору анамнеза и физикальному исследованию 13
     - 3.3.7. Уродинамическое исследование 13
       - 3.3.7.1. Введение 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
       - 3.4.2.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по лекарственной терапии 19
       - 3.4.2.5. Минимально инвазивная терапия 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

3.4.3.6. Резюме по данным литературы и рекомендации по хирургическому лечению 24
3.5. Инфекция мочевыводящих путей при нейрогенной дисфункции нижних мочевыводящих путей 24
3.5.1. Эпидемиология, этиология и патогенез 24
3.5.2. Диагностика 25
3.5.3. Лечение 25
3.5.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению инфекций мочевыводящих путей 26
3.5.3.1. Рецидивные инфекции мочевыводящих путей 25
3.5.3.2. Профилактика 25
3.6. Сексуальная (дис)функция и фертильность 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
3.6.1.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению эректильной дисфункции 28
3.6.2. Мужская фертильность 28
3.6.2.1. Качество эякулята и подвижность сперматозоидов 28
3.6.2.2. Резюме по данным литературы и рекомендации по мужской фертильности 29
3.6.3. Женская сексуальность 29
3.6.4. Женская фертильность 30
3.6.4.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по женской сексуальности и фертильности 30
3.7. Наблюдение 30
3.7.1. Введение 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]

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 [35]. Гипоактивность детрузора до 83% [32]
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 [36]
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 [38]. На поздней стадии гипочувствительный и гипоактивный детрузор [38]
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 [40]. Гиперактивность детрузора: 86% [40]. ДСД: 35% [40]. Гипоактивность детрузора: 25% [40]

3.2. Системы классификации

3.2.1. Определения терминов

В стандартизационном отчете ICS приведена терминология, используемая у пациентов с НДНМП [2, 3, 41]. В дополнительных онлайн-таблицах S1 и S2 представлены термины из источников литературы (частично измененные), а также другие термины, полезные в клинической практике.

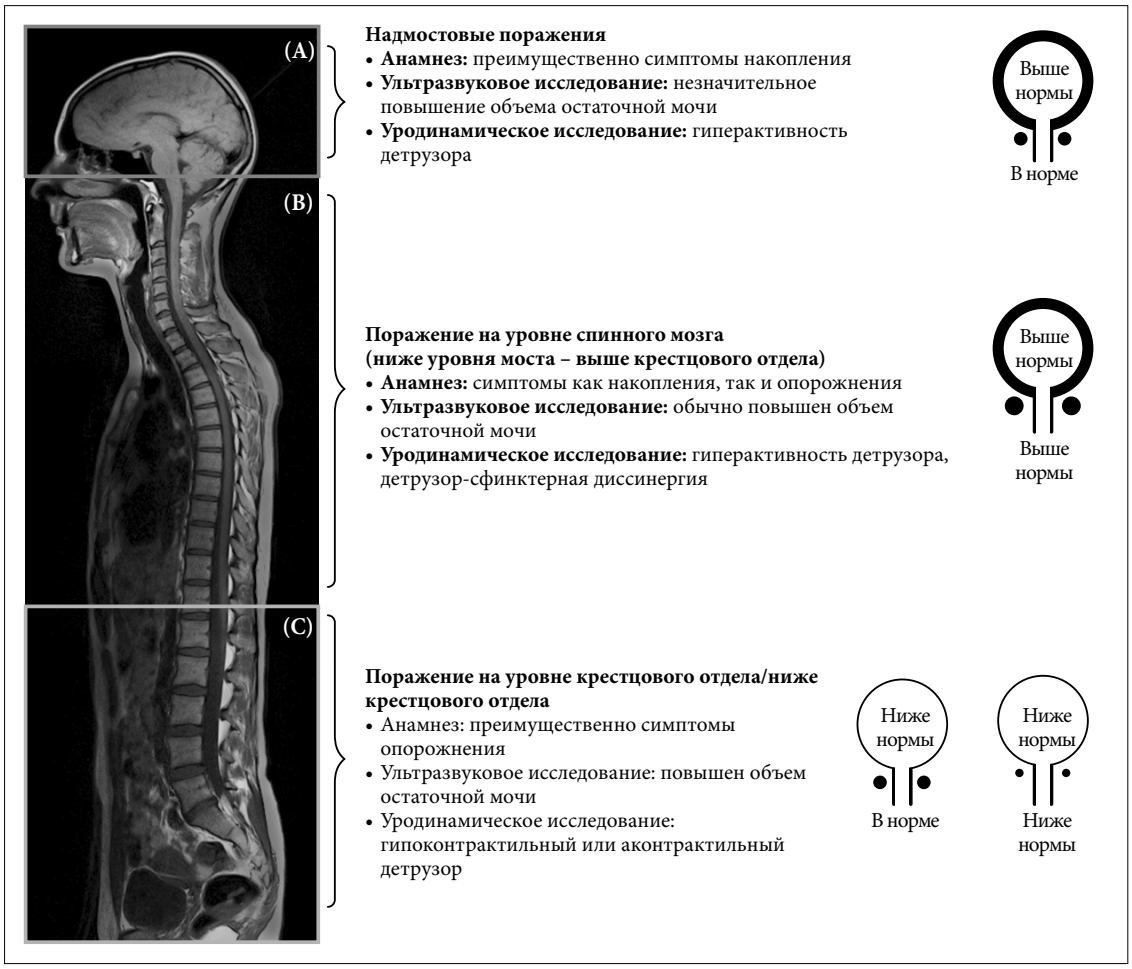
3.3. Диагностика

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 [42]. В некоторых случаях необратимые изменения НМП могут развиться даже при отсутствии патологических неврологических рефлексов [43, 44]. Кроме того, урологические симптомы может быть проявлением неврологического поражения [45, 46]. Своевременно начатое лечение может предотвратить развитие необратимых изменений НМП и ВМП [47]. Для оценки риска повреждения ВМП, почечной недостаточности и рака мочевого пузыря необходимо проводить длительное (пожизненное) наблюдение [48–50].

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 [51].
- Урологический анамнез включает симптомы, связанные с фазой накопления и опорожнения.
- Сбор анамнеза нарушений со стороны толстого кишечника имеет важное значение, поскольку пациенты с НДНМП могут иметь сопутствующие нейрогенные нарушения кишечника [52].
- При нейрогенной дисфункции мочеиспускания может нарушаться сексуальная функция [53].
- 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 [54, 55].
- 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 [56].

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 [57, 58]. Хотя ведение 24-часового дневника мочеиспусканий целесообразно при исследовании женщин с НМ [59, 60], 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 [61]. Тип лечения оказывает влияние на качество жизни, связанное со здоровьем, у пациентов с ПСМ [62] и РС [63], 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 [65].

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 [66]. Опросник Qualiveen валидирован для оценки симптомов мочеиспускания у больных с РС и ПСМ [67, 68]. Кроме того, доступна его сокращенная версия [67, 68], которая переведена на многие языки [69–74]. 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 [75]. Шкала симптомов нейрогенного мочевого пузыря (NBSS) валидирована при НДНМП для определения нарушений мочеиспускания и их последствий [76, 77]. 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)) [78].

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 [79, 80] (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 [81].

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)) [66]. 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 [82].

В литературе нет данных о более высокой информативности какого-либо опросника, поскольку не оценивались критерии качества валидированных опросников [66].

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	×	×	×

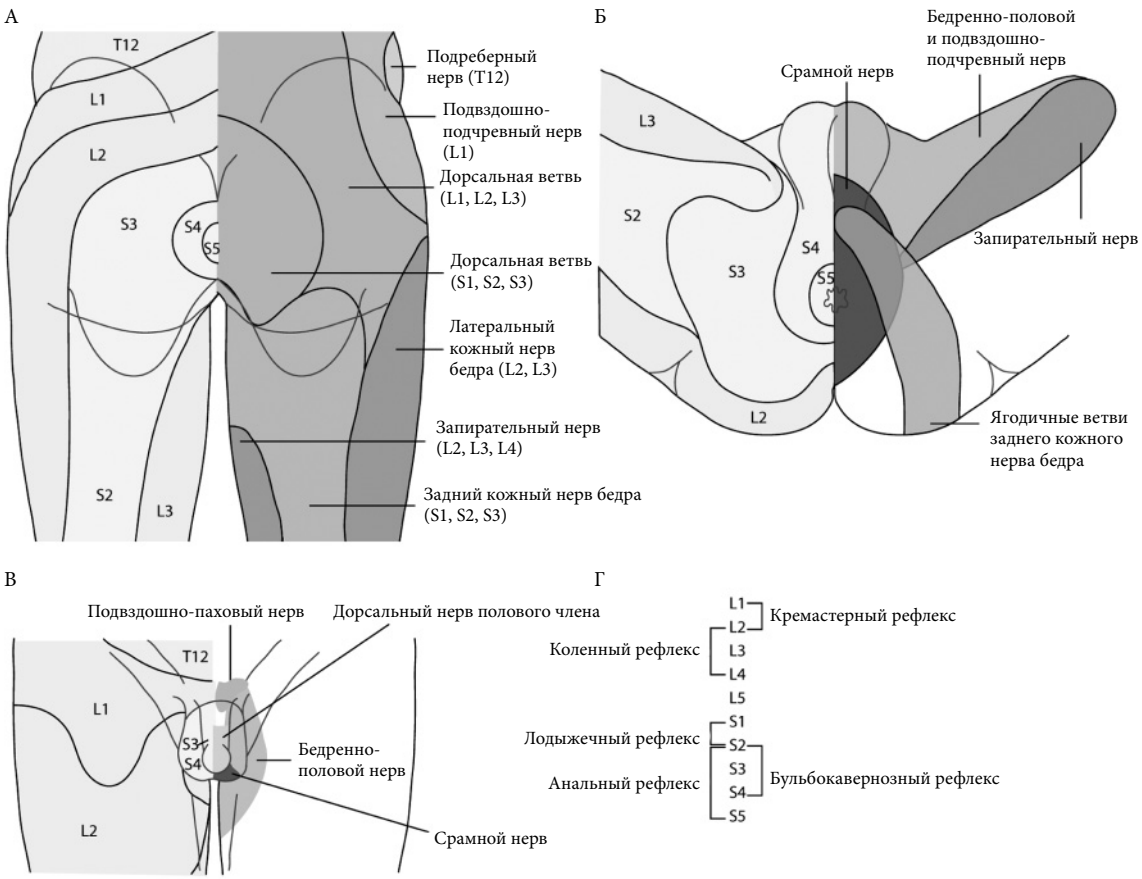
3.3.6. Физикальное обследование

Помимо тщательного сбора анамнеза заболевания рекомендуется уделить внимание физическому и в ряде случаев психологическому состоянию пациента, при этом следует учитывать запланированные исследования [96, 97]. 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, 98]. 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 недержанию мочи [6, 99].

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 [100]. 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 [101] 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 [102] (B), наружных половых органов у мужчин [103] (C) и корешков, обеспечивающих рефлексы нижних отделов спинного мозга (D). Рисунок адаптирован из Panicker и соавт. [6], а части A–C модифицированы из Standring [104], с разрешения Elsevier.

Таблица 6. Нейроурологические аспекты, на которые следует обратить внимание

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 [105].

У пациентов с повышенным риском автономной дизрефлексии рекомендуется периодически измерять артериальное давление на протяжении уродинамического исследования [106, 107]. 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, 108].

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 Н2О являются независимыми факторами риска повреждения ВМП у пациентов с ПСМ [48].

Детрузорное давление в точке утечки (DLPP-исследование) [109] не проводится с целью диагностики. Оно позволяет оценить ряд важных параметров [110–112], но его чувствительность слишком низкая, чтобы установить риск повреждения ВМП или мочевого пузыря [113, 114].

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 [115, 116], нерасслабляющейся уретрой или же нерасслабляющейся шейкой мочевого пузыря [117, 118]. 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 [119].

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 [120].

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 [121].

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 [122, 123].

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 [124, 125]. 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 [126].

Ранее считалось, что положительные результаты теста с бетанехолом [127] (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 [127], 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 [129]:

- 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 [130]. 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 [131].

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 [132, 133]. В литературе не опубликовано данных высокого уровня по оптимальному сохранению функции ВМП [134].

3.4. Лечение

3.4.1. Введение

Приоритетными задачами при лечении пациентов с НДНМП являются [135, 136]:

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 [136].

Почечная недостаточность является основной причиной смертности больных, выживших после травматического ПСМ [137, 138]. 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 [139–141], и это стало золотым правилом в лечении больных с НДНМП [135, 136].

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 [135]. 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 ИМП [142, 143]. 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.

Надавливание на область мочевого пузыря (прием Креде) и мочеиспускание за счет внутрибрюшного напряжения (метод Вальсальвы). 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 [144, 145]. Последний фактор приводит к увеличению инфравезикального сопротивления и неэффективному опорожнению. Высокое давление во время этих маневров опасно для ВМП [146, 147]. Их рекомендуется использовать только после того, как на уродинамическом исследовании будет показано, что внутрипузырное давление остается в безопасном диапазоне [136].

Оба метода ассистируемого опорожнения мочевого пузыря неизбежно приводят к отдаленным осложнениям [145]. Они могут спровоцировать дальнейшее нарушение изначально недостаточной функции мышц тазового дна, тем самым увеличивая выраженность стрессового НМ [147].

Мочеиспускание за счет триггерного рефлекса. Стимуляция крестцового или поясничного дерматома может рефлекторно вызывать сокращение детрузора у больных с НДНМП [147]. Это несет риск высокого давления при мочеиспускании, в связи с чем могут потребоваться методы уменьшения инфравезикального сопротивления [148]. Триггерный рефлекс может вызвать автономную дизрефлексию, особенно у пациентов с ПСМ на высоком уровне (сегмент Т6 и выше) [149]. Все методы ассистируемого опорожнения мочевого пузыря требуют низкого инфравезикального со-

противления, но даже при этом давление детрузора может оставаться высоким. По этой причине пациентам необходим правильный и строгий контроль уродинамики [147, 150, 151].

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 [136]. 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 [136, 152]. Первый механизм ингибируется за счет активации эфферентных нервных волокон, остальные реализуются вследствие активации афферентных нервных волокон [113]. Электрическая стимуляция афферентных волокон срамного нерва вызывает сильное подавление рефлекса мочеиспускания и сокращений детрузора [153]. Данный вид стимуляции может облегчить восстановление баланса между активирующей и ингибирующей импульсацией на спинальном или супраспинальном уровнях [136, 154]. 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 [158] и превосходит по эффективности электростимуляцию в режиме монотерапии [159, 160].

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 [161]. У пациентов с нейрогенной гипоактивностью детрузора внутрипузырная электростимуляция позволяет повысить качество мочеиспускания и снизить объем остаточной мочи [162, 163].

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 [164, 165].

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 катетеризация и холиноблокаторы) [147, 166–168].

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 [136, 169–175].

Антимускариновые препараты применяются в течение многих лет для лечения нейрогенной гиперактивности детрузора [173, 174, 176], 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 [174, 177].

При лечении пациентов с неврологическими заболеваниями для максимального эффекта могут потребоваться более высокие дозы антихолинергических препаратов или их комбинации [170, 171, 178–181]. 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 [182].

Выбор антимускаринового препарата. В литературе описана высокая эффективность и хорошая переносимость оксибутинина [136, 170, 171, 173, 174, 183], троспия хлорида [174, 180, 184], толтеродина гидротартрата [185] и пропиверина [174, 186] при длительном применении [173, 174, 187, 188]. Эффективность дарифенацина [189, 190] и солифенацина [191] при нейрогенной гиперактивности детрузора, которая развилась вторично к ПСМ и РС [174, 189–191], сопоставима с другими антимускариновыми препаратами. Недавно завершилось исследование, в котором оценивали солифенацин при нейрогенной гиперактивности детрузора у пациентов с болезнью Паркинсона [192]. 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 [193, 194].

Побочные эффекты. Антимускариновые препараты с длительным высвобождением вызывают ряд побочных эффектов легкой степени, например сухость во рту [195]. Считается, что различные пути введения позволяют снизить нежелательные явления [196]. Кроме того, у пациентов с нейрогенной дисфункцией показана безопасность имидафенацина, который не вызывает ухудшения когнитивных функций [193].

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 [197, 198]. Кроме того, описано статистически значимое улучшение симптомов ГАМП при использовании более низких доз мирабегрона у больных с заболеваниями ЦНС, без отрицательного влияния на параметры мочеиспускания [199]. Комбинированная терапия мирабегроном и десмопрессином у пациентов с РС дает многообещающие результаты; однако у больных с нейрогенной дисфункцией по-прежнему не накоплено достаточно опыта [200].

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 [201]. У мужчин с РС наблюдается одновременное улучшение симптомов ГАМП при использовании тадалафила для лечения нейрогенной эректильной дисфункции [202].

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 [203]. Потенциальное влияние агонистов каннабиноидных рецепторов на сократимость детрузора при внутрипузырном введении показано только в доклинических исследованиях [204, 205].

Уменьшение инфравезикального сопротивления: альфа-блокаторы (например, тамсулозин и нафтопидил) эффективны в уменьшении инфравезикального сопротивления, объема остаточной мочи и риска автономной дизрефлексии [206–208].

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 [136].

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 [209, 210] является предпочтительным методом лечения НДНМП при невозможности полностью опорожнить мочевой пузырь [136]. Стерильная периодическая катетеризация, предложенная Guttmann и Frankel [209], существенно уменьшает риск ИМП и/или бактериурии [136, 211, 212] по сравнению с чистой периодической катетеризацией, предложенной Lapides и соавт. [210]. 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 ИМП, других осложнений или удовлетворенность лица, проводящего катетеризацию.

Стерильная периодическая катетеризация не является рутинной манипуляцией [136, 212]. Асептическая периодическая катетеризация выступает в качестве альтернативы стерильной [213]. Риск ИМП снижается при использовании гидрофильных катетеров [214].

К факторам, увеличивающим риск контаминации, относятся недостаточное обучение пациента навыкам катетеризации, а также повышенный риск ИМП у пациентов с НДНМП [136, 215–219]. Средняя частота катетеризации составляет 4–6 раз в день [220], а рекомендуемый диаметр катетера – 12–16 Ch. При асептической периодической катетеризации оптимальная частота 5 раз в сутки позволяет снизить риск ИМП [220]. 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 ИМП [136, 221–228]. 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 [229].

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 [196, 230–233]. Согласно результатам недавно проведенного рандомизированного контролируемого исследования, безопасность и переносимость внутрипузырного введения 0,1% раствора оксибутинина гидрохлорида при лечении нейрогенной гиперактивности детрузора сравнимы с таковыми при пероральном приеме [196]. Данный подход позволяет снизить риск нежелательных явлений, поскольку антихолинергические препараты метаболизируются другим путем [230], а основная часть накапливается в стенке мочевого пузыря даже больше, чем при использовании электрофореза [231].

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 [234, 235]. В клинических исследованиях показано, что резинифератоксин обладает ограниченной эффективностью по сравнению с введением ботулинического токсина А в детрузор [234].

Хотя предварительные результаты свидетельствуют об эффективности внутрипузырных ваниллоидов для лечения НДНМП, они имеют неблагоприятный профиль безопасности [236]. 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 [237, 238]. 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 в рандомизированных клинических исследованиях III фазы и метаанализах [239–241]. 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 [242]. Согласно результатам длительного наблюдения, при необходимости возможно повторное введение препарата с сохранением эффекта, даже при низких показателях ответа на первое введение [237, 243–246]. Использование различных форм ботулотоксина повышает эффективность [247]. Самые частые осложнения включают ИМП и увеличение объема остаточной мочи [243, 248]. В ряде случаев требуется периодическая катетеризация. Редкие, но серьезные нежелательные явления включают автономную дизрефлексию и респираторные расстройства. Кроме того, описано развитие генерализованной мышечной слабости [237, 244, 248]. В современных исследованиях изучаются различные формы введения, например ботулотоксин, инкапсулированный в липосомы, с целью снижения побочных эффектов [249].

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). В случае развития НМ необходимо использовать наружные устройства (см. раздел 3.4.3.1).

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 [250–252]. В недавно проведенном обзоре базы данных Кохрана авторы пришли к выводу об отсутствии достаточного количества данных; необходимо провести рандомизированные исследования по оценке эффективности введения боту-

лотоксина с целью определения оптимальной дозы и режима введения [253]. Кроме того, этот метод лечения не зарегистрирован.

Баллонная дилатация. Несмотря на обнадеживающие первые результаты [254], 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 [136, 255, 256].

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 [257].

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 [258]. 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 [258]. Пока такие критерии отсутствуют, для оценки эффективности рекомендуется применять субъективные и объективные параметры и их комбинацию [258]. 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 [258].

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 [136].

Уретральный слинг. Использование различных материалов позволяет получить достаточно хорошие результаты. Уретральный слинг можно устанавливать женщинам, которые способны осуществлять самокатетеризацию [136, 259–262]. В литературе накапливаются данные о приемлемой среднесрочной и отдаленной эффективности и минимальных осложнениях синтетических слингов у неврологических пациентов [263, 264]. 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 [264, 265]. У мужчин можно использовать как аутологичные, так и синтетические слинги [266–270].

Искусственный сфинктер мочевого пузыря. Впервые для лечения пациентов с НДНМП предложен Light и Scott [271]. Метод прошел проверку временем и дает приемлемые отдаленные показатели [272]. Однако частота осложнений и повторной операции выше, чем у пациентов без НДНМП (до 60%), вследствие чего рекомендуется информировать больных об эффективности и осложнениях вмешательства [273, 274]. В серии пациентов с наблюдением до 25 лет только в 7,1% случаев не потребовалось ревизии в течение 20 лет [275]. 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 [276–279]. Для определения роли искусственного сфинктера у женщин с нейрогенным стрессовым НМ необходимо оценить отдаленные хирургические результаты и исходы, описываемые пациентами [280].

Регулируемые слинги – ProACT/ACT®: данное устройство применяется преимущественно при недержании мочи после радикальной простатэктомии. В небольшом ретроспективном исследовании, в которое вошло 16 пациентов с нейрогенным стрессовым недержанием мочи различного генеза (ПСМ, миеломенингоцеле, ишемическая нейропатия, синдром конского хвоста, ламинэктомия), описана более низкая эффективность у неврологических пациентов по сравнению с контрольной группой [281].

Функциональная аугментация сфинктера выполняется путем перемещения тонкой мышцы (m. gracilis) в область шейки мочевого пузыря [282] или в область проксимального отдела уретры [283], с последующим созданием функционально активного аутологичного сфинктера за счет электрической стимуляции [282–284]. 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 [285], а также удлинение уретры по Kropp [286] с модификацией по Salle [287] хорошо описаны для восстановления удержания мочи, при условии выполнения периодической катетеризации и/или аугментации мочевого пузыря [136, 288].

Эндоскопические техники лечения анатомической инфравезикальной обструкции [289]

- 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 недержания мочи [290, 291].

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 [292].

- Уретротомия показана пациентам со стриктурой уретры. Ее можно выполнить холодным ножом или неодимовым: YAG лазером на 12 часах условного циферблата [293, 294]. В случае рецидива стриктуры показана открытая операция.
- Сфинктеротомия эффективна при автономной дизрефлексии, гидронефрозе и рецидиве ИМП 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 [135, 136, 295]. Сфинктеротомия на 12 часах холодным ножом или неодимовым: YAG лазером имеет более низкий риск осложнений [297]. Во многих случаях сфинктеротомию необходимо выполнять повторно [295], данный метод имеет хорошую эффективность и не вызывает тяжелых осложнений [135, 254]. В случае развития вторичного сужения шейки мочевого пузыря проводится комбинированное рассечение шейки [299].

Рассечение шейки мочевого пузыря. Метод показан только в случае вторичных изменений в области шейки мочевого пузыря (фиброз) [135, 300]. Она не рекомендуется при утолщении шейки мочевого пузыря вследствие гипертрофии детрузора [135].

Стенты. При имплантации уретральных стентов выраженность НМ зависит исключительно от закрытия шейки мочевого пузыря [136]. Результаты данного метода сопоставимы с результатами сфинктеротомии, но к преимуществам стентирования относятся малая продолжительность операции и стационарного лечения [301, 302]. Тем не менее стоимость [135] и вероятность осложнений и повторных вмешательств [303, 304] ограничивают широкое применение стентов [305–308].

3.4.3.2. Денервация, деафферентация, сакральная нейромодуляция

Цель стимуляции передних корешков крестцовых нервов (SARS) – сокращения детрузора. Методика изначально была разработана Brindley [309] 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 [310–312]. Хотя показано, что давление детрузора снижается со временем после SARS, изменения остаются клинически незначимыми в течение первых 10 лет [313]. 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 [314].

Сакральная ризотомия, также называемая сакральной деафферентацией, оказывает умеренное влияние на снижение гиперактивности детрузора [315–317], но в настоящее время ее преимущественно используют в дополнение к стимуляции передних корешков крестцовых нервов [310, 318–321]. Кроме того, вместо ризотомии применяют различные комбинированные вмешательства [322–324]. Сакральная нейромодуляция является эффективным и безопасным методом лечения НДНМП [325], но в литературе отсутствуют результаты рандомизированных исследований, и остается непонятным, в каких группах неврологических пациентов она наиболее эффективна [326–329].

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 [330] и широчайшей мышцы спины [331] при лечении больных с НДНМП [332, 333].

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 [135, 136, 334–337].

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 [338, 339]. При длительном наблюдении описано улучшение качества жизни и стабильная функция почек [340]. 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%) [340].

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 [341]. При очень толстой и фиброзированной стенке мочевого пузыря показано замещение мочевого пузыря с целью формирования резервуара с низким давлением [136], вплоть до субтригональной цистэктомии [339]. 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 [340].

3.4.3.5. Деривация мочи

При неэффективности других методов лечения с целью защиты ВМП и улучшения качества жизни больного показана деривация мочи [136].

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) [342–347].

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 [348]. Следует отметить высокую частоту осложнений, поскольку при 85 из 213 послеоперационных осложнений потребовалось повторное вмешательство [348]. 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 [348].

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 [136]. В большинстве случаев для деривации используется сегмент подвздошной кишки [136, 349–352]. После операции у пациентов улучшается функциональное состояние и качество жизни [353].

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 [136]. Больного необходимо подробно проинформировать обо всех особенностях предлагаемых методов [136]. Лишь после этого можно окончательно определяться с конверсией деривации мочи [354].

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) [343]. В литературе отсутствуют научно обоснованные данные по пороговым значениям данных показателей. Согласно опубликованному консенсусу, клинически значимая бактериурия составляет > 102 КОЕ/мл у пациентов, проводящих периодическую катетеризацию, > 104 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 [343].

Патогенез ИМП при НДНМП является многофакторным. Фактором риска фебрильной ИМП является мужской пол [355]. Описан ряд этиологических факторов, включая нарушение

защитных механизмов, промывание и катетеризацию [356]. Плохой контроль уровня гликемии является фактором риска ИМП у женщин с сахарным диабетом 1 типа [357]. 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% [358]. После сфинктеротомии и при использовании уропрезервативов показатели достигают 57% [359]. В группе пациентов с НДНМП не следует проводить рутинный скрининг на бессимптомную бактериурию [360].

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 [214]. 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 [214, 361]. Самым специфическим симптомом является развитие НМ, а мутный цвет и неприятный запах мочи имеют наиболее высокую прогностическую ценность для диагноза ИМП [362].

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 [363, 364]. Поскольку бактериальные штаммы или резистентность у пациентов с НДНМП могут отличаться от общей популяции, необходимо определять антибактериальную чувствительность [365].

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 [366]. ИМП 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 ИМП 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 ИМП [366]. 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 [367]. У пациентов с ИМП, не сопровождающимися фебрильной температурой, целесообразно вначале не назначать антибиотики [368].

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 [369] и удалять камни мочевого пузыря или другие поддерживающие факторы, особенно постоянные катетеры, настолько рано, насколько это возможно [365].

3.5.3.2. Профилактика

Если улучшение функции мочевого пузыря и удаление инородных тел/камней неэффективны, необходимо использовать дополнительные стратегии профилактики ИМП. Согласно результатам метаанализа, применение гидрофильных катетеров позволяет снизить риск ИМП [214]. Промывание мочевого пузыря неэффективно [370].

Описаны различные методы профилактики ИМП у пациентов с НДНМП. В рандомизированном исследовании не подтверждена эффективность экстракта клюквы в снижении риска ИМП [371]. Метенамина гиппурат также неэффективен у пациентов с НДНМП [372]. В литературе не опубликовано убедительных данных по эффективности L-метионина для снижения pH мочи с целью профилактики ИМП [373]. Кроме того, получены слабые доказательства того, что пероральная

иммунотерапия снижает риск бактериурии у пациентов с ПСМ, и нет данных о снижении риска рецидивных ИМП [374]. Длительная антибактериальная терапия низкими дозами не снижает частоту ИМП, но повышает риск развития бактериальной резистентности и поэтому не рекомендуется [366].

Недавно получены положительные результаты новой схемы аппликации антибактериальных веществ, но их необходимо подтвердить в последующих исследованиях [376]. 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 [377], его нельзя рекомендовать в качестве варианта лечения ИМП. Получены предварительные данные о снижении частоты ИМП на фоне гомеопатического лечения [378]. Кроме того, внутрипузырное введение гентамицина позволяет снизить частоту ИМП без повышения риска появления полирезистентных бактерий [379].

На основании критериев доказательной медицины в настоящее время отсутствуют профилактические мероприятия в отношении рецидивной ИМП у пациентов с НДНМП, которые можно было бы рекомендовать без ограничений. При этом следует учитывать индивидуальные стратегии, включая иммуностимуляторы, фитотерапию и традиционную медицину [380]. 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 [381, 382]. Ненейрогенной сексуальной дисфункции у мужчин и бесплодию посвящены отдельные рекомендации ЕАУ [383, 384]. 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) [385]. Консультирование и лечение пациентов проводятся с использованием систематического подхода, включая модель PLISSIT (полномочия, ограниченная информация, специальные предложения и интенсивная терапия) [386], который включает пошаговый алгоритм оказания помощи при нейрогенной сексуальной дисфункции. У пациентов с РС [387] и spina bifida [388] 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 [389].

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) [381, 382]. 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 [390].

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 [391, 392], чаще всего головной боли и гиперемии лица [382]. Кроме того, при тетраплегии или параплегии, вызванных поражением высокорасположенных сегментов спинного мозга и множественной системной атрофией, ингибиторы ФДЭ-5 могут вызывать выраженную гипотензию [391, 392]. 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 [393]. 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 [395].

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 [396–400].

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 [401–407]. 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 [391]. Альтернативным методом является интрауретральное введение алпростадила, но оно менее эффективно [403, 408].

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 [382]. В зависимости от типа протезов примерно в 10% случаев наблюдаются серьезные осложнения, включая инфицирование и эрозию [409–411].

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 [412]. Лечение ЭД описано выше. При ретроградной эякуляции применяются симпатомиметики, которые способствуют сокращению шейки мочевого пузыря, включая имипрамин, эфедрин, псевдоэфедрин и фенилпропаноламин [412]. Использование баллонного катетера для обструкции шейки мочевого пузыря позволяет добиться антеградной эякуляции [413]. При ее отсутствии можно провести забор эякулята из мочи [414].

Массаж предстательной железы является безопасным и простым методом получения эякулята у мужчин с повреждением выше сегмента Т10 [415]. У ряда пациентов для выделения эякулята эффективна вибростимуляция или трансректальная электроэякуляция [412, 416, 417]. Вибростимуляция более эффективна у мужчин с повреждением выше сегмента Т10 [418–420]. При ПСМ, особенно на уровне сегмента Т6 или выше него, во время сексуальной активности или эякуляции может развиваться автономная дизрефлексия [421, 422]; 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 [423].

У мужчин с РС использование болезнь-модифицирующих препаратов во время фазы зачатия не влияет на исходы беременности [424]. Хирургическое лечение, например, микроскопическая аспирация сперматозоидов из придатка (MESA) или аспирация сперматозоидов из яичка (TESE), проводится в случае неэффективности вибростимуляции и электроэякуляции [425, 426]. 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 [427–429].

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 [430];
- качество эякулята у пациентов с ПСМ снижается в раннем периоде и проявляется более низкой жизнеспособностью сперматозоидов (некроспермия), снижением подвижности (астеноспермия) и лейкоспермией [425];

- длительная терапия вальпроатом пациентов с эпилепсией отрицательно влияет на количество и подвижность сперматозоидов [431];
- при вибростимуляции в эякуляте содержится больше подвижных сперматозоидов, чем при электростимуляции [432, 433];
- электроэякуляция с использованием прерывистых токов позволяет получить эякулят с более подвижными сперматозоидами, чем электроэякуляция с использованием непрерывного тока [434];
- замораживание сперматозоидов оказывает слабое влияние на показатели фертильности у мужчин с ПСМ [435].

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 [436–439]. Хотя сексуальная дисфункция очень часто встречается у женщин с РС, врачи часто не диагностируют ее [440, 441].

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 [436, 442–444].

Специальные препараты для лечения сексуальной дисфункции показаны при недостаточной лубрикации. Данные по силденафилу неубедительны и противоречивы [382]. Хотя получены данные высокого качества об эффективности психотерапии в лечении гипоактивного сексуального влечения и оргазмических расстройств у женщин [445], 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 [446–448].

Сакральная нейромодуляция при нарушении функции НМП позволяет улучшить сексуальную функцию, хотя в литературе не опубликовано данных высокого качества [382].

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 [446, 449, 450].

3.6.4. Женская фертильность

В литературе опубликовано недостаточно исследований по фертильности женщин с неврологическими расстройствами. Бесплодие отмечаются 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 [451].

Хотя считается, что репродуктивная способность женщин после ПСМ утрачивается лишь временно и объясняется прекращением менструаций на срок около 6 месяцев после травмы [452], 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 [453].

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 [454–458]. Кроме того, женщинам с неврологическими расстройствами чаще проводят кесарево сечение и у них чаще рождаются дети с низкой массой тела [453, 456–458].

При автономной дисрефлексии во время потуг и родоразрешения рекомендуется эпидуральная анестезия, которая эффективна в большинстве случаев [459, 460].

На сегодняшний день в литературе практически нет данных относительно менопаузы у женщин после ПСМ [461]. Пациентки с РС, которые планируют беременность, должны согласовывать принимаемые препараты с лечащим врачом [462–464]. Для оптимизации репродуктивных показателей матери и течения РС ведение таких женщин проводится на индивидуальной основе [463–465].

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 [134].

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 на регулярной основе; частота зависит от симптомов пациента. Больным группы высокого риска рекомендуется регулярно проводить ультразвуковое исследование для оценки состояния ВМП, примерно 1 раз в 6 месяцев [6, 466]. Физикальное исследование и анализы мочи проводятся ежегодно [6, 466]. У пациентов с РС вы-

сокие показатели шкалы Expanded Disability Status Scale (EDSS) являются фактором риска нарушения функции ВМП [50]. Уродинамическое исследование показано при первичной диагностике и наблюдении. Его необходимо чаще повторять пациентам группы высокого риска [6, 466]. Кроме того, в качестве дополнительного фактора риска повреждения ВМП на УЗИ можно определять толщину стенки мочевого пузыря [467], хотя не достигнуто соглашения по безопасному пороговому значению [468]. В литературе плохо освещено использование реносцинтиграфии с DMSA для наблюдения нейроурологических пациентов [469]. Любые клинически значимые изменения требуют дополнительного обследования [6, 466]. К настоящему времени в литературе отсутствуют данные высокого качества по этому вопросу, и у неврологического больного каждую рекомендацию необходимо оценивать критически [134].

Учитывая повышение частоты выявления инвазивного рака мочевого пузыря, пациентам с нейрогенной дисфункцией требуется длительное наблюдение [470]. 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 [471].

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 [472].

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 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 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, 2019

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. Анализ 8
   - 2.3. Будущие цели 8
3. РЕКОМЕНДАЦИИ 8
   - 3.1. Распространенность, этиология, риск рецидива 8
     - 3.1.1. Введение 8
     - 3.1.2. Минералогический состав камней 9
     - 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 11
   - 3.3. Диагностика 11
     - 3.3.1. Методы визуализации 11
       - 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 12
       - 3.3.1.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по методам визуализации 12
     - 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] 13
     - 3.3.3. Диагностика в отдельных группах и при специфических состояниях 13
       - 3.3.3.1. Методы визуализации при беременности 13
         - 3.3.3.1.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по методам визуализации у беременных женщин 14
       - 3.3.3.2. Дети 14
         - 3.3.3.2.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по методам визуализации у детей 15
   - 3.4. Лечение мочекаменной болезни 15
     - 3.4.1. Почечная колика 15
       - 3.4.1.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению почечной колики 15
     - 3.4.2. Лечение сепсиса и/или анурии при обструкции почки 16
       - 3.4.2.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению сепсиса и анурии 16
     - 3.4.3. Литокинетическая терапия 17
       - 3.4.3.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по ЛКТ 17
     - 3.4.4. Хемолиз 17
       - 3.4.4.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по хемолизу 18
     - 3.4.5. Дистанционная литотрипсия 18

3.4.5.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по ДЛТ 20
3.4.6. Уретероскопия (ретроградная и антеградная) 21
3.4.6.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по ретроградной и антеградной УРС, РИРХ 22
3.4.7. Чрескожная нефролитотрипсия 23
3.4.7.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по эндоурологическим методам удаления камней почки 25
3.4.8. Общие рекомендации и меры предосторожности при удалении камней 25
3.4.8.1. Антибактериальная терапия 25
3.4.8.1.1. Рекомендации и меры предосторожности перед удалением камня 25
3.4.8.2. Антитромботическая терапия и лечение мочекаменной болезни 25
3.4.8.2.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по антитромботической терапии и лечению мочекаменной болезни 27
3.4.8.3. Ожирение 27
3.4.8.4. Состав камня 27
3.4.8.4.1. Рекомендации по составу 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 [190, 292, 293] 28
3.4.9.4. Выбор метода активного удаления камней мочеточника 28
3.4.9.4.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по выбору 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 [298] 30
3.4.10.4. Выбор метода активного удаления камней почки 30
3.4.10.4.1. Камни в почечной лоханке или верхних/средних чашках 30
3.4.10.4.2. Камни в чашках нижнего полюса 30
3.4.10.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению камней почки 31
3.4.11. Открытые и лапароскопические операции 32
3.4.11.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по лапароскопическим и открытым операциям 32
3.4.12. «Каменная дорожка» 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
3.4.13.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению 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
3.4.14.1.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению мочекаменной болезни и связанных с ней осложнений при беременности 34
3.4.14.2. Лечение мочекаменной болезни у пациентов с деривацией мочи 34
3.4.14.2.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению мочекаменной болезни у пациентов с деривацией мочи 34

3.4.14.3. Удаление камней у пациентов с нейрогенным мочевым пузырем 35
3.4.14.3.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению мочекаменной болезни у пациентов с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря 35
3.4.14.4. Лечение камней в трансплантированных почках 35
3.4.14.4.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению мочекаменной болезни у пациентов с трансплантированной почкой 36
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
3.4.15.8. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению мочекаменной болезни у детей 39

4. НАБЛЮДЕНИЕ: МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА И МЕТАФИЛАКТИКА 39

4.1. Общие аспекты исследования нарушений метаболизма 39
4.1.1. Определение группы риска 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. Общие аспекты метафилактики 42
4.2.1. Потребление жидкости 42
4.2.2. Питание 42
4.2.3. Образ жизни 43
4.2.4. Рекомендации по метафилактике 43

4.3. Специфическая оценка метаболизма с учетом состава камней и медикаментозная метафилактика 43
4.3.1. Введение 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
4.4.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по фармакологическому лечению пациентов с изменениями состава мочи (биохимического анализа суточной мочи) 46

4.5. Камни из фосфата кальция 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 [558–560] 48
4.6.2. Гранулематозные болезни [561] 48
4.6.3. Первичная гипероксалурия [539] 48
4.6.3.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению первичной гипероксалурии 48

4.6.4. Кишечная гипероксалурия [509, 562] 48
4.6.4.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению кишечной гипероксалурии 49
4.6.5. Почечный канальцевый ацидоз [563, 564] 49
4.6.5.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению ПКА 50
4.6.6. Нефрокальциноз [490] 50
4.6.6.1. Диагностика 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 [57] 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. Лечение камней мочевого пузыря ранее не входило в рекомендации, однако с 2019 г. рекомендации по камням мочевого пузыря будут составляться этой же группой авторов.

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 2018 г. 1.4.2. Резюме по изменениям

Во всем документе проведен анализ и пересмотр литературы, если это имело значение (см. ниже раздел «Методы»).

В 2019 г. были добавлены и перефразированы резюме по данным литературы и рекомендации во всем документе, включая разделы по пациентам группы высокого риска рецидива, приему антикоагулянтов и МКБ у детей. Обновлены следующие резюме по данным литературы и рекомендации:

3.4.1.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению почечной колики

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

3.4.5.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по ДЛТ

Резюме по данным литературы	УД
Важное значение имеет улучшение акустической связи между головкой литотриптора 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

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

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 ДЛТ, ретроградная или антеградная УРС либо оказались неэффективны, либо имеют низкие шансы на успех	Сильная

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
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

3.4.15.8. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению мочекаменной болезни у детей

Резюме по данным литературы	УД
Показания к ДЛТ, УРС и ЧНЛТ у детей аналогичны показаниям у взрослых	1b

Рекомендации	СР
Детям с одиночным камнем мочеточника размером до 10 мм показана ДЛТ в качестве метода первой линии, если удается вывести камень	Сильная
УРС является приемлемой альтернативой при камнях мочеточника, если ДЛТ неэффективна	Сильная
У детей ДЛТ показана при камнях почки размером < 20 мм (≈ 300 мм^2)	Сильная
У детей ЧНЛТ показана при камнях лоханки или чашечек размером > 20 мм (≈ 300 мм^2)	Сильная
РИРХ является приемлемой альтернативой при камнях почки размером < 20 мм вне зависимости от локализации	Слабая

2. Методы

2.1. Поиск данных

В клинических рекомендациях 2019 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 июля 2017 г. по 1 мая 2018 г. Поиск проводился в базе данных Medline, EMBASE, OVID и библиотеке Кохрана. Всего были найдены 543 публикации, которые оценивали по клинической значимости. Поисковая стратегия опубликована по адресу: http://uroweb.org/guideline/urolithiasis/?type=appendices-publications.

На основании списка литературы отдельных статей, найденных при поиске и отобранных рабочей группой, в раздел по мочекаменной болезни у детей включены дополнительные статьи. В следующем году поисковая стратегия будет изменена, чтобы обеспечить включение аналогичных публикаций.

Всего в настоящее издание рекомендаций добавлена информация из 25 новых публикаций.

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

Для пересмотра клинических рекомендаций по МКБ 2020 г. рабочая группа планирует выполнить обширный литературный поиск по разделам рекомендаций с низким уровнем доказательности. Возможные примеры включают литокинетическую терапию (ЛКТ) у детей и (робот-ассистированные) лапароскопические вмешательства при мочекаменной болезни. Дополнительные цели будут определены рабочей группой в течение 2019 г.

3. Рекомендации

3.1. Распространенность, этиология, риск рецидива

3.1.1. Введение

Распространенность МКБ зависит от географических, климатических, этнических, диетических и генетических 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
Саркоидоз
Повреждение спинного мозга, нейрогенный мочевой пузырь
Генетические причины МКБ
Цистинурия (типы А, В, АВ)
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]. Стратификация камней по этиологии, составу и риску рецидива представлена в разделе 3.1.

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

Выбор методов исследования зависит от клинической ситуации и отличается при подозрении на камни мочеточника и камни почки.

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 [28].

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-мочеточниковом 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].

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 [55].

При планировании удаления камня необходимо оценивать анатомию чашечно-лоханочной системы и выполнять контрастное исследование [56].

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 [57–59].

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.

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%). Высокая точность сопровождается наименьшими показателями 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 наполненный 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, 91]. При использовании спиральной КТ без контраста у детей не удается диагностировать только 5% камней [84, 91, 92]. 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 [93].

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 [94–96] и превосходят по обезболивающему эффекту опиаты [97]. Добавление спазмолитиков к НПВС не улучшает контроль над болью, а по другим типам препаратов, не относящимся к опиатам и НПВС, в литературе представлены ограниченные данные [98]. 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 [96, 101] (см. ниже). Если все же назначается опиат, рекомендуется не использовать петидин.

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 [102, 103]. Хотя диклофенак может влиять на функцию почек у пациентов с почечной недостаточностью, он не оказывает отрицательного влияния при нормальных показателях азотистого обмена [104].

В систематическом обзоре и метаанализе, проведенном Hollingsworth и соавт. [105], 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 [106].

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 стентированием в качестве первичного лечения инфицированного гидронефроза. Кроме того, отсутствуют достоверные данные о более высокой частоте осложнений после стентирования мочеточника, чем после ЧН [107, 108].

Только в одном рандомизированном исследовании [109] оценивали декомпрессию ВМП при обструктивном пиелонефрите. По осложнениям ЧН получено много убедительных данных, но осложнения стентирования описаны не так хорошо [107]. 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 [110].

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 [111].

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 [112–115]. При использовании α-блокаторов побочные эффекты включают ретроградную эякуляцию и артериальную гипотензию [103].

В метаанализе показано, что 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 [103, 116, 117]. На основании исследований с небольшим числом пациентов [115, 117–119] 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 [120]. В метаанализе показан классовый эффект α-блокаторов [119, 121]. 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 [122–124]. 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 [105]. 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 тамсулозином при камнях мочеточника [117].

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 [125].

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 [126–128].

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. [129] проанализировали принципы и представили рекомендации по клиническому применению, которые дополнены Becker и соавт. в 2007 г. [130]. Для оценки динамики хемолиза рентгеннегативных камней используют УЗИ, однако в некоторых случаях требуется повторить КТ без контраста [129, 130].

В случае обструкции мочевыводящих путей камнем из мочевой кислоты показан пероральный хемолиз в сочетании с дренированием мочевыводящих путей [131]. По данным рандомизированных исследований, комбинация подщелачивания и приема тамсулозина позволяет получить максимальную частоту удаления камней дистального отдела мочеточника размером > 5 мм [131].

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 литотрипсии (ДЛТ) 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 ДЛТ (использование передового опыта, см. ниже).

Каждый из этих факторов оказывает влияние на частоту повторных сеансов лечения и эффективность ДЛТ.

Передовой опыт ДЛТ
Стентирование
Выполнение внутреннего стентирования во всех случаях перед ДЛТ не приводит к повышению частоты полного удаления камней и не снижает количество дополнительных вмешательств. Тем не менее стентирование снижает частоту образования «каменной дорожки» [132–135].

Кардиостимулятор
Пациентам с кардиостимулятором можно выполнять ДЛТ 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 [136].

Частота ударной волны
При снижении частоты ударной волны со 120 до 60–90 ударных волн в минуту достигается более высокая частота полного удаления камня [137–142]. Кроме того, с повышением частоты ударной волны усиливается повреждение ткани [143–148].

Количество импульсов ударной волны, мощность и повторные сеансы ДЛТ
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 [149].

Использование низкой мощности в начале ДЛТ и постепенное повышение мощности может вызвать вазоконстрикцию во время проведения ДЛТ [145] и тем самым предотвратить повреждение почки [150–152]. Согласно результатам исследований на животных [144] и нескольких проспективных рандомизированных исследований [154], 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 [155].

В литературе нет убедительных данных насчет продолжительности интервалов между повторными сеансами ДЛТ. 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 [156]. Чаще всего для улучшения акустической связи используют гель для УЗИ [157].

Контроль проведения процедуры
Результаты лечения зависят от врача, выполняющего процедуру; более эффективные результаты достигаются урологами с наибольшим опытом. Эффективность ДЛТ можно повысить при использовании методов визуализации для контроля во время процедуры [158].

Обезболивание
Во время процедуры необходимо обеспечить адекватное обезболивание, чтобы ограничить движение пациента и дыхательную экскурсию [159–162].

Антибактериальная профилактика
Перед ДЛТ не рекомендуется стандартная профилактика. Ее следует назначать пациентам с недавно установленным стентом и с высокой вероятностью инфицирования (например, постоянный катетер, нефростома, инфекционные камни) [64, 163, 164].

ЛКТ после ДЛТ
Несмотря на противоречивые результаты, в большинстве рандомизированных исследований и ряде метаанализов показано, что ЛКТ после ДЛТ при камнях в мочеточнике или почках позволяет ускорить отхождение и увеличить частоту полного удаления камней, а также снизить необходимость дополнительного обезболивания [165–172].

Осложнения ДЛТ
По сравнению с ЧНЛТ и УРС ДЛТ имеет более низкую частоту осложнений [173, 174] (табл. 3.5).

Таблица 3.5. Осложнения ДЛТ [175–189]

Осложнения			Частота, %	Литература
Связанные с фрагментами камней	«Каменная дорожка»		4–7	[187–189]
	Рост резидуальных фрагментов		21–59	[176, 177]
	Почечная колика		2–4	[178]
Инфекционные	Бактериурия при неинфекционных камнях		7,7–23	[176, 179]
	Сепсис		1–2,7	[176, 179]
Повреждение тканей	Почки	Гематома с клиническими проявлениями	<1	[180]
		Гематома бессимптомная	4–19	[180]
	Сердечно-сосудистая система	Аритмия	11–59	[176, 181]
		Серьезные кардиальные осложнения	Описания отдельных клинических случаев	[176, 181]
	ЖКТ	Перфорация кишечника	Описания отдельных клинических случаев	[182–184]
			Описания отдельных клинических случаев	[175, 184–186]

Остается неясной связь ДЛТ с артериальной гипертензией и сахарным диабетом. Опубликованные данные противоречивы, но в литературе отсутствуют данные о том, что ДЛТ вызывает отдаленные нежелательные явления [190–195].

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 [190]. Технические усовершенствования, а также появление цифровых эндоскопов способствует более частому применению гибких уретерореноскопов в мочеточнике [196].

В отдельных случаях, например, при крупных (> 15 мм) вколоченных камнях проксимального отдела мочеточника и наличии гидронефроза [197–199], а также если невозможен ретроградный доступ в мочеточник [200–204], 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 недавно проведенном 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% [196, 205, 206]. Цифровые эндоскопы позволяют сократить время операции благодаря высокому качеству изображения [205].

Камни, которые нельзя удалить целиком, необходимо фрагментировать. В случаях, когда трудно проводить дробление камня нижней чашки, его можно переместить в более доступную чашку [207].

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 [208].

В случае крупных вколоченных камней в проксимальном отделе мочеточника возможно выполнение антеградной УРС [197–200].

Безопасность

В операционной должна быть рентгеноскопическая аппаратура. Настоятельно рекомендуется устанавливать страховую струну-проводник, хотя, по результатам ряда исследований, УРС можно выполнять и без нее [209–211]. 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 [212]. 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) [213, 214].

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 [215, 216].

Установка кожуха может привести к повреждению мочеточника, хотя риск ниже при предварительном стентировании [217]. В литературе нет данных по отдаленным осложнениям [217, 218]. Хотя в более крупных когортных исследованиях не показано различий в частоте полного удаления камня и повреждении мочеточника, установка кожуха снижает риск послеоперационных воспалительных осложнений [219]. 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 [220].

Камни можно извлекать с помощью эндоскопических щипцов или корзинок. При гибкой УРС можно применять только корзинки из нитинола [221].

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 [222, 223]. Пневматические и ультразвуковые литотриптеры имеют высокую эффективность при ригидной УРС [224, 225].

Однако частой проблемой остается миграция камня в почку, для профилактики которой можно установить специальные инструменты проксимальнее камня [226]. ЛКТ после литотрипсии гольмиевым лазером (Ho: YAG) повышает частоту полного удаления камня и уменьшает риск почечной колики [227].

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 [228, 229].

В рандомизированных проспективных исследованиях показано, что обязательное стентирование после неосложненной УРС (с полным удалением камней) не требуется; стентирование повышает травматичность вмешательства [230–233]. Вместо стента можно устанавливать мочеточниковый катетер на небольшое время (один день), с аналогичными результатами [234].

Стент следует устанавливать пациентам с повышенным риском развития осложнений (травме мочеточника, резидуальных фрагментах, кровотечении, перфорации, ИМП 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 [235, 236].

ЛКТ после УРС

ЛКТ после литотрипсии гольмиевым лазером (Ho: YAG) повышает частоту полного удаления камня и уменьшает риск почечной колики [227].

Осложнения УРС

Общая частота осложнений после УРС составляет 9–25% [109, 237, 238]. 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 [239].

Противопоказания

Пациентов, получающих антикоагулянтную терапию, необходимо тщательно наблюдать как перед операцией, так и после нее. Перед ЧНЛТ следует отменить антикоагулянты [240].

К другим важным противопоказаниям относятся:

- нелеченая ИМП;
- 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 [241]. 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) [242].

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 [243–245]. С другой стороны, в положении на спине можно одновременно осуществить ретроградный доступ к чашечно-лоханочной системе, используя гибкий уретероскоп [246].

Пункция
Хотя интраоперационно чаще всего применяется флюороскопия, (дополнительное) использование УЗИ снижает лучевую нагрузку [242, 247].

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 [247–251].

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.

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) [239]. Показатели полного удаления камня для мини- и стандартной ЧНЛТ оказались сопоставимы. МиниЧНЛТ связана с более низкой кровопотерей, но при этом занимает 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 [252–254]. Бездренажная ЧНЛТ (tubeless) выполняется без установки нефростомы. Если не устанавливается ни нефростома, ни мочеточниковый стент, такую операцию называют полностью бездренажной (totally tubeless) [255]. Выполнение полностью бездренажной ЧНЛТ в несложных случаях позволяет сократить время пребывания больного в стационаре и не имеет недостатков [256–258].

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% [259].

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 [260, 261]. Давление ирригационной жидкости во время операции менее 30 мм рт. ст. и адекватное послеоперационное дренирование мочевыводящих путей служат важными факторами профилактики послеоперационного сепсиса. 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 ИМП. 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 [263].

Периоперативная антибактериальная профилактика

В литературе отсутствуют убедительные данные по риску инфекции после УРС или ЧНЛТ [264]. 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 [265]. Для профилактики достаточно одной дозы препарата [266].

3.4.8.1.1. Рекомендации и меры предосторожности перед удалением камня

Рекомендации	**СР**
Перед планированием лечения необходимо выполнить посев или микроскопическое исследование мочи	Сильная
Перед удалением камня необходимо исключить или устранить ИМП	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 [267–271]. При неконтролируемой коагулопатии следующие методы связаны с более высоким риском кровотечения или перинефральной гематомы (для вмешательства высокого риска):

- ДЛТ (отношение риска гематомы до 4,2 на фоне антикоагулянтов/антитромботических препаратов) [272]);
- ЧНЛТ;
- ЧН;
- лапароскопические операции;
- открытые операции [267, 273, 274].

После коррекции коагулопатии ДЛТ представляется эффективным и безопасным методом [275–279]. В случае неконтролируемого геморрагического диатеза или продолжения антитромботической терапии УРС, в отличие от ДЛТ и ЧНЛТ, является альтернативным подходом, поскольку имеет более низкую травматичность [280–282]. Несмотря на отмену антиагрегантов, по стандартизированному протоколу после ЧНЛТ описана стойкая гематурия по нефростоме [283]. В литературе представлены только данные о превосходстве гибкой УРС при лечении камней проксимального отдела мочеточника [284, 285].

Таблица 3.6. Стратификация по риску кровотечения [269–271, 286]

Операции с низким риском кровотечения	Цистоскопия Гибкая цистоскопия Катетеризация мочеточника Удаление стента мочеточника УРС
Операции с высоким риском кровотечения	ДЛТ ЧН ЧНЛТ

Таблица 3.7. Коррекция антитромботической терапии при удалении камней [269–271]
(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 ДЛТ [287].

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, 288]. При крупном размере камней и неэффективности ДЛТ 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 ДЛТ

ДЛТ имеет ряд противопоказаний, таких как:

- беременность, из-за возможного влияния ударной волны на плод [289];
- геморрагический диатез, который следует компенсировать не менее чем за 24 часа до и 48 часов после процедуры [290];
- нелеченая ИМП;
- серьезные деформации опорно-двигательного аппарата и тяжелая степень ожирения, которые не позволяют точно навести ударную волну на камень;
- аневризма артерии, расположенная вблизи от камня [291];
- анатомическая обструкция мочевыводящих путей дистальнее камня.

Противопоказания к УРС

Кроме общих противопоказаний, например относящихся к общей анестезии или нелеченой ИМП, 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 [282]. К другим важным противопоказаниям относятся:

- нелеченая ИМП;
- 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 [292]. Установлено, что 95% камней размером до 4 мм выходят самостоятельно в течение 40 дней [190].

На основании анализа доступных данных нельзя установить точный порог размера камня, при котором он может отойти самостоятельно; < 10 мм считается оптимальным показателем [190]. 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.

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 [190, 292, 293]

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 ДЛТ 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 [294]. Показано, что УРС безопасна у пациентов с ожирением (ИМТ > 30 кг/м2) со сравнимой эффективностью и частотой осложнений. При этом у пациентов с морбидным ожирением (ИМТ > 35 кг/м2) частота осложнений в два раза выше [295].

Рабочая группа по мочекаменной болезни провела систематический обзор для оценки преимуществ и недостатков УРС по сравнению с ДЛТ [296]. По сравнению с ДЛТ 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, ДЛТ обладает низкой травматичностью. В тех исследованиях, в которых оценивали осложнения по шкале Clavien–Dindo, их частота была ниже после ДЛТ.

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) [282].

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 ДЛТ 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 ДЛТ	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 ДЛТ	Сильная
При морбидном ожирении УРС является первой линией лечения камней мочеточника (и почки)	Сильная

** См. данные стратификации [190].*

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 [297].

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 [298]

- рост камня;
- камни у пациентов с высоким риском камнеобразования;
- обструкция, вызванная камнями;
- инфекция;
- симптоматические камни (боль, гематурия);
- 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% [298–300]. В ходе проспективного рандомизированного исследования с наблюдением > 2 лет не обнаружено различий между ДЛТ и наблюдением при бессимптомных камнях чашек < 15 мм по частоте полного удаления камней, симптомам, необходимости дополнительного лечения, качеству жизни, функции почек и показателям госпитализации [301]. Хотя некоторые авторы рекомендуют профилактическое лечение таких камней для профилактики почечной колики, гематурии, инфекции и роста камня, в литературе представлены противоречивые данные [300, 302, 303]. При периоде наблюдения почти 5 лет после ДЛТ в двух исследованиях показано, что до 25% больных с небольшими резидуальными фрагментами требуется лечение [177, 304]. 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 [298, 305, 306].

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 ДЛТ, ЧНЛТ или РИРХ. Хотя эффективность ЧНЛТ практически не зависит от размера камней, при ДЛТ и УРС она обратно пропорциональна размеру камней [307–310]. ДЛТ дает высокие показатели полного удаления камней при размере < 20 мм, кроме локализации в нижней чашке [309, 311, 312]. 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 ДЛТ в таких случаях зачастую требует многократных сеансов и сопряжена с риском обструкции мочеточника (колика, «каменная дорожка»), что требует дополнительных вмешательств (рис. 3.4.2) [173]. В настоящее время не рекомендуется проводить РИРХ в качестве терапии первой линии при камнях размером > 20 мм в неосложненных случаях, поскольку потребуется многоэтапное лечение [313–315]. 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 ДЛТ 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 ДЛТ составляет 25–95%. В связи с этим высказываются мнения о предпочтительном применении эндоскопических операций при такой локализации камней, даже при размере до 1 см [173, 307, 308, 310, 311, 315–323]. Факторы, снижающие эффективность ДЛТ [318, 324–328]:

- 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. Эффективность дополнительных методов, таких как инверсия, вибрация, гидратация, остается спорной [329].

При наличии прогностических факторов неэффективности ДЛТ, возможно, целесообразно проводить ЧНЛТ и РИРХ даже при камнях меньшего размера [316]. РИРХ имеет сопостави-

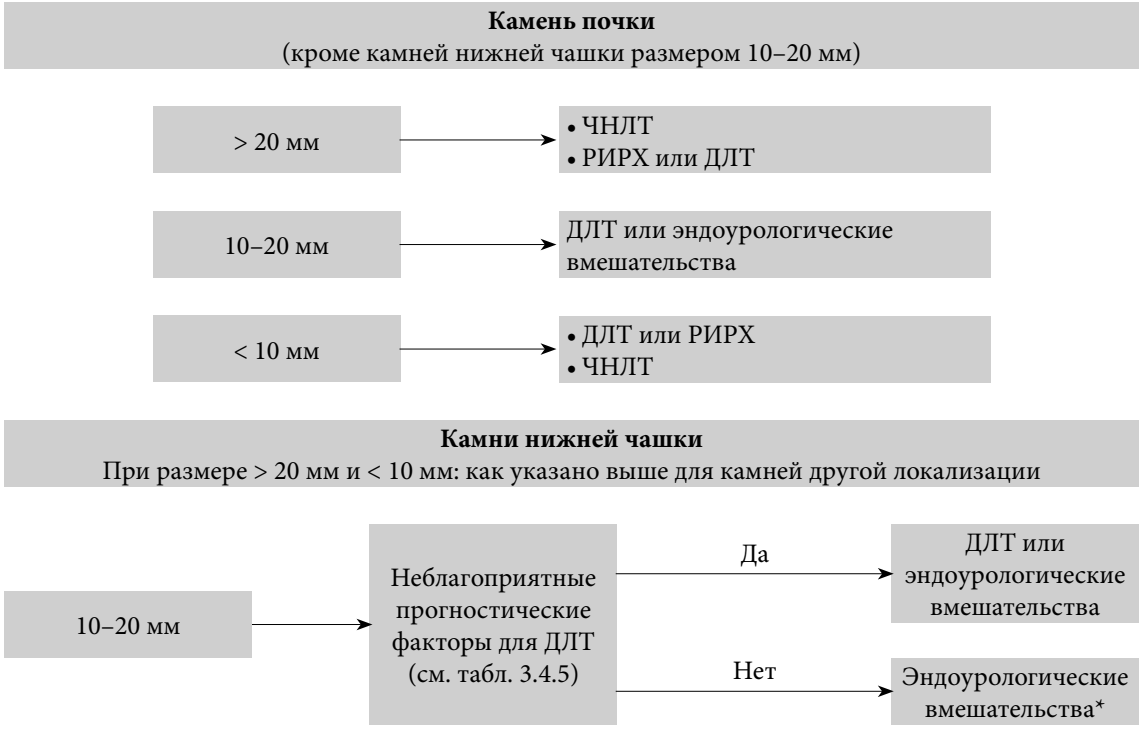
мую эффективность с ДЛТ [173, 308, 311, 330]. В недавно опубликованных исследованиях показано превосходство РИРХ над ДЛТ по частоте полного удаления камней, хотя метод более инвазивный. В зависимости от опыта хирурга РИРХ позволяет удалять камни размером до 3 см [206, 331–333]. В таких случаях часто 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 определении тактики лечения необходимо оценивать сопутствующие заболевания и предпочтения пациента	Слабая
Предлагайте ДЛТ и эндоурологические вмешательства (ЧНЛТ, РИРХ) в качестве методов лечения при камнях размером < 2 см, расположенных в почечной лоханке и верхних или средних чашках	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 ДЛТ. 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 превышает 1 см, поскольку эффективность ДЛТ 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 ДЛТ и эндоурологических операций (УРС и ЧНЛТ) привело к значительному уменьшению показаний для открытых или лапароскопических операций [334–339]. 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 [340–346].

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 ДЛТ [347, 348]. Эти более инвазивные операции более эффективны и реже требуют повторного вмешательства [197–199, 349]. В недавно проведенном систематическом обзоре не выявлено различий по частоте осложнений после лапароскопической уретеролитотомии в зависимости от стентирования мочеточника [349]. 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 ДЛТ, 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 [350]. «Каменная дорожка» отмечается в 4–7% случаев ДЛТ [187], а основным прогностическим фактором ее образования служит размер камней [351].

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 ДЛТ в отношении риска образования «каменной дорожки», хотя оно не влияет на частоту полного удаления камня или дополнительных вмешательств [133].

Если «каменная дорожка» не вызывает симптомов, начинать лечение следует консервативными методами. ЛКТ значительно улучшает отхождение камней и уменьшает необходимость в эндоскопической операции [352, 353]. При ИМП или фебрильной температуре, вызванной «каменной дорожкой», необходимо дренировать верхние мочевыводящие пути, предпочтительно установкой нефростомы [136, 139].

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» [352]	1b
УРС эффективна в лечении «каменной дорожки» [354]	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 ДЛТ или УРС	Слабая

3.4.13. Лечение пациентов с резидуальными камнями

После ДЛТ, УРС или ЧНЛТ могут сохраняться резидуальные фрагменты, которые требуют дополнительного вмешательства [304, 355, 356]. 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 [357–359]. 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 [360, 361]. Тем не менее более чем у половины пациентов с резидуальными фрагментами на КТ не развивается явлений, связанных с камнями [362].

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 [363]. 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 [177, 364, 365]. По данным литературы, фрагменты размером > 2 мм обладают склонностью к росту, хотя это не повышает частоту повторных операций в течение 1 года [355].

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 ДЛТ, УРС или ЧНЛТ более целесообразно проводить визуализацию в поздние сроки, чем непосредственно после вмешательства	3

Рекомендации	**СР**
Методы визуализации позволяют выявить резидуальные фрагменты после ДЛТ, 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 [366, 367].

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 [368].

В таких случаях УРС становится эффективной альтернативой [359, 369]. По сравнению со стентированием до родов уретероскопия избавляет от необходимости смены стента, уменьшает выраженность симптомов опорожнения и повышает удовлетворенность пациентов [370].

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 [371]. Беременность является абсолютным противопоказанием к ДЛТ.

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 [372–374]. В таких случаях причиной образования камней могут быть метаболические факторы (гиперкальциурия, гипероксалурия и гипоцитратурия), инфицирование уреазопродуцирующими микроорганизмами, инородные тела, секреция слизи и уростаз [375] (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% [376].

Лечение

Для удаления небольших камней ВМП успешно применяется ДЛТ [204, 377]. В большинстве случаев для полного удаления камня требуется эндоурологическое лечение [201]. У пациентов с длинным и извилистым кондуитом или при отсутствии визуализации устьев мочеточника ретроградный доступ бывает затруднительным или невозможным.

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 ДЛТ	Сильная

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 [378].

Перед планированием любой чрескожной операции необходимо выполнить КТ, чтобы определить, не располагается ли на пути предполагаемого доступа кишечник, что может сделать операцию небезопасной [379]. Если кишечник располагается на пути предполагаемого доступа, целесообразно выполнение открытой операции.

Профилактика

Эти пациенты относятся к группе высокого риска рецидива камнеобразования [376]. 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 ИМП, водная нагрузка и регулярное промывание континентного резервуара [380].

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 [382, 383].

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 [384]. 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 [385]. Ирригационные протоколы позволяют значительно снизить риск образования камней после аугментационной цистопластики у обездвиженных пациентов с сенсорными нарушениями [380].

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 [386].

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) [387].

У пациентов с аллотрансплантатом почки частота МКБ составляет 1% [388].

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 [389–391]. Тактика напрямую зависит от дополнительных факторов, вклю-

чая 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 [391–393]. Ретроградный доступ при трансплантированной почке, как правило, затруднен в связи с передним расположением пузырно-мочеточникового анастомоза и извитым мочеточником [394–396].

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 ДЛТ, 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	• ДЛТ, ЧНЛТ [397] (при возможности) или РИРХ [397, 398] • Также возможно проведение ретроперитонескопической операции [399–402] • 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 [403] • Отхождение фрагментов после ДЛТ может быть неудовлетворительным • Гибкая УРС дает приемлемые показатели полного удаления камня
Камни при тазовой дистопии почки	• ДЛТ, 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 [404–407] • Допустимым вариантом является открытая пластика ЛМС (пиелопластика) с одновременным удалением камня [408]

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 [409], исследований, выполненных в различных странах [410–412], и крупных баз данных [413, 414], свидетельствуют об увеличении встречаемости и распространенности МКБ у детей за последние несколько десятилетий. Хотя у мальчиков камни чаще всего образуются до 10 лет [415], наибольшее повышение встречаемости МКБ наблюдается у девочек-подростков [410, 411, 416].

У детей образуются камни аналогичного состава, как и у взрослых, с преобладанием оксалатных камней [417]. По сравнению с историческими данными метаболические нарушения, обус-

ловливающие образование камней, в настоящее время выявляются у детей реже [418–420]. Основные изменения включают гипоцитратурию, низкий объем мочи и гиперкальциурию [82, 418–420]. Возраст может влиять на преобладающие нарушения: гиперкальциурия является самым частым изменением у детей младше 10 лет, а гипоцитратурия – у детей старше 10 лет [420]. Генетические или системные заболевания (цистинурия или нефрокальциноз) являются редкой причиной МКБ у детей и составляют менее 17% случаев [418, 421]. Роль диеты у детей остается неясной, хотя имеются данные о том, что дети употребляют меньше жидкости и больше соли, чем рекомендуется [422–424].

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

[425]. Симптомы зависят от возраста, и у грудных детей в 40% случаев отмечается плач, раздражительность и рвота [426], а у детей старшего возраста чаще встречается боль в боку, микро- или макрогематурия и рецидивирующие ИМП [427, 428].

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 [429, 430] или резидуальным фрагментам после ДЛТ, РИРХ или ЧНЛТ [431]. 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 [429]. Хирургическое лечение может быть показано при камнях любого размера и любой локализации [429–431].

3.4.15.3. Литокинетическая терапия

В литературе представлено небольшое число исследований по ЛКТ в качестве нерецептурной терапии, в которых получены противоречивые данные. В недавно проведенном 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 (ОР = 2,7, p = 0,001) без статистически значимого повышения нежелательных явлений, связанных с лечением (ОР = 2,01, p = 0,17) [432]. В обновленном систематическом обзоре 6 плацебоконтролируемых исследований показано, что α-блокаторы повышают частоту отхождения камней дистального отдела мочеточника (ОР 1,34, 95% ДИ 1,16–1,54; низкое качество данных) [433]. 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 [433].

3.4.15.4. Дистанционная литотрипсия

ДЛТ по-прежнему является методом лечения первой линии при большинстве камней мочеточника у детей. ДЛТ 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 [434].

По данным исследований по ДЛТ у детей, общая эффективность составляет 70–90%, частота повторного лечения – 4–50%, а необходимость дополнительных вмешательств – 4–12,5% [435–439]. В метаанализе 14 исследований (n = 1842) по ДЛТ 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 [434]. Передовой опыт по ДЛТ представлена в разделе 3.4.5. В недавно проведенном метаанализе, посвященном сравнению низкой и высокой частоты при камнях почки, выявлено очень низкое качество данных по влиянию ДЛТ на эффективность, серьезные нежелательные явления или осложнения, а также повторные вмешательства по поводу резидуальных фрагментов [433]. ДЛТ хорошо переносится у детей, а частота осложнений в современных исследованиях достигает 15%, в основном они представлены обструкцией мочеточника «каменной дорожкой» [440]. 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 ДЛТ с использованием внутривенной седации, пациент-контролируемой анальгезии или без медикаментозной поддержки [441].

На основании результатов недавно проведенного метаанализа, в котором сравнивали ДЛТ и литолитическую терапию при камнях почки, и ДЛТ с контактной лазерной или пневматической литотрипсией при камнях почки или дистального отдела мочеточника, нельзя сделать убедительных выводов по эффективности ДЛТ, серьезным нежелательным явлениям или осложнениям и вторичным вмешательствам по поводу резидуальных камней [433].

ДЛТ 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 ДЛТ ниже риск серьезных нежелательных явлений (ОР 0,13, 95% ДИ 0,02–0,98; низкое качество данных) [442].

3.4.15.5. Эндоурологические операции

Ригидная/полуригидная УРС

В последние годы растет популярность УРС у детей с камнями мочеточника [443]. Эффективность УРС составляет 81–98% [444–446], частота повторного вмешательства – 6,3–10% [444, 447], а осложнений – 1,9–23% [444–446, 448]. Как и взрослым, рутинное стентирование перед УРС не показано. Тем не менее оно облегчает проведение УРС, повышает эффективность и снижает частоту осложнений [449]. Стентирование после УРС является сильным прогностическим фактором повторного лечения, требующего анестезии [450].

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% [451–456]. Молодой возраст, цистиновые камни [457], крупный размер [456] и отсутствие стента до операции являются неблагоприятными факторами для РИРХ [449].

Несмотря на отсутствие данных высокого уровня доказательности, которые позволили бы дать сильные рекомендации [433], РИРХ выглядит эффективным методом при камнях нижнего полюса и наличии неблагоприятных факторов для ДЛТ [446, 453, 458].

При крупных и сложных камнях РИРХ уступает по эффективности ЧНЛТ (71 и 95%), но дает преимущество по лучевому воздействию, частоте осложнений и длительности госпитализации [459].

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 [460, 461]. Данные результаты подтверждены в недавно опубликованном метаанализе [462].

ЧНЛТ

Показания для ЧНЛТ у детей аналогичны показаниям у взрослых и включают камни размером > 2 см или меньшего размера при неэффективности ДЛТ или РИРХ. Эффективность одноэтапной ЧНЛТ у детей составляет 71,4–95% [459–461, 463–465] при общей частоте осложнений 20% [466]. Степень гидронефроза, количество доступов, время операции [467] и размер доступа [465, 468–470] связаны с повышением объема кровопотери. Чем старше пациент [469] и больше размер камня [465], 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 [471, 472].

В литературе сохраняются опасения по поводу возможного нежелательного влияния ЧНЛТ на почечную паренхиму у детей. Однако очаговое повреждение описано только в 5% случаев [473]. 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 [463].

3.4.15.6. Открытые или лапароскопические/робот-ассистированные операции

С развитием ДЛТ, 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 [474]. 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 [475], или «вколоченных» камнях мочеточника размером ≥ 1,5 см или камнях, при которых неэффективны ДЛТ или УРС [476]. В литературе опубликованы ограниченные данные по эффективности и осложнениям робот-ассистированных операций при МКБ у детей [477].

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 ДЛТ, УРС и ЧНЛТ у детей аналогичны показаниям у взрослых	1b

Рекомендации	**СР**
Детям с одиночным камнем мочеточника размером до 10 мм показана ДЛТ в качестве метода первой линии, если удается вывести камень	Сильная
УРС является приемлемой альтернативой при камнях мочеточника, если ДЛТ неэффективна	Сильная
У детей ДЛТ 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:

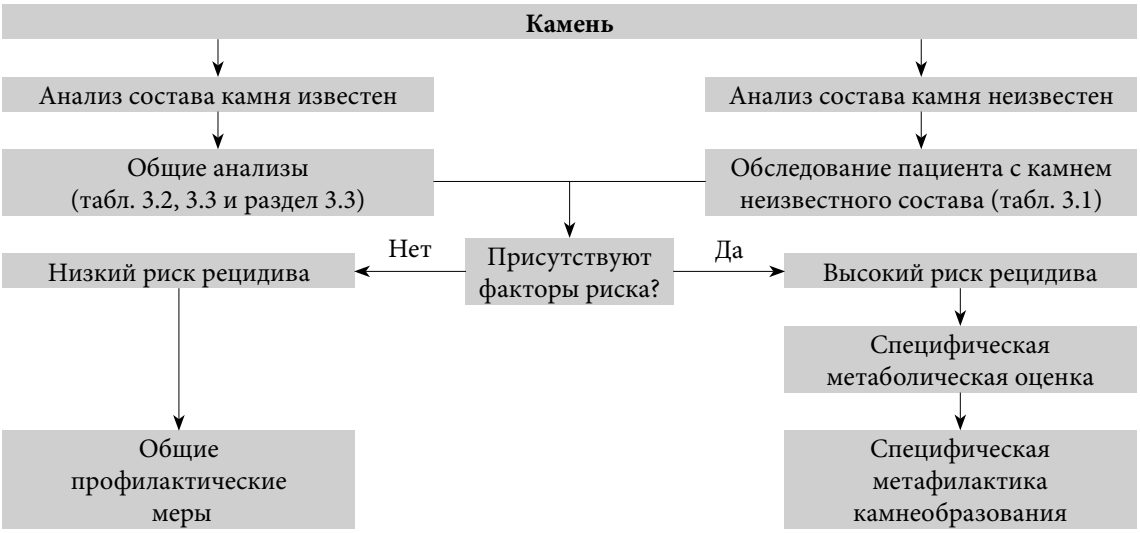


Рис. 4.1. Определение группы низкого или высокого риска камнеобразования

- 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 [478, 479]. 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 [480, 481]. 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, 480] 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 [482]. Как правило, при исследовании разовой порции мочи показатели соотносят с уровнем креатинина [482]. 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 [483].

Пациентам, получающим лечение, направленное на профилактику повторного камнеобразования, следует проходить регулярное обследование [484]. 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 [484, 485]

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 [486–489]. 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 [492–494]. Действие фруктовых соков в основном связано с содержанием в них цитратов или бикарбонатов [495]. Если в них содержатся ионы водорода, то конечным результатом будет нейтрализация. Однако если присутствует калий, повышается pH и уровень цитратов [496, 497]. 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 [494, 498].

4.2.2. Питание

Питание должно быть сбалансированным, с употреблением всех видов продуктов, но без злоупотребления каким-либо из них [494, 499, 500].

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 [501–504]. Благодаря содержанию щелочей в растительных продуктах достигается повышение pH мочи.

Оксалаты: следует ограничивать потребление продуктов, богатых оксалатами, чтобы избежать их избытка [495], 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 [506, 507] 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 [502, 508]. 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 [494, 507, 509]. 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 [510].

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 [506, 507]. Только у женщин подтверждена прямая зависимость между потреблением натрия и риском первичного камнеобразования [508, 511]. 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 [512, 513], 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 [515, 516].

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	[57, 494, 517–524]
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	[525–529]
Кальций	Кишечная гипероксалурия	1000 мг/сут	Прием за 30 минут до еды	Оксалаты кальция	[507–509]
Каптоприл	Цистинурия Активное снижение уровня цистина в моче	75–150 мг	Препарат второй линии из-за выраженных побочных эффектов	Цистин	[530, 531]
Фебуксостат	Гиперурикозурия Гиперурикемия	80–120 мг/сут	Противопоказан при обострении подагры, беременности Образование камней из ксантина	Оксалаты кальция Мочевая кислота	[532, 533]
L-метионин	Подкисление мочи	600–1500 мг/сут	Гиперкальциурия, деминерализация костей, системный ацидоз Не подходит для длительного применения	Инфекционные камни Аммония урат Фосфаты кальция	[57, 534, 535]
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	[536, 537] данные низкого уровня доказатель-ности
Натрия бикарбонат	Подщелачивание Гипоцитратурия	4,5 г/сут		Оксалаты кальция Мочевая кислота Цистин	[538]
Пиридоксин	Первичная гипероксалурия	Исходная доза 5 мг/кг/сут Максимальная – 20 мг/кг/сут	Полинейропатия	Оксалаты кальция	[539]
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	[57, 536, 540–548]
Тиопронин	Цистинурия Активное снижение уровня цистина в моче	Исходная доза 250 мг/сут Максимальная – 2000 мг/сут	Риск тахифилаксии и протеинурии	Цистин	[549–552]

4.4. Камни из оксалата кальция

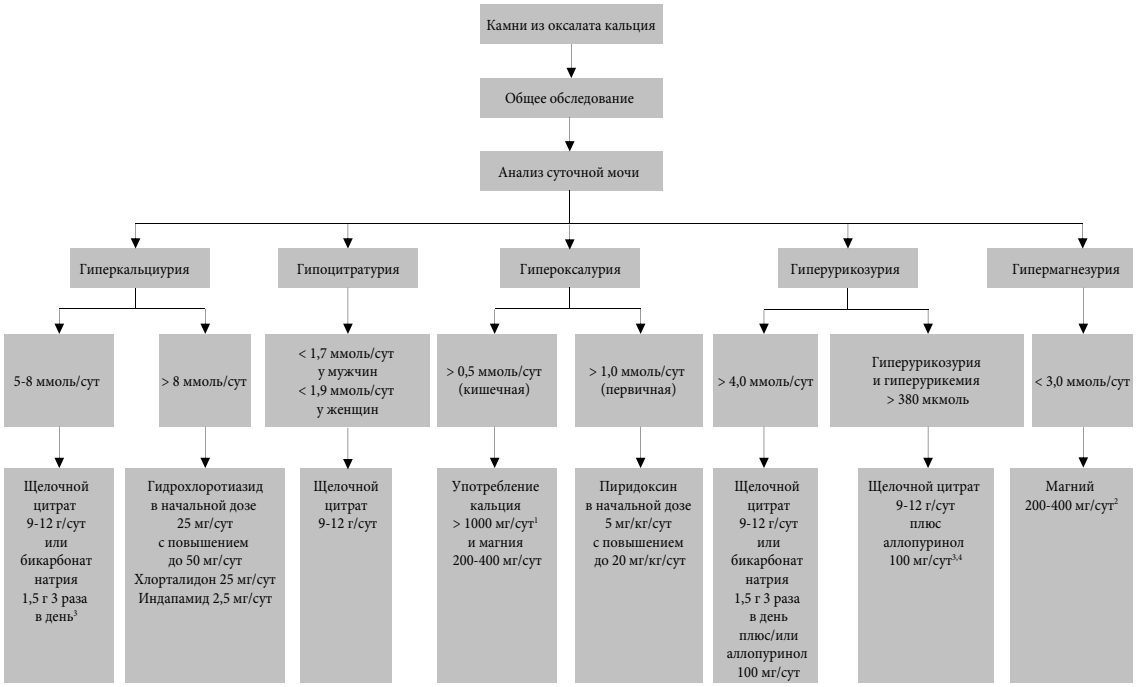
Критерии высокого риска рецидива камней из оксалата кальция представлены в разделе 3.1.2.

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.

4.4.2. Интерпретация результатов и этиология

Алгоритм диагностики и лечения при камнях из оксалата кальция представлен на рис. 4.2 [57, 494, 518–520, 525–527, 532, 536–538, 540–547, 553–557].



[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 [511, 518]*
[4] *Фебуксостат 80 мг/сут*

Рис. 4.2. Алгоритм диагностики и лечения при камнях из оксалата кальция

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 [553].

- 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 оксалата, 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 рис. 4.2 представлены диагностический алгоритм и фармакологическое лечение при камнях из оксалата кальция [57, 494, 497, 518–520, 525–527, 532, 536–538, 540–547, 553–557]. 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 [494].

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

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 ИМП. К воз-

можным причинам образования камней из фосфата кальция относятся ГПТ, ПКА и ИМП. 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.

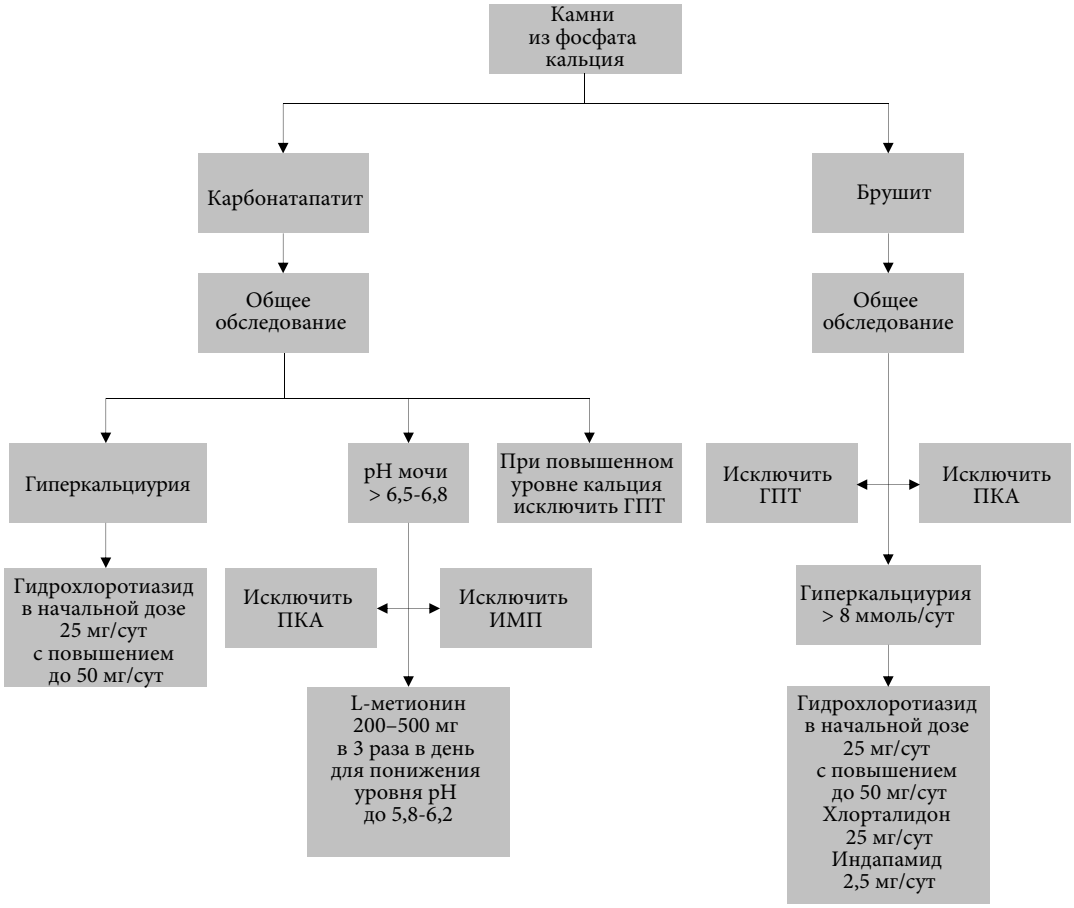


Рис. 4.3. Алгоритм диагностики и лечения при камнях из фосфата кальция

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 он требует динамического наблюдения 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 [558–560]

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 [561]

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 [539]

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).

4.6.4. Кишечная гипероксалурия [509, 562]

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;
- ограничение потребления жиров;
- прием препаратов кальция во время еды, чтобы обеспечить связывание оксалата с кальцием в кишечнике [509, 562];
- достаточное потребление жидкости для компенсации потери жидкости вследствие диареи;
- терапия щелочными цитратами для повышения pH мочи и содержания цитратов.

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

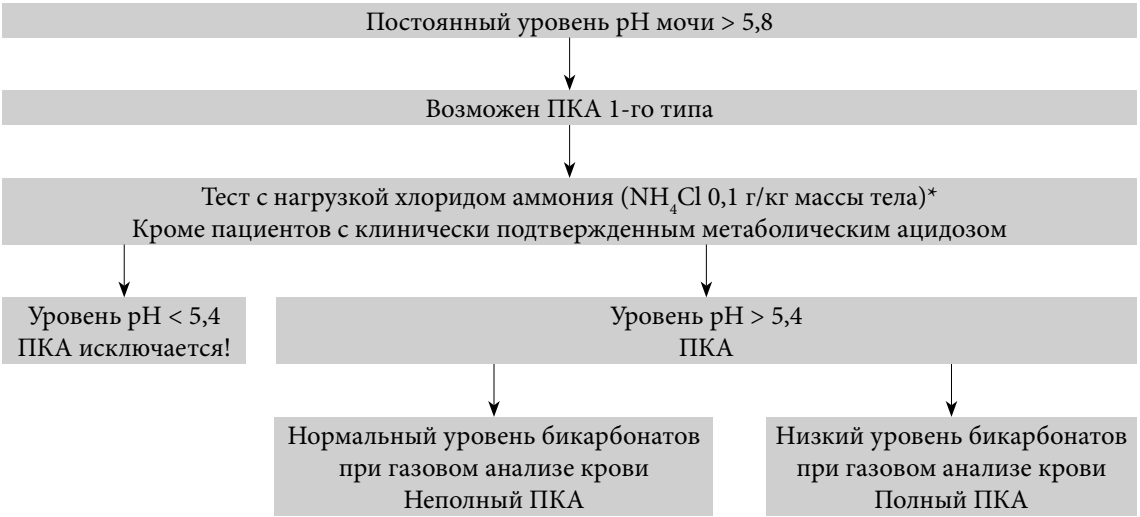
4.6.4.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению кишечной гипероксалурии

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 [563, 564]

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 [490]

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 [565]. 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 [566]. 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) [566].

Камни из урата аммония встречаются крайне редко, составляя < 1% от камней всех типов. Они связаны с ИМП, 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

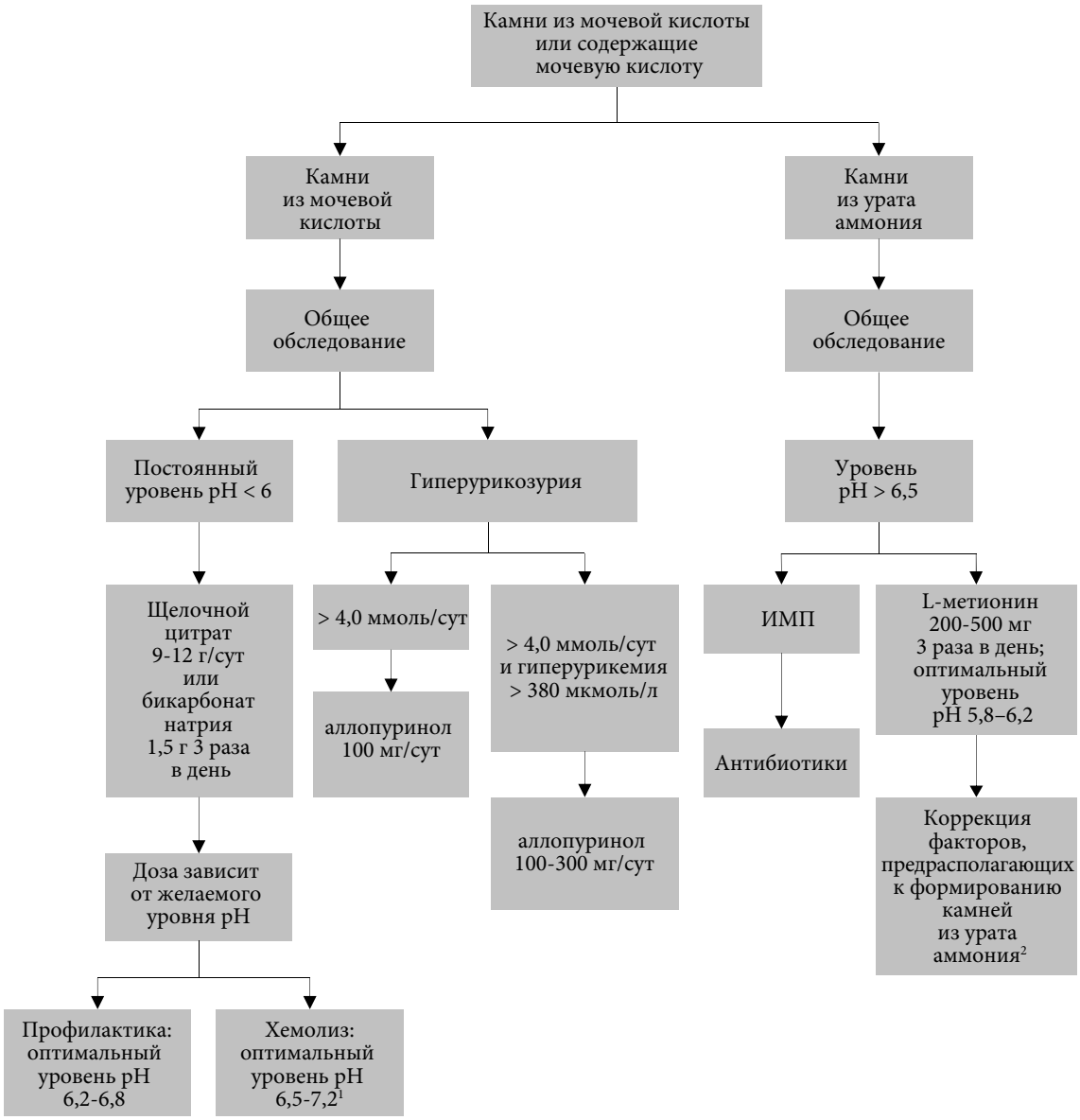
Образование камней из мочевой кислоты и урата аммония происходит при совершенно различных биохимических условиях. Постоянно низкий уровень pH мочи (< 5,8) способствует кристаллизации мочевой кислоты.

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.

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 [538, 539]. Кристаллизация урата аммония происходит при pH мочи > 6,5, высоком уровне мочевой кислоты, когда аммоний выступает в роли катиона [569–571].

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, 482, 565–577]. При камнях из мочевой кислоты аллопуринол может изменить кристаллическую решетку камня у пациентов с подагрой, которая становится похожей на таковую у больных без подагры [578].



[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 [579]. Ряд факторов предрасполагают пациентов к образованию струвитных камней (табл. 4.9) [580].

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 [581, 582]. Proteus mirabilis выделяется более чем в половине случаев ИМП, вызванной уреазопродуцирующими бактериями [583, 584].

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 [580], короткий или длительный курс антибактериальной терапии [585], подкисление мочи с помощью метионина [534] или хлорида аммония [586] и угнетение уреазы [587, 588]. В редких случаях при особо тяжелой инфекции возможно назначение ацетогидроксамовой кислоты [587, 588] (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

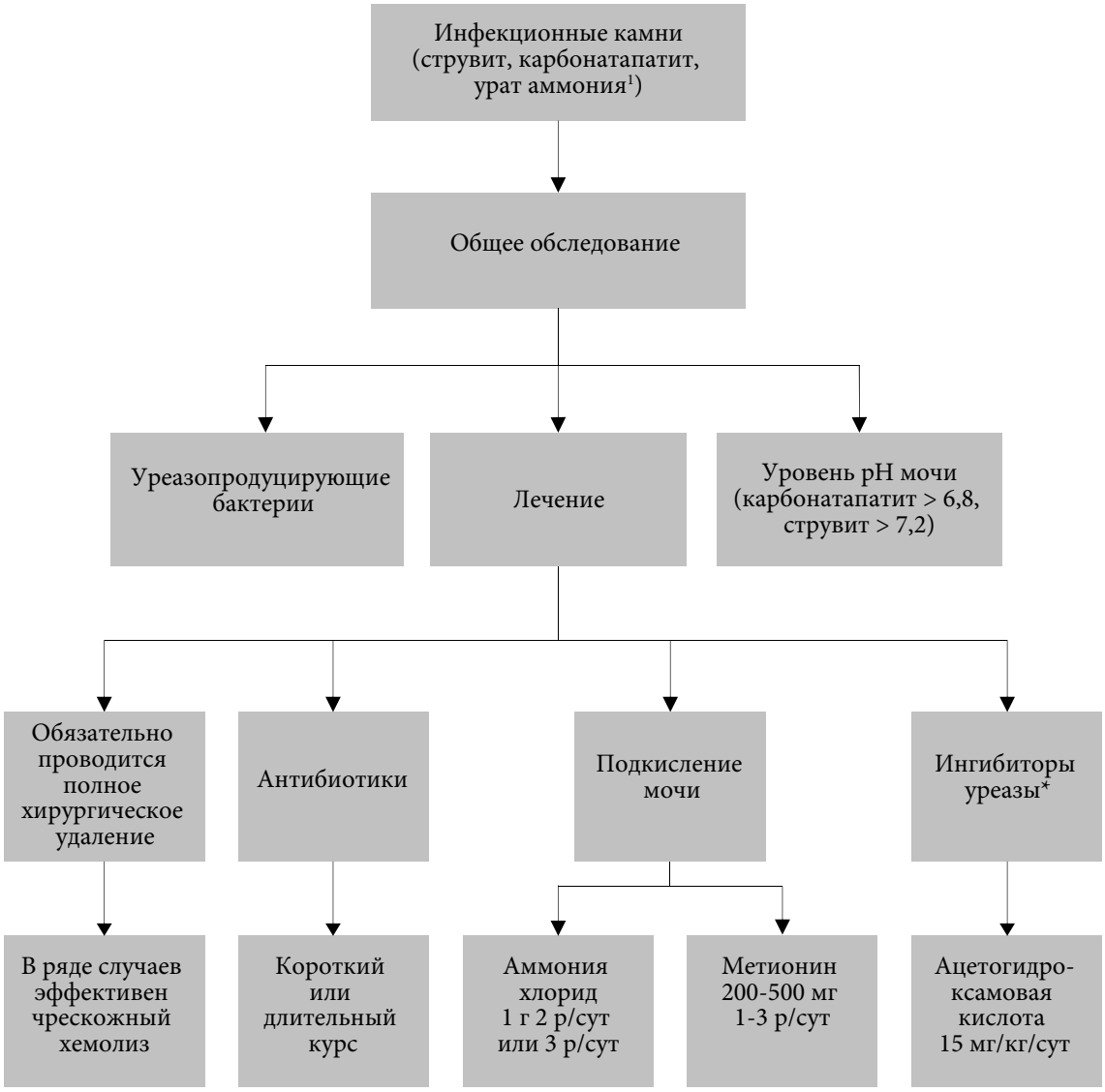
Рекомендации	**СР**
Максимально полное хирургическое удаление камней	Сильная
Длительный курс антибиотиков при персистирующей инфекции	Сильная
Подкисление мочи: хлорид аммония 1 г 2–3 раза в день	Слабая
В качестве альтернативы для подкисления мочи: метионин 200–500 мг 1–3 раза в день	Слабая

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, 589]. 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 [590].
- Пациентам с цистинурией не обязательно проводить генотипирование при коррекции цистинурии [591, 592].
- 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 [593].
- 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 [594].
- Количественная оценка суточной экскреции цистина подтверждает диагноз при отсутствии результатов анализа камня.
- Повышенным считается уровень более 30 мг/сут [595, 596].

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 [597]. Крайне важным является повышение диуреза. Суточный объем мочи должен составлять не менее 3 литров [598]. 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/м^2 поверхности тела для детей.

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.

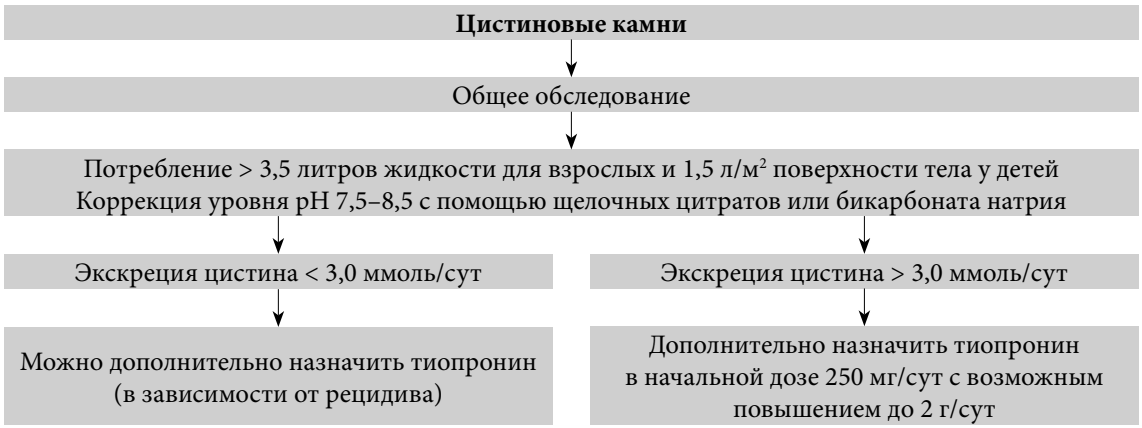


Рис. 4.7. Коррекция метаболических нарушений при цистиновых камнях

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.

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 [57]

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 [600].

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.

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 [594, 601].

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	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 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 камням мочевого пузыря

C. Türk (председатель), A. Skolarikos (вице-председатель), J.F. Donaldson,

A. Neisius, A. Petrik, C. Seitz, K. Thomas

Помощники в составлении рекомендаций: Y. Ruhayel

Перевод: К.А. Ширанов

Научное редактирование: М.А. Газимиев

© Европейская ассоциация урологов, 2019

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. Анализ 4
3. Рекомендации 4
   - 3.1. Распространенность, этиология и факторы риска 4
   - 3.2. Диагностика 4
     - 3.2.1. Инструментальные методы исследования 5
   - 3.3. Лечение 5
     - 3.3.1. Консервативное лечение и показания для хирургического лечения 5
     - 3.3.2. Медикаментозная терапия 5
     - 3.3.3. Хирургическое лечение камней мочевого пузыря 5
       - 3.3.3.1. Открытая цистолитотомия 5
       - 3.3.3.2. Трансуретральная цистолитотрипсия 6
         - 3.3.3.2.1. Трансуретральная цистолитотрипсия у взрослых пациентов 6
         - 3.3.3.2.2. Трансуретральная цистолитотрипсия у детей 6
       - 3.3.3.3. Чрескожная цистолитотрипсия 6
         - 3.3.3.3.2. Чрескожная цистолитотрипсия у детей 7
       - 3.3.3.4. Ударно-волновая литотрипсия 7
         - 3.3.3.4.1. Ударно-волновая литотрипсия у взрослых пациентов 7
         - 3.3.3.4.2. Ударно-волновая литотрипсия у детей 7
     - 3.3.4. Лечение камней мочевого пузыря, развивающихся вторично к инфравезикальной обструкции у мужчин 7
     - 3.3.5. Реконструкция мочевыводящих путей и особые случаи 7
       - 3.3.5.1. Нейрогенный мочевой пузырь 7
       - 3.3.5.2. Аугментация мочевого пузыря 8
       - 3.3.5.3. Деривация мочи 8
4. Наблюдение 8
5. Литература (представлена в конце издания) 10
6. Конфликт интересов 10
7. Информация по цитированию 10

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/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. 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

Настоящее печатное издание представляет собой первые рекомендации по камням мочевого пузыря, подготовленные рабочей группой ЕАУ.

2. Методы

2.1. Поиск данных

Для рекомендаций по камням мочевого пузыря проведена структурированная оценка литературы, включая данные низкого уровня, с целью оценки распространенности, этиологии, факторов риска, диагностики и других аспектов лечения камней мочевого пузыря (включая медикаментозную терапию и устранение этиологических факторов, например инфравезикальной обструкции), а также наблюдения. Кроме того, был проведен дополнительный поиск с расширением даты публикаций до декабря 2018 г. для включения исследований по визуализации. После дедубликации всего были найдены 394 публикации, которые оценивали по клинической значимости. Для структурированного обзора проводился отдельный анализ первичных и дополнительных литературных источников. Поиск проводился в базе данных Pubmed, OVID, EMBASE и центральном реестре контролированных исследований и базе данных систематических обзоров Кохрана. Поисковая стратегия опубликована по адресу: http://uroweb.org/guideline/urolithiasis/?type=appendices-publications. Главы по лечению основаны на систематических обзорах, в которых оценивали относительную пользу и недостатки доступных в настоящее время методов лечения камней мочевого пузыря. Обзор проводился по стандартной методологии Кохрана: http://www.cochranelibrary.com/about/aboutcochranesystematic-reviews.html.
Вся информация по методологии доступна онлайн [4].
Для каждой рекомендации в онлайн-режиме заполняется форма для определения силы, с учетом ряда основных элементов, на основании модифицированной методологии GRADE [5, 6]. 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 [7];

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 «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.

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].

Камня 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 деривации мочи. У взрослых пациентов наиболее частым предрасполагающим фактором является инфравезикальная обструкция, которая обусловливает образование от 45 до 79% камней [13, 17, 18]. 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 другие факторы риска образования камней [19].

Различные метаболические изменения в моче могут повышать риск образования камней во всех отделах мочевыводящей системы, и они подробно описаны в рекомендациях по МКБ [20]. В литературе недостаточно данных о специфических метаболических изменениях, которые предрасполагают к появлению камней мочевого пузыря. В Пакистане из 57 детей с эндемическими камнями мочевого пузыря у 89,5% выявлена гипоцитратурия, а у 49% – низкий объем мочи [21]. По данным другого исследования, у 57 пациентов с хронической задержкой мочи, вызванной доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ), факторы риска камней мочевого пузыря включали низкий уровень pH мочи и гипомагнезиурию [19].

3.2. Диагностика

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, 22].

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, 23].

3.2.1. Инструментальные методы исследования

Чувствительность и специфичность ультразвукового исследования (УЗИ) мочевого пузыря в выявлении камней составляют 20–83 и 98–100% соответственно [24, 25]. УЗИ уступает по чувствительности компьютерной томографии (КТ) [24]. КТ или цистоскопия представляют собой методы выбора для диагностики камней после кишечной реконструкции [26].

У взрослых пациентов КТ и/или цистоскопия представляют собой оптимальный метод диагностики камней мочевого пузыря [24, 27]. Ни в одном из исследований не сравнивали цистоскопию и КТ. При обзорном снимке общая частота выявления камней мочевого пузыря, подтвержденных при цистоскопии, составляет от 21 до 78% [18, 27]. Показатели выявления зависят от размера камней, а состав играет меньшую роль; камни с наибольшим размером > 2,0 см выявляются более чем в половине случаев, как и камни с общим объемом > 1,0 см^3 [27].

В литературе представлено недостаточно данных по методам диагностики камней мочевого пузыря, особенно у детей. В разделе 3.3 рекомендаций по МКБ представлена дополнительная информация по диагностике мочекаменной болезни [20]. Не следует забывать о принципе ALARA (настолько мало, насколько возможно), особенно у детей.

3.3. Лечение

3.3.1. 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 [20].

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; по этой причине мы рекомендуем читателю ознакомиться с общими принципами медикаментозной терапии при камнях мочевыводящих путей, представленными в разделе 3.4.9 рекомендаций ЕАУ по мочекаменной болезни [20].

При камнях, состоящих из мочевой кислоты или струвита, можно проводить хемолиз. 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 [20].

При струвитных камнях или камнях из мочевой кислоты возможно проведение ирригационного хемолиза; можно использовать двух- или трехходовой катетер Фолея [28]. Дополнительная информация представлена в разделе 3.4.4 рекомендаций ЕАУ по мочекаменной болезни [20].

3.3.3. 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. Рабочая группа ЕАУ по МКБ провела систематический обзор по хирургическому лечению камней мочевого пузыря у взрослых и детей [4].

3.3.3.1. 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) 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, камней или операций по поводу аноректальных мальформаций [29].

3.3.3.2. 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 три рандомизированных исследования, показано, что после трансуретральной цистолитотрипсии меньше длительность госпитализации и выраженность болевого синдрома, при сопоставимой эффективности и осложнениях с чрескожной цистолитотрипсией. 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, 30–33]. В ретроспективном исследовании ($n = 107$) показано, что трансуретральная цистолитотрипсия занимает меньше времени при использовании резектоскопа ($p < 0,05$), чем цистоскопа [96].

При трансуретральном доступе механическая литотрипсия сопоставима с электрогидравлической по эффективности и риску незапланированных вмешательств или серьезных послеоперационных осложнений, хотя длительность госпитализации меньше после механической литотрипсии [4]. В нерандомизированном исследовании сравнивали электрогидравлическую литотрипсию, отмывание и комбинацию электрогидравлической и механической литотрипсии у 112 пациентов с повреждением спинного мозга [34]. Между группами не отмечалось различий по первичным или вторичным оцениваемым критериям, за исключением длительности госпитализации, которая была ниже после механической литотрипсии и отмывания по сравнению с электрогидравлической литотрипсией и комбинированным лечением. По данным многофакторного анализа, повреждение шейного отдела позвоночника и комбинированная литотрипсия были независимыми прогностическими факторами осложнений [34]. В проспективном контролируемом исследовании, посвященном сравнению гольмиевого лазера мощностью 30 и 100 Вт, не выявлено различий по эффективности, длительности операции или незапланированных вмешательств [35]. В нерандомизированном исследовании, в котором сравнивали лазерную и пневматическую литотрипсию, не выявлено различий по эффективности, но время операции было статистически значимо ниже для пневматической литотрипсии [36].

3.3.3.2.2. Трансуретральная цистолитотрипсия у детей

По данным нерандомизированных исследований, у детей после трансуретральной цистолитотрипсии ниже длительность госпитализации, но выше риск стриктур уретры по сравнению с открытой цистолитотомией. Эффективность обоих методов сопоставима. В рандомизированном исследовании показано, что при размере камня мочевого пузыря < 1,5 см лазерная литотрипсия занимает меньше времени, чем пневматическая, при одинаковой эффективности [4, 37].

3.3.3.3. Чрескожная цистолитотрипсия

3.3.3.3.1. 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 [4].

По данным метаанализа трех рандомизированных исследований, после трансуретральной цистолитотрипсии ниже длительность госпитализации, чем после перкутанной. При этом эффективность, частота серьезных послеоперационных осложнений или стриктур уретры, а также длительность операции были сопоставимы [4]. Следует отметить низкое качество опубликованных данных вследствие различий в выраженности эффекта. В одном исследовании при чрескожном доступе перед фрагментацией камня использовали лапароскопический контейнер, что могло привести к уменьшению времени операции [4].

3.3.3.3.2. Чрескожная цистолитотрипсия у детей

Согласно результатам 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].

По данным небольшого нерандомизированного исследования, 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 [4].

3.3.3.4. Ударно-волновая литотрипсия

Дистанционная ударно-волновая литотрипсия (ДУВЛ) представляет собой безопасный и наименее инвазивный метод лечения для пациентов любого возраста [38].

3.3.3.4.1. Ударно-волновая литотрипсия у взрослых пациентов

В нерандомизированных исследованиях показано, что у взрослых пациентов ДУВЛ уступает по эффективности трансуретральной цистолитотрипсии и связана с более высокой частотой незапланированных вмешательств, несмотря на использование промывной системы и эвакуацию фрагментов в 16% случаев [4, 39].

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 [97].

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 ряда недавно проведенных 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 [40]. 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 [41].

В крупных исследованиях подтверждена безопасность одновременного выполнения операции по поводу ДГПЖ и камней мочевого пузыря без увеличения риска осложнений [42, 43]. 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%, $p = 0,044$ [42]. 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%, $p = 0,03$) [43], но при отдаленном наблюдении различий не отмечалось.

3.3.5. Реконструкция мочевыводящих путей и особые случаи

3.3.5.1. 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 [44, 45]. 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 [46]. При наличии постоянного уретрального катетера риск появления камней в 6 раз выше, чем при нормальном мочеиспускании [45]. Риск рецидива камней после удале-

ния может достигать 16% в год [46]. Камни мочевого пузыря в 2 раза чаще образуются при наличии цистостомы, чем при выполнении периодической чистой катетеризации [47]. Однако цистостома не повышает риск образования камней мочевого пузыря по сравнению с постоянным уретральным катетером [46].

3.3.5.2. Аугментация мочевого пузыря

Частота образования камней мочевого пузыря после аугментации составляет 2–44% у взрослых [48–56] и 4–53% у детей [57–69]. У взрослых пациентов камни появляются в среднем через 24–31 месяц после цистопластики [49, 51, 56], а у детей – в среднем (или после медианы) через 25–68 месяцев [61, 63, 65, 69–72]. Кумулятивная частота образования камней мочевого пузыря через 10 лет составляет 36% [73].

Риск камней мочевого пузыря повышается после формирования везикоэнтероцистостомы по методике Mitrofanoff или Monti [49, 54, 55, 60, 61, 63, 73, 74]. Кроме того, они образуются чаще при проведении чистой периодической катетеризации, чем при сохраненном самостоятельном мочеиспускании [53], а также после аугментации мочевого пузыря с использованием сегментов подвздошной или ободочной кишки, чем при формировании мочевого пузыря из сегмента желудка [57, 60, 61, 63].

Частота рецидива камней у взрослых составляет 15–44% [49–51, 53, 56], а у детей – 19–56% [57, 60, 61, 63, 65–67, 72, 74]. Риск рецидива значительно выше в течение первых двух лет, с частотой 12% на пациента в год и последующим снижением показателей с течением времени [72].

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 [52]. 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 литр 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 [74]. Камни можно удалить путем открытой цистолитотомии или эндоскопически [67]. Риск рецидива не зависит от вида операции [56, 60, 61, 63, 66, 72].

3.3.5.3. Деривация мочи

Камни мочевого пузыря образуются у 0–3% пациентов после деривации мочи с помощью кондуита, сформированного из подвздошной или ободочной кишки [75, 76].

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% [53, 75, 77–85], а в ортотопическом резервуаре из сегмента сигмовидной кишки (Reddy) – 4–6% [81, 86]. 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% [53, 75, 76, 84, 87, 88]. Средний (или медиана) интервала от реконструкции до выявления камней составляет от 71 до 99 месяцев [80, 89].

У детей частота образования камней после деривации мочи по Mainz II (ректосигмоидный резервуар) составляет около 30% [58], а после формирования подвздошно-кишечного резервуара по Kock – 27% [68].

Удаление камней проводится чрескожным или открытым доступом, если размер стомы не позволяет безопасно провести эндоскопические инструменты без риска повреждения удерживающего механизма. В двух исследованиях показано, что у пациентов с различными типами реконструкции нижних мочевыводящих путей (энтероцистопластика, континентная деривация мочи с использованием илеоцекального сегмента, подвздошно-кишечные и ободочные резервуары) можно безопасно выполнить чрескожную цистолитотрипсию через кожух 30 Fr, установленный под контролем УЗИ или КТ [90, 91]. Частота рецидива камней после полного удаления составляет 10–42% [90, 91].

4. Наблюдение

Инфравезикальная обструкция представляет собой самый частый предрасполагающий фактор для образования камней мочевого пузыря [13, 17, 18, 22, 92], вследствие чего требуется наблюдение за качеством мочеиспускания. Поскольку одновременная коррекция инфравезикальной обструкции не повышает риск осложнений [42], предпочтительно исключать инфравезикальную обструкцию перед удалением камней мочевого пузыря.

В литературе представлены противоречивые данные о возможной связи между камнями мочевого пузыря и переходно-клеточным раком [93, 94, 95], которые необходимо учитывать.

Резюме по данным литературы	УД
Ни в одном из исследований не сравнивали различные методы или схемы наблюдения после консервативного, медикаментозного или хирургического лечения камней мочевого пузыря как у взрослых, так и у детей	2c
Пик встречаемости камней мочевого пузыря наблюдается в возрасте 3 лет у детей (эндемические/первичные камни в развивающихся странах) и 60 лет у взрослых	2a
У взрослых пациентов наиболее частым предрасполагающим фактором является инфравезикальная обструкция	2b
Абсолютный ежегодный риск образования камней статистически значимо выше у пациентов с постоянным катетером, чем у больных с сохраненным самостоятельным мочеиспусканием, которые проводят чистую периодическую катетеризацию	2b
При наличии цистостомы риск образования камней мочевого пузыря не превышает показатели для постоянного уретрального катетера	2a
Частота образования камней мочевого пузыря после аугментации мочевого пузыря или любого вида везикоэнтероцистостомии значительно варьирует, но может достигать 50% у взрослых и детей	2a
Риск образования камней мочевого пузыря после формирования ортотопического резервуара из сегмента подвздошной кишки, ректосигмоидного резервуара или континентной деривации варьирует от 2 до 40%	2a
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	1a
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. ДУВЛ уступает по эффективности открытому или эндоскопическим вмешательствам	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, но после лазерной литотрипсии меньше длительность госпитализации, и она занимает меньше времени при камнях размером < 1,5 см у детей	3
Открытая цистолитотомия без страховых дренажей и уретрального катетера является безопасным методом у детей с первичными камнями мочевого пузыря при отсутствии в анамнезе операций на мочевом пузыре или инфекции	2a

Рекомендации	СР
Взрослым и детям показана трансуретральная цистолитотрипсия, если она технически выполнима	Сильная
Взрослым пациентам с инфравезикальной обструкцией и камнями мочевого пузыря предпочтительно выполнять одноэтапное комбинированное лечение	Сильная
Взрослым и 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)	Сильная
При очень крупных камнях мочевого пузыря может быть показана открытая цистолитотомия (в литературе отсутствуют данные по пороговому значению)	Слабая
Альтернативные методы лечения при невозможности эндоскопического лечения включают открытую, лапароскопическую, робот-ассистированную цистолитотомию или ДУВЛ	Сильная
При доступности трансуретральную цистолитотрипсию у взрослых необходимо выполнять через эндоскоп с непрерывным током жидкости (нефроскоп или резектоскоп)	Сильная
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
Пациентам после аугментации мочевого пузыря или континентной деривации показано регулярное промывание резервуара физиологическим раствором	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 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 детской урологии

C. Radmayr (председатель), G. Bogaert, H.S. Dogan, R. Kocvara, J.M. Nijman (вице-председатель), R. Stein, S. Tekgül

Помощники в написании рекомендаций:
L.A. ‘t Hoen, J. Quaedackers, M.S. Silay, S. Undre

Перевод: К.А. Ширанов

Научное редактирование: И.В. Казанская, А.Ю. Павлов

© Европейская ассоциация урологов, 2019

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. Наблюдение 11
     - 3.1.6. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению фимоза 11
   - 3.2. Лечение пациентов с неопущением яичка 11
     - 3.2.1. История вопроса 11
     - 3.2.2. Классификация 11
       - 3.2.2.1. Пальпируемые яички 12
       - 3.2.2.2. Непальпируемые яички 12
     - 3.2.3. Диагностика 13
       - 3.2.3.1. Анамнез 13
       - 3.2.3.2. Физикальное исследование 13
       - 3.2.3.3. Методы визуализации 13
     - 3.2.4. Лечение 13
       - 3.2.4.1. Лекарственная терапия 13
         - 3.2.4.1.1. Лекарственная терапия для опущения яичка 14
         - 3.2.4.1.2. Лекарственная терапия для фертильного потенциала 14
       - 3.2.4.2. Хирургическое лечение 14
         - 3.2.4.2.1. Пальпируемые яички 14
         - 3.2.4.2.2. Непальпируемые яички 15
         - 3.2.4.2.3. Осложнения хирургического лечения 16
         - 3.2.4.2.4. Хирургическое лечение неопущения яичек после пубертатного возраста 16
     - 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 17
   - 3.3. Гидроцеле 18
     - 3.3.1. Эпидемиология, этиология и патогенез 18
     - 3.3.2. Диагностика 18
     - 3.3.3. Лечение 18
     - 3.3.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению гидроцеле 19
   - 3.4. Острые заболевания мошонки у детей 19
     - 3.4.1. Эпидемиология, этиология и патогенез 19
     - 3.4.2. Диагностика 19

3.4.3. Лечение 20
3.4.3.1. Эпидидимит 20
3.4.3.2. Перекрут яичка 20
3.4.3.3. Хирургическое лечение 21
3.4.4. Наблюдение 21
3.4.4.1. Фертильность 21
3.4.4.2. Субфертильность 21
3.4.4.3. Уровень андрогенов 22
3.4.4.4. Неразрешенные вопросы 22
3.4.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению острых заболеваний мошонки у детей 22
3.5. Гипоспадии 22
3.5.1. Эпидемиология, этиология и патогенез 22
3.5.1.1. Эпидемиология 22
3.5.2. Факторы риска 23
3.5.3. Классификация 23
3.5.4. Диагностика 23
3.5.5. Лечение 24
3.5.5.1. Показания для реконструкции и цели лечения 24
3.5.5.2. Гормональная терапия в предоперационном периоде 24
3.5.5.3. Возраст проведения операции 24
3.5.5.4. Искривление полового члена 25
3.5.5.5. Реконструкция уретры 25
3.5.5.6. Повторные пластики гипоспадий 25
3.5.5.7. Реконструкция полового члена после формирования неоуретры 26
3.5.5.8. Отток мочи и перевязка раны 26
3.5.5.9. Результаты 26
3.5.6. Наблюдение 27
3.5.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению гипоспадии 27
3.6. Врожденное искривление полового члена 28
3.6.1. Эпидемиология, этиология и патогенез 28
3.6.2. Диагностика 28
3.6.3. Лечение 28
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 31
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 32
3.8.2.2. Классификация по эпизоду 32
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 33
3.8.3.1. Анамнез 33
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
3.8.3.4.1. Сбор мочи 34

3.8.3.4.2. Анализ мочи 35
3.8.3.4.3. Посев мочи 35
3.8.3.5. Визуализация 36
3.8.3.5.1. УЗИ 36
3.8.3.5.2. Радионуклидные исследования 36
3.8.3.5.3. Микционная цистоуретрография 36
3.8.3.6. Дисфункция мочевого пузыря и кишечника 36
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
3.11.3.4.1. Подготовка к уродинамическому исследованию 51
3.11.3.4.2. Урофлоуметрия 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
3.11.4.4.1. Инфекции мочевыводящих путей и чистая периодическая катетеризация 55
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 57
3.11.6. Организации пациентов 58
3.11.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению нейрогенного мочевого пузыря 59
3.12. Расширение верхних мочевыводящих путей (обструкция лоханочно-мочеточникового сегмента или устья мочеточника) 60
3.12.1. Эпидемиология, этиология и патогенез 60
3.12.2. Диагностика 60
3.12.2.1. УЗИ в антенатальном периоде 60
3.12.2.2. УЗИ в постнатальном периоде 60
3.12.2.3. Микционная цистоуретрография 60
3.12.2.4. Динамическая реносцинтиграфия 60
3.12.3. Лечение 61
3.12.3.1. Лечение в антенатальном периоде 61
3.12.3.1.1. Антибактериальная профилактика при антенатальном гидронефрозе 61
3.12.3.2. Обструкция лоханочно-мочеточникового сегмента 62
3.12.3.3. Мегауретер 62
3.12.3.3.1. Консервативное лечение 62
3.12.3.3.2. Хирургическое лечение 62
3.12.4. Выводы 63
3.12.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по обструкции лоханочно-мочеточникового сегмента и устья мочеточника 63
3.13. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс 63
3.13.1. Эпидемиология, этиология и патогенез 64
3.13.2. Диагностика 65
3.13.2.3. Рекомендации по скринингу детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом 66
3.13.2.1. Дети с антенатально диагностированным гидронефрозом 66
3.13.2.2. Сибсы и потомки пациентов с пузырно-мочеточниковым рефлюксом 66
3.13.2.4. Дети с инфекцией мочевыводящих путей, сопровождающейся лихорадкой 67
3.13.2.5. Дети с дисфункцией нижних мочевыводящих путей и пузырно-мочеточниковым рефлюксом 67
3.13.3. Лечение 67
3.13.3.1. Консервативная терапия 67
3.13.3.1.1. Наблюдение 68
3.13.3.1.2. Длительная антибактериальная профилактика 68
3.13.3.2. Хирургическое лечение 68
3.13.3.2.1. Субуретеральное введение объемообразующих веществ 68
3.13.3.2.2. Открытые хирургические вмешательства 69
3.13.3.2.3. Лапароскопическая и робот-ассистированная коррекция рефлюкса 69
3.13.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению пузырно-мочеточникового рефлюкса в детском возрасте 70
3.14. Мочекаменная болезнь 72
3.14.1. Эпидемиология, этиология и патогенез 72
3.14.2. Классификация 72
3.14.2.1. Кальциевые камни 72
3.14.2.2. Камни из мочевой кислоты 73
3.14.2.3. Цистиновые камни 74

3.14.2.4. Инфекционные камни (струвитные камни) 74
3.14.3. Диагностика 75
3.14.3.1. Визуализация 75
3.14.3.2. Оценка метаболических нарушений 75
3.14.4. Лечение 76
3.14.4.1. Дистанционная ударно-волновая литотрипсия 77
3.14.4.2. Чрескожная нефролитотрипсия 78
3.14.4.3. Уретероскопия 79
3.14.4.4. Открытые или лапароскопические операции при мочекаменной болезни 79
3.14.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению мочекаменной болезни 80
3.15. Обструктивные заболевания при удвоении почки: уретероцеле и эктопия мочеточника 81
3.15.1. Эпидемиология, этиология и патогенез 81
3.15.1.1. Уретероцеле 81
3.15.1.2. Эктопия мочеточника 81
3.15.2. Классификация 81
3.15.2.1. Уретероцеле 81
3.15.2.1.1. Эктопическое (внепузырное) уретероцеле 82
3.15.2.1.2. Ортотопическое (внутрипузырное) уретероцеле 82
3.15.2.2. Эктопия мочеточника 82
3.15.3. Диагностика 82
3.15.3.1. Уретероцеле 82
3.15.3.2. Эктопия мочеточника 83
3.15.4. Лечение 83
3.15.4.1. Уретероцеле 83
3.15.4.1.1. Раннее лечение 83
3.15.4.1.2. Повторное обследование 83
3.15.4.2. Эктопия мочеточника 84
3.15.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по обструктивной патологии при удвоении почки: уретероцеле и эктопия мочеточника 84
3.16. Нарушения полового развития 85
3.16.1. Введение 85
3.16.2. Современная классификация нарушений полового развития 86
3.16.3. Диагностика 87
3.16.3.1. Неотложные неонатологические состояния 87
3.16.3.2. Семейный анамнез и клиническое обследование 87
3.16.4. Определение половой принадлежности 88
3.16.5. Риск развития опухоли 89
3.16.6. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению нарушений полового развития 89
3.17. Клапаны задней уретры 89
3.17.1. Эпидемиология, этиология и патогенез 89
3.17.2. Классификация 89
3.17.2.1. Клапан уретры 89
3.17.3. Диагностика 90
3.17.4. Лечение 90
3.17.4.1. Лечение в антенатальном периоде 90
3.17.4.2. Лечение в постнатальном периоде 91
3.17.5. Наблюдение 92
3.17.6. Резюме 93
3.17.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению клапанов задней уретры 94
3.18. Травма в детской урологии 94

3.18.1. Травма почки у детей 94
3.18.1.1. Эпидемиология, этиология и патогенез 94
3.18.1.2. Классификация 95
3.18.1.3. Диагностика 95
3.18.1.3.1. Гематурия 95
3.18.1.3.2. Артериальное давление 95
3.18.1.3.3. Выбор метода визуализации 95
3.18.1.4. Лечение 96
3.18.1.5. Рекомендации по диагностике и лечению травмы почки у детей 96
3.18.2. Травма мочеточника у детей 96
3.18.2.1. Диагностика 96
3.18.2.2. Лечение 96
3.18.2.3. Рекомендации по диагностике и лечению травмы мочеточника у детей 97
3.18.3. Травма мочевого пузыря у детей 97
3.18.3.1. Диагностика 97
3.18.3.2. Лечение 97
3.18.3.2.1. Внутрибрюшинные разрывы мочевого пузыря 97
3.18.3.2.2. Внебрюшинные разрывы 98
3.18.3.3. Рекомендации по диагностике и лечению травмы мочевого пузыря у детей 98
3.18.4. Травма уретры у детей 98
3.18.4.1. Диагностика 98
3.18.4.2. Лечение 98
3.18.4.3. Рекомендации по диагностике и лечению травмы уретры у детей 99
3.19. Инфузионная терапия в послеоперационном периоде 99
3.19.1. Эпидемиология, этиология и патогенез 99
3.19.2. Инфузионная терапия 99
3.19.2.1. Предоперационное голодание 99
3.19.2.2. Поддерживающая терапия и интраоперационная инфузионная терапия 100
3.19.2.3. Послеоперационная инфузионная терапия 101
3.19.2.4. Послеоперационное голодание 102
3.19.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по инфузионной терапии в послеоперационном периоде 102
3.20. Купирование болевого синдрома в послеоперационном периоде у детей: общая информация 102
3.20.1. Эпидемиология, этиология и патогенез 102
3.20.2. Оценка боли 103
3.20.3. Лечение болевого синдрома 103
3.20.3.1. Препараты и способы введения 103
3.20.3.2. Обрезание 103
3.20.3.2.1. Операции на половом члене, паховой области и мошонке 103
3.20.3.3. Операции на мочевом пузыре и почках 107
3.20.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению послеоперационной боли 107
4. ЛИТЕРАТУРА (представлена в конце издания) 108
5. КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ 108
6. ИНФОРМАЦИЯ ПО ЦИТИРОВАНИЮ 108

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 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 в научном журнале ассоциации European Urology [1–3]. 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. [4]. В настоящие рекомендации 2019 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 2019 г.:

- Раздел 3.5 «Гипоспадии»: обновлен список литературы и текст.
- Раздел 3.7 «Варикоцеле у детей и подростков»: по результатам систематического обзора обновлены таблицы с резюме по данным литературы и степень рекомендаций.
- Раздел 3.13 «Пузырно-мочеточниковый рефлюкс»: обновлен список литературы и текст.
- Раздел 3.14 «Мочекаменная болезнь»: обновлен список литературы и внесены незначительные изменения в текст.

- Раздел 3.16 «Нарушения полового развития»: значительно изменен текст.
- Раздел 3.17 «Клапаны задней уретры»: обновлен список литературы и текст.

1.5.1. Новые и измененные рекомендации

3.16.6. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению нарушений полового развития

Рекомендации	**СР**
Лечением нарушений полового развития у новорожденных 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

2. Методы

2.1. Введение

Клинические рекомендации основаны на имеющейся в настоящее время литературе, собранной по результатам структурированных обзоров. Поиск проводился в базе данных Pubmed, Ovid, EMBASE, центральном реестре контролируемых исследований и базе данных Кохрановских 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 [5, 6]. 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 [7];
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

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

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% [9].

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 [9]. 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 [10, 11] (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 [12]. Крайняя плоть отделяется от головки за счет скопившегося эпителиального детрита и эрекции. Не рекомендуется проводить грубое отведение крайней плоти, чтобы не сформировался рубец [13].

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 превосходит по эффективности плацебо и мануальное отведение [14]. Кортикостероидные мазь или крем (0,05–0,1%) можно назначить на срок 20–30 дней с эффективностью более 90% (УД: 1b) [15–18]. Частота рецидивов может достигать 17% [19]. 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) [20]. Топическое применение глюкокортикоидов не влияет на функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [21]. При терапии стероидами не изменяется складчатость крайней плоти (УД: 2) [16].

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 [22]. 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»). Однако эта процедура сопровождается риском рецидива фимоза [24]. В ходе той же операции рассекают спайки, а сопутствующее укорочение уздечки корригируют путем френулотомии. При необходимости дополнительно выполняют меатопластику.

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)

[25–28]. Обрезание статистически значимо снижает колонизацию уропатогенных и других бактерий в головке полового члена (УД: 2b) [29]. При простом выбухании крайней плоти во время мочеиспускания проводить обрезание необязательно.

Выполнение обрезания новорожденным с целью профилактики рака полового члена не показано. В недавно проведенном метаанализе не выявлено увеличения риска рака у пациентов без фимоза, которым не проводили обрезание [30]. 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 [31, 32]. Обрезание можно проводить при коагулопатии. Частота осложнений (кровотечения) при использовании гемостатических препаратов или диатермокоагуляции составляет 1–5% [33, 34]. 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) [35–39]. Склерозирующий баланит приводит к развитию меатостеноза после обрезания в 20% случаев, поэтому рекомендуется дополнительно назначать местную терапию стероидами [11, 40].

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) [41, 42]. 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. Наблюдение

После любой операции по поводу фимоза необходимо провести контрольное обследование через 4–6 недель после операции.

3.1.6. 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 кортикостероидной мазью или кремом превышает 90%	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 [43]. В 30% случаев выявляется двусторонний крипторхизм [44]. 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 [45].

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 [46]. 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.

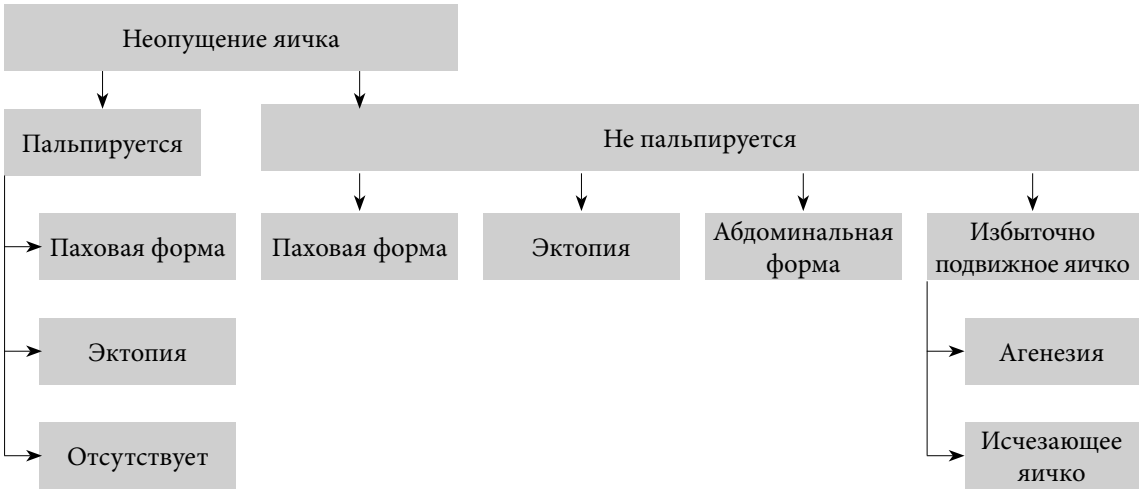


Рис. 1. Классификация неопущения яичек

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 [47]. 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 [48].

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 [49].

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 [50]. 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 [51]. 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 [52], но этот симптом неспецифичен и не должен служить основанием для отказа от хирургической ревизии [53].

При двустороннем неопущении яичек или признаках нарушения полового развития, включая половые органы смешанного типа или гиперпигментацию мошонки, обязательно проводится эндокринологическое и генетическое исследование [54].

3.2.3.3. Методы визуализации
Методы визуализации не позволяют достоверно определить наличие яичка [55]. УЗИ не имеет необходимой диагностической ценности для обнаружения яичка или достоверного исключения его отсутствия в брюшной полости [56].

По этой причине использование различных методов визуализации, включая УЗИ или МРТ [57], при неопущении яичек имеет ограниченные показания и рекомендуется только в отдельных случаях (выявление мюллеровых структур при подозрении на нарушение полового развития) [56].

3.2.4. Лечение
Лечение необходимо начинать с 6 месяцев. После этого возраста яички редко опускаются [58]. 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 [59]. Возраст начала лечения выбран с учетом показателей сперматогенеза и секреции гормонов у взрослых, а также риска развития опухоли [60].

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 [61, 62].

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% [63]. При этом необходимо помнить о том, что почти в 20% случаев опустившееся яичко в последующем повторно поднимается [64]. 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 [61]. 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% [65]. 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 [66]. При введении раз в неделю 500 МЕ ХГЧ и 150 МЕ три раза в неделю получены сопоставимые результаты [67]. 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 [68].

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 [69].

3.2.4.1.2. Лекарственная терапия для фертильного потенциала

Гормональная терапия может повышать коэффициент фертильности [69, 70] 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 старшем возрасте [71]. 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 [69].

Терапия ГнРГ может нарушать сперматогенез посредством увеличения апоптоза половых клеток, включая острые воспалительные изменения в яичках и уменьшение объема яичка в подростковом возрасте [72].

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 [73]. 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 [60]. Кроме того, после ранней орхипексии яичко может частично ускорить свой рост, чего не наблюдается при отсроченном проведении операции [74]. На основании этих данных рекомендуется выполнять орхипексию в возрасте от 6 до 12 месяцев [58].

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 [75].

3.2.4.2.1.1.Паховая орхипексия

Паховая орхипексия широко применяется, и ее эффективность достигает 92% [76]. 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 [77]. При операции можно устранить сопутствующую патологию, например удалять гидатиду придатка яичка (Морганьи). На этом этапе можно измерить объем яичка и 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 [78]. Если необходимы фиксирующие швы, их необходимо накладывать между влагалищной оболочкой и мышцами мясистой оболочки [79]. Отток лимфы от яичка после орхипексии изменяется с высокого забрюшинного на подвздошный и паховый, что важно в старшем возрасте при развитии злокачественных опухолей [80].

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 [81]. Кроме того, фиксацию яичка в мошонке можно выполнить паховым доступом. В 20% случаев операцию обязательно проводят через паховый разрез для одновременной коррекции паховой грыжи [82]. 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% [75].

3.2.4.2.2. Непальпируемые яички

При непальпируемых яичках цель хирургического лечения заключается в оценке того, имеется ли яичко или нет [83]. 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 [84]. Кроме того, лапароскопическим доступом можно выполнить удаление яичка, орхидолизис и орхипексию, чтобы достичь всех целей лечения [85]. Ряд авторов предпочитают начинать операцию с ревизии пахового канала с возможным последующим переходом к лапароскопии [86]. 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 [87].

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%) [88].

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 [89]. Расположенное на входе в паховый канал яичко можно погрузить в мошонку лапароскопическим или паховым доступом [90]. 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 [91]. В такой ситуации в качестве варианта используется орхипексия по Фаулеру–Стивенсу [92] (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 [93]. Анатомические особенности доступа несут риск гипотрофии или атрофии яичка при недостаточном развитии коллатерального кровотока [94]. Частота сохранения яичек при одноэтапной процедуре составляет от 50 до 60%, а при двухэтапной – повышается до 90% [95]. Преимущества двухэтапной операции (второй этап проводят через 6 месяцев после первого) включают развитие коллатерального кровотока и увеличение подвижности яичка [96]. Кроме того, риск атрофии уменьшается при сохранении проводника яичка [97].

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 [98].

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% [99]. 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 недавно проведенном 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% [100].

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 [101], которая, вероятно, связана с действием различных факторов, включая потерю половых клеток и нарушение их созревания [102], снижение числа клеток Лейдига и фиброз яичка [103].

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 [104]. Важным прогностическим фактором будущей фертильности является возраст проведения операции. В эндокринологических исследованиях показан более высокий уровень ингибина В и более низкий уровень ФСГ при выполнении орхипексии в возрасте двух лет по сравнению с более поздней орхипексией, что свидетельствует о преимуществе раннего вмешательства [105]. 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 [106].

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 [103].

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 [59].

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 [107]. 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 [108].

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 [109].

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 нарушение полового развития (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 [110]. 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 [111]. Точный момент облитерации влагалищного отростка неизвестен. Он сохраняется примерно у 80–94% новорожденных и у 20% взрослых [112]. 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 [113]. Гидроцеле без сообщения развивается вследствие нарушения соотношения процессов секреции и реабсорбции жидкости и наблюдается после небольших травм, перекрута яичка, эпидидимита, операций по поводу варикоцеле 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 [114, 115]. 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) [116]. Риск прогрессирования до паховой грыжи при наблюдении небольшой, и гидроцеле не приводит к ущемлению [116]. Раннее хирургическое лечение показано при подозрении на сопутствующую паховую грыжу или патологию яичка (УД: 2) [117, 118]. 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 [119].

По данным анамнеза и обследования, на первой же консультации необходимо решить вопрос о наличии поражения с другой стороны (УД: 2) [120]. 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 [121]. 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) [115, 117]. У опытных хирургов частота повреждения яичек при пластике гидроцеле или паховой грыжи очень низкая (0,3%) (УД: 3). Не рекомендуется назначать склерозирующие препараты, учитывая риск развития химического перитонита в участке брюшины, сообщающемся с влагалищным отростком (УД: 4) [115, 117]. 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 органов мошонки	4	Сильная
Склерозирующие препараты назначать не следует, 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 эпидидимитом/эпидидимоорхитом [122–127]. 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) [128–140]. Травма может быть причиной острой боли в мошонке при наличии гематомы, контузии яичка, дислокации с разрывом или перекрута [141–146]. В редких случаях причиной боли в мошонке легкой/средней степени является некроз жировой ткани у мальчиков препубертатного возраста с избыточным весом после воздействия холода [147].

В этой главе обсуждаются перекрут яичка и эпидидимит, а рецидивирующий эпидидимит 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 эпидидимит характерен для двух возрастных групп: до года и в возрасте 12–15 лет [124, 148, 149]. В одном исследовании частота развития эпидидимита составила около 1,2 случая на 1 тыс. мальчиков в год [150]. В перинатальном периоде перекрут семенного канатика чаще всего развивается до рождения, и в 11–21% случаев наблюдается двустороннее поражение [151]. 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 [152, 153].

Продолжительность симптомов при перекруте яичка меньше (в 69% случаев они развиваются в течение 12 часов), чем при перекруте придатка яичка (62%) и остром эпидидимите (31%) [124, 125, 149].

В ранней фазе диагноз можно поставить исходя из локализации болей. При остром эпидидимите 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 [149].

Патологическое расположение яичка при перекруте встречается чаще, чем при эпидидимите [124]. Простым способом выявления перекрута яичка служит определение кремастерного рефлекса, чувствительность которого составляет 100%, специфичность – 66% (УД: 3) [148, 153]. Придание мошонке возвышенного положения уменьшает выраженность боли при эпидидимите, но не при перекруте яичка.

При эпидидимите часто развивается фебрильная температура (11–19%). При перекруте придатка яичка классический симптом «голубой точки» определяется только в 10–23% случаев [123, 124, 148, 154]. Во многих случаях трудно определить причину острого заболевания мошонки только по данным анамнеза и физикального обследования [122–127, 148, 154].

Положительный результат посева мочи отмечается только в небольшой части случаев при эпидидимите [126, 148, 154, 155]. Следует помнить, что нормальный результат общего анализа мочи не позволяет исключить эпидидимит. 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) [156–161]. 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 [158, 162]. 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 [158]. 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) [158, 163].

Сцинтиграфия и в последнее время динамическая субтракционная МРТ органов мошонки с динамическим контрастированием имеют сопоставимые с УЗИ показатели чувствительности и специфичности [164–167]. 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 [154].

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» [168]. 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 [126, 148, 150].

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 [150, 169]. 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 [170].

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 обследо-

вании (УД: 3) [171]. Для оценки манипуляции можно использовать УЗИ в режиме допплера [172]. 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 [171, 173].

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 [161].

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 [174]. 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 [175].

Раннее проведение хирургического вмешательства с устранением перекрута (среднее время сохранения перекрута < 13 часов) сохраняет фертильность [176]. 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) [174, 175]. 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.

В недавно проведенном исследовании показано, что качество эякулята сохранялось и после орхэктомии, и после орхипексии по сравнению с группой здоровых мужчин, хотя орхэктомия способствовала более качественным морфологическим характеристикам сперматозоидов [177].

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 [178]. Рядом авторов предложено рассечение белочной оболочки с созданием лоскута из влагалищной оболочки с целью профилактики или лечения синдрома сдавления [179].

Для снижения выраженности ишемически-реперфузионного повреждения и сохранения жизнеспособности пораженного и контралатерального яичка рекомендуется использовать внешнее охлаждение и ряд препаратов [180–184]. 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 [185].

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 [166]. Хотя в 30% случаев после паротитного орхита развивается некоторая атрофия, получены противоречивые отдаленные результаты в отношении фертильности [186].

В недавно проведенном исследовании показана нормальная частота наступления беременности после одностороннего перекрута, с отсутствием различий между пациентами, которым выполнены орхипексия и орхэктомия [187].

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 [174]. Ран-

нее 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 [176].

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 [174].

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 [177].

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.

3.4.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению острых заболеваний мошонки у детей

Резюме по данным литературы	**УД**
Диагностика перекрута яичка основана на клинической картине и данных физикального исследования	
УЗИ с допплерографией 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 семенного канатика – неотложное состояние, при котором требуется немедленное 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 с допплерографией, 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 перекруте в пренатальном возрасте 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. [188, 189].

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. Полу-

чены противоречивые данные по тенденции – различные тренды в Европе и повышение показателей в США [190, 191].

3.5.2. Факторы риска

Наиболее вероятные факторы риска развития гипоспадий – генетические, плацентарные и/или связанные с внешней средой (УД: 2b) [188, 189]. 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) [189, 192].

- В 7% семей выявляются родственники с гипоспадией, хотя это чаще наблюдается при дистальных и средних формах [192–195].
- Только в редких случаях удается выявить эндокринные нарушения.
- Риск развития гипоспадий выше у детей, родившихся с низким весом [192–195].
- 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) [193–196].

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 нарушений полового развития, 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) [197].

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) [198] (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 [196, 199, 200]. Он позволяет значительно увеличить размер головки и ствола полового члена (УД: 1b) [201, 202].

Данные трех рандомизированных исследований умеренного качества свидетельствуют о более низкой частоте уретро-кожных свищей и повторных операций у пациентов, которым проводилась предоперационная гормональная терапия [203].

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 [200, 203, 204].

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 [205].

3.5.5.3. Возраст проведения операции

Оперативное лечение первичных гипоспадий обычно проводят в возрасте 6–18 (24) месяцев (УД: 3) [198, 206, 207]. Возраст проведения операции не относится к факторам риска осложнений уретропластики в препубертатном периоде при выполнении тубуляризированной рассеченной урет-

ропластики (TIP) (УД: 2b) [206]. Согласно результатам проспективного контролируемого исследования, частота осложнений после первичной TIP у взрослых в 2,5 раза выше, чем у детей [208] (УД: 2a).

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 [209]. Пластинка уретры содержит соединительную ткань с большим количеством сосудов и во многих случаях не вызывает искривления [210, 211]. 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) [212]. 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 [213] (УД: 2b).

3.5.5.5. Реконструкция уретры

В основе пластики гипоспадий лежит сохранение обильно васкуляризованной пластинки уретры и ее использование для реконструкции уретры [211]. Мобилизация губчатого тела/уретральной пластинки и бульбозного отдела уретры снижает необходимость пересечения уретральной пластинки (УД: 2b) [212].

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 [214–217]. При глубоком рассечении уретральной пластинки при первичной и повторной пластике рекомендуется покрывать поверхность лоскутом внутреннего листка крайней плоти (или слизистой щеки) по типу «inlay» [218]. Это также позволяет продлить разрез за край пластинки для профилактики меатостеноза [219, 220] (УД: 2a).

При дистальных формах гипоспадии описаны различные другие техники (Мэтью, перемещение уретры) [221] (УД: 2b). Для лечения проксимальных форм гипоспадии применяется техника TIP [214–217, 222]. 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 [223] (УД: 2b). 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 [209]. При одноэтапной пластике можно использовать лоскут крайней плоти по типу «onlay» [224] (УД: 2b).

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 [225–227] (УД: 3); альтернативным вариантом является техника Koyanagi-Hayashi [228–231]. В течение последних нескольких лет отдаются предпочтения двухэтапной пластике, которая дает благоприятные результаты и связана с низким риском рецидива вентрального искривления при различной частоте отдаленных осложнений [220, 225, 232–236].

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 [237]. Однако при операции TIP использование лоскута мясистой оболочки крайней плоти снижает частоту образования свищей [214, 215] (УД: 2b).

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 [238, 239]. Общепринято накладывать циркулярную повязку с небольшим давлением, а также назначать антибиотики в профилактических целях (УД: 4) [239]. Проведение антибактериальной профилактики после операции противоречиво (УД: 2b) [240, 241]. 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 [239, 242]. Небольшое число операций, проводимых хирургом, независимо связано с риском развития свища, стриктуры или дивертикула [239, 243] (УД: 3).

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%) [214–217, 222, 239]. При дистальных формах гипоспадий частота осложнений (свищи, меатостеноз, расхождение, рецидив вентрального искривления и гематома) составляет менее 10% [243, 244]. После пластики Мэтью и TIP при дистальных гипоспадиях частота развития свищей составляет 3,4–3,6% [222, 245, 246].

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 [209]. По данным сравнительного исследования, частота осложнений одноэтапной пластики по Koyanagi с модификацией Hayashi достигает 61% [228, 239]. 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 [246, 247]. В недавно проведенном исследовании двухэтапной лоскутной пластики с длительным наблюдением частота осложнений составила 68% [239], а в другом исследовании в 28% случаев потребовалась повторная операция [220, 239].

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 [248]. До половины осложнений, которые требуют повторной пластики, развиваются более чем через год после операции (УД: 2b) [249].

После пластики гипоспадии часто наблюдается обструктивная кривая мочеиспускания, и, хотя в большинстве случаев она не имеет клинического заключения, требуется длительное наблюдение [250–253] (УД: 2a). У больных после пластики гипоспадий ниже скорость мочеиспускания, особенно после коррекции хорд, но она не связана с симптомами нарушенного мочеиспускания [254] (УД: 2a).

Разработаны объективные шкалы для оценки результатов пластики гипоспадии (HOSE) (УД: 2b) [255] и косметического вида (HOPE) (УД: 2a) [256]. Шкала восприятия детьми полового члена (PPS) 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) [257]. Следует признать, что хирурги более оптимистично оценивают косметические результаты по сравнению с родителями, которые заполняют валидированные шкалы [258]. В современных шкалах недостаточно представлены исходы, описываемые пациентами, отдаленные результаты и сексуальная функция [259].

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) [260, 261]. 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 [239, 262].

В систематическом обзоре удовлетворенности пациентов косметическими результатами в отдаленном периоде получены следующие данные [263]:

- 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 [264].

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 – по возможности исправить искривление полового члена, сформировать новую уретру адекватного размера, подвести неомеатус к кончику головки пениса и 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 [265], вызванной нарушением развития во время эмбриогенеза [266]. С другой стороны, частота клинически значимого врожденного искривления намного ниже, поскольку степень искривления и частота сексуальной дисфункции широко варьируют [267]. В большинстве случаев наблюдается вентральное искривление (48%), далее идет латеральное (24%), дорсальное (5%) и сочетание вентрального и латерального (23%) [268]. Большинство случаев вентрального искривления связано с гипоспадиями из-за хорды или вентральной дисплазии пещеристых тел [269]. 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 [270]. 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 [271]. 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 [272]. 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 [273, 274]. В обзоре, в котором сравнивали операцию Несбита/модифицированную операцию Несбита [275] и пликацию [276], показано, что, несмотря на снижение риска осложнений и потерю чувствительности, остается неясным, повышает ли пликация риск рецидива [277]. В зависимости от степени искривле-

ния и техники имеется риск укорочения полового члена, в среднем на 2,5 см в вытянутом состоянии [278, 279].

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 [280].

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 [281–283].

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 [284, 285]. По результатам недавно проведенного метаанализа, средняя пропорция дополнительного роста составляет 76,4% (52,6–93,8%) (УД: 2a) [286]. Это может быть частично связано с отеком яичек из-за пересечения лимфатических сосудов (УД: 2) [287].

Проблемы фертильности появляются у 20% подростков с варикоцеле [288]. Частота неблагоприятного влияния варикоцеле возрастает со временем. После варикоцелэктомии у подростков улучшаются показатели спермограммы (УД: 1) [289–292].

3.7.2. Классификация

Выделяют три степени варикоцеле [293]:

- 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 цветном допплеровском картировании в положении лежа и стоя [294]. 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) [295].

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 [291, 296].

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) [297]. Рекомендуется использовать следующие критерии для проведения варикоцелэктомии у детей и подростков [282]:

- 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 [297].

Снижение объема яичек (левого + правого) по сравнению с возрастной нормой считается хорошим критерием для операции, если будут доступны нормативные показатели [298]. 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 [299–302].

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 [299, 301]. 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) [287, 299, 300, 303]. 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 [299, 301, 304, 305]. Для визуализации лимфатических сосудов рекомендуется вводить в мошонку изосульфан синий [306, 307]. 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 [308, 309].

Требованиям сохранения лимфатических сосудов также соответствует ангиографическая окклюзия внутренних вен семенного канатика, которую проводят путем ретроградной или антеградной склеротизации внутренних вен семенного канатика [310, 311]. 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) [282, 310, 311].

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 [312].

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 [313].

Рабочая группа провела систематический обзор и метаанализ по хирургическому лечению варикоцеле у детей и подростков [314]. 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 см3, 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; ОР 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 (ОР 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

Рекомендации	**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 [315–317]. 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 [318, 319].

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) [318]. 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 [318–320].

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 [321], однако при внебольничных инфекциях частота ниже [321, 322].

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 амбулаторно, с акцентом на доказанности устранения бактериурии и возможным плановым обследованием для исключения анатомических или функциональных нарушений мочевыводящих путей [324].

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 [325]. 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 [326, 327]. Септический шок встречается редко, даже при очень высокой температуре. Признаки ИМВП включают слабость и неспецифичны у детей младшего возраста, но при 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 определение 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 [328].

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 [329]. Если половые органы загрязнены и посев мочи задерживается, наблюдается высокая частота ложноположительных результатов (85–99%) [330, 331];
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 [332]. Этот метод занимает время и требует обучения родителей. Он обладает хорошей корреляцией с результатами надлобковой пункции, с частотой ложноположительных результатов 5%, а ложноотрицательных – 12% [332, 333], однако частота контаминации выше, чем при надлобковой пункции [334];
3) катетеризация мочевого пузыря у девочек грудного возраста и новорожденных детей может быть предпочтительнее надлобковой пункции, хотя чаще связана с контаминацией [335]. 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 [336]. В остальных случаях методом выбора остается надлобковая пункция;
4) надлобковая пункция представляет собой наиболее чувствительный метод сбора неконтаминированной мочи в данной возрастной группе [337, 338]. Использование УЗИ для оценки наполнения мочевого пузыря упрощает процедуру и повышает диагностическую ценность с 60 до 97% [337, 338]. Осложнения встречаются редко и описаны всего в 0,22% случаев, начиная от транзиторной гематурии до перфорации кишечника [339]. У детей в возрасте < 2 месяцев боль после пункции мочевого пузыря сильнее, чем после катетеризации [340].

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 периурет-

ральной 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) [341].

Если того требует клиническая ситуация или при дифференциальной диагностике сепсиса наиболее точным методом сбора мочи является катетеризация или надлобковая пункция [333]. 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 [333, 342], 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) [333, 343].

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 [333].*

2. Микроскопическое исследование. Это стандартный метод оценки пиурии после центрифугирования мочи с порогом 5 лейкоцитов на поле зрения при большом увеличении (25 лейкоцитов/мл) [339]. Более 10 лейкоцитов/мл в нецентрифугированной моче свидетельствует о наличии ИМВП [344], и этот метод полезен в клинической практике [345], хотя он редко выполняется в амбулаторных условиях.
3. Анализ потокового изображения. Метод стал чаще применяться для оценки частиц в нецентрифугированной моче [346]. Число лейкоцитов, клеток плоского эпителия и эритроцитов хорошо коррелирует с показателями, полученными при ручном анализе [333].

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 [319]. Для определения клинически значимой концентрации по-прежнему используется классическое определение 10^5 КОЕ/мл в порции мочи, полученной при мочеиспускании [347, 348]. 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 [349, 350]. 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 [351])

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) [329]. В других исследованиях показано, что УЗИ почек позволяет определить изменения в 37% случаев, а микционная цистоуретрография показывает ПМР в 27% случаев [318]. Примерно в трети случаев на УЗИ пропускается ПМР с расширением ВМП [352]. 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 [353].

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 [354] 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 [355]. 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 [356]. Средняя эффективная доза облучения при одном сканировании составляет 2,84 (1–12) мЗв [357] (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 [358, 359]. Выполнение МЦУГ у пациентов с подтвержденной стерильной мочой в ранние сроки после ИМВП не вызывает осложнений [360]. 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 мочеиспуска-

ния 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 [361–364]. Лечение запоров снижает частоту рецидивов ИМВП [365–367]. 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 [368, 369].

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 [325, 370, 371].

Выбор препарата также зависит от показателей местной чувствительности к антибиотикам, с последующей коррекцией после определения чувствительности выделенного уропатогена [333]. 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 экономический целесообразный подход у детей с ИМВП [370, 372, 373]. Задержка в лечении детей с фебрильной ИМВП на 48–72 часа повышает риск образования рубцов почки [374, 375].

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 [333]. У новорожденных и детей раннего грудного возраста с фебрильными ИМВП в 20% случаев приходит положительный результат посева крови [321, 325]. В позднем грудном возрасте отсутствуют различия между режимами по частоте сморщивания почки, определяемого при сканировании с DMSA [376]. В ряде недавно проведенных 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 [371, 377–379]. Схожие данные получены по амоксициллину/клавуланату [380], 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 [381].

При осложненных ИМВП часто выделяются другие уропатогены, не *E. coli*, такие как *Proteus mirabilis, Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, энтерококки и стафилококки [325].

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 [382], с коррекцией препарата после получения результатов посева [383].

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 [384]. 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% [385]. 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 [386].

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 [387].*

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 [387].*

[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 [387].*

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 [388–391]. Однако в двух недавно опубликованных проспективных рандомизированных исследованиях, а также одном метаанализе показано снижение риска развития ИМВП на фоне длительной антибактериальной профилактики [377, 392, 393] (см. также главу 3.13 по ПМР).

По данным рандомизированных исследований, клюквенный морс, а также пробиотики снижают риск ИМВП [394–396]. В анализе базы данных Кохрана авторы не смогли исключить некоторую эффективность пробиотиков [397].

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 [387].*

*** 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 [398]. 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) [399].

Поскольку в исследованиях используют разные определения и критерии, сложно оценить эпидемиологию этих расстройств. Показатели распространенности широко варьируют, от 1 до 20% [400–408]. Они могут возрастать вследствие повышенной осведомленности и улучшения доступа к специализированной медицинской помощи [409, 410].

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 [411].

Описана связь между заболеваниями НМП и нарушениями поведения, например гиперактивным расстройством с дефицитом внимания [412–414].

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 сдерживающие маневры, 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 [415].

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 [416]. 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 [414, 417–420].

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 [421, 422]. 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 [423, 424].

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 [425, 426].

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) [427].

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 тренировкам для расслабления мышц тазового дна и избегания задержек мочеиспускания;

- 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 [409], 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 [428].

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 [361, 429–434].

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 [435].

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 [427] (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 [436, 437]. В некоторых случаях можно дополнительно назначить лекарственную терапию. Показана эффективность спазмолитиков и антихолинергических препаратов, хотя уровень достоверности низкий [438].

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 [439], в то время как в другом исследовании по пропиверину показаны его безопасность и эффективность (УД: 1) [440]. В недавно проведенном исследовании показана эффективность солифенацина, с побочными эффектами в виде запоров и изменений на электрокардиограмме [441].

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 иссле-

дованиях не подтверждена их эффективность [442]. Перспективными представляются инъекции ботулотоксина, но их применение не является рецептурным [443].

В метаанализе показано, что нейромодуляция приводит к частичному улучшению симптомов при ненейрогенном ГАМП, однако она не дает полного клинического ответа. Нейромодуляция в поликлинических условиях выглядит более эффективной, чем самостоятельно проводимая нейромодуляция [444].

Эти новые методы лечения можно рекомендовать только при резистентности к стандартной терапии [445]. Несмотря на эффективность при ближайшем наблюдении, в отдаленном периоде сохраняется высокая частота рецидива симптомов, что требует длительного контроля [446]. Кроме того, многие пациенты во взрослом возрасте могут обращаться с различными формами дисфункции НМП [447].

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 [425, 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) [448, 449].

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 неод-

нородное заболевание. Описаны локусы поражения в хромосомах 12, 13, 22 [449]. 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 [425, 448, 449]. В последнее время уделяется внимание хронобиологии мочеиспусканий, поскольку описаны циркадные ритмы функции почек, головного мозга и мочевого пузыря (УД: 1) [450].

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 [451]. 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 [452] (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 просыпание 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 сигнализа-

ции имеет исходную эффективность 80%, низкую частоту рецидивирования, особенно если ночной диурез не превышает возрастную норму емкости мочевого пузыря [453]. 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) [454, 455]. Однако после прекращения введения аналога антидиуретического гормона отмечается высокая частота рецидива заболевания [451], хотя недавно показано, что постепенная отмена позволяет снизить риск рецидива (УД: 1) [456].

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 [448]. 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) [457]. На рис. 5 представлены пошаговый алгоритм оценки и варианты лечения ночного 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.

Рис. 5. Оценка и лечение энуреза

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 [458–460]. 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) [461].

Нейрогенный мочевой пузырь у детей с миелодисплазией проявляется различными вариантами детрузорно-сфинктерной диссинергии различной степени тяжести [462]. Примерно у 12% новорожденных, страдающих миелодисплазией, сразу после рождения не выявляют каких-либо симптомов неврологических нарушений [463]. 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 [463]. 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 [464–467]. Даже в современных сериях примерно у 50% пациентов сохраняется недержание мочи, а у 15% нарушена функция почек к возрасту 29 лет [468]. В недавно проведенном 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 [469]. Термин «удержание мочи» используется в исследованиях в разных значениях, и определение «почти сухой» встречается всего в четверти публикаций [470].

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 послед-

ние годы, несмотря на общепринятые рекомендации по дополнительному приему фолиевой кислоты [471]. 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 [472, 473]. 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 [474]. У детей с аномалиями развития аноректальной области может развиваться нейрогенный мочевой пузырь [475]. 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 [476, 477].

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 [478–480]:

- 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 [481–483]. 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 [484, 485]. 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 [486], 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 [487].

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 [488]. 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 [389], 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 Кохрановском 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 [490]. При высокой степени бактериурии показана антибактериальная терапия; детям старшего возраста достаточно однократного введения препарата [491].

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 [488]. Давление детрузора в точке утечки является более точным показателем, чем абдоминальное давление, но у детей не всегда возможно удержать ректальный датчик [488]. 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 [492–495].

3.11.3.5. Уродинамические исследования

При выполнении и описании результатов уродинамического исследования у пациентов с нейрогенным мочевым пузырем необходимо следовать стандартам ICCS [417, 478]. Уродинамическое исследование с естественным наполнением у детей с нейрогенным мочевым пузырем позволяет чаще выявить гиперактивность, чем стандартное исследование [496, 497]. Оно также показано в том случае, если нормальные результаты уродинамического исследования не соответствуют клиническим симптомам и другим данным [497].

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 [498–500]. Положительный результат хорошо коррелирует с артериальной гипертензией во взрослом возрасте, а УЗИ имеет низкую корреляцию с наличием рубцов [499]. 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 [458–460]. 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 [501]. 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 [502].

Открытые и эндоскопические операции для внутриутробной коррекции миеломенингоцеле выполняются для максимально раннего закрытия дефекта с целью уменьшения неврологических, ортопедических и урологических расстройств [503]. 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 [473], 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 [504]. Несмотря на ряд многообещающих публикаций [504–507], ухаживающим лицам необходимо понимать высокий риск развития нейрогенного мочевого пузыря, как показано группой врачей из Бразилии [508]. 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 [509–511]. 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 [512, 513].

В Кохрановском 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 [514–517]. При микробиологическом исследовании катетеров отмечена тенденция к снижению восстановления уропатогенов при использовании гидрофильных катетеров. Кроме того, описана тенденция к более высокой удовлетворенности больных [518]. 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 [519, 520]. Эффективность и побочные эффекты зависят от распределения рецепторов M1–M5 типа [521]. В мочевом пузыре находятся подтипы M2 и M3 [520, 522]. Наиболее часто для лечения нейрогенной дисфункции мочевого пузыря у детей используют оксибутинин, с эффективностью 93% [523, 524]. 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 [525, 526].

Внутрипузырное введение показано при тяжелых побочных эффектах на фоне перорального приема, и в литературе показана его эффективность и хорошая переносимость при длительном применении [527, 528]. При трансдермальном введении значительно ниже отношение N-дезэтилоксибутинина к оксибутинину, однако у 12 из 41 пациента развились кожные реакции [529]. Кроме того, имеются опасения по поводу центральных антихолинергических побочных эффектов, связанных с оксибутинином [530, 531]. В двойном слепом исследовании с переходом между группами и в исследовании типа «случай – контроль» не выявлено отрицательного влияния на внимание и память детей [532, 533]. Также у детей применяются толтеродин, солифенацин, троспия хлорид и пропиверин и их комбинации [534–540]. Доза оксибутинина для приема внутрь составляет до 0,2 мг/кг каждые 8 часов [520]. 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 [509, 511, 541]. Альтернативными препаратами при нейрогенном мочевом пузыре являются бета-3-агонисты (мирабегрон). К настоящему времени практически отсутствует опыт применения этого препарата [542], вследствие чего нельзя дать рекомендации.

У детей с нейрогенным мочевым пузырем α-адреноблокаторы облегчают опорожнение мочевого пузыря [543]. 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) [543–545]. Препараты хорошо переносятся, но в одном исследовании показана их неэффективность [544].

Введение ботулотоксина типа А: при нейрогенном мочевом пузыре и неэффективности антихолинергических препаратов методом выбора является нерецептурное введение ботулотоксина типа А в подслизистую или детрузор [546, 547]. 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% [546]. Ботулотоксин типа А более эффективен при выраженной гиперактивности детрузора, но его эффективность ниже при неподатливом мочевом пузыре без гиперактивности [548, 549]. Введение ботулотоксина в треугольник Льето безопасно в отношении рефлюкса и повреждения ВМП, хотя его эффективность не изучалась [550].

Чаще всего ботулотоксин вводят в дозе 10–12 Ед/кг, максимально – до 200–360 Ед [546]. При этом в одном исследовании показаны сопоставимые результаты при введении дозы 5 Ед/кг [551]. 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 [547, 552, 553].

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 [554, 555].

Нейромодуляция

Внутрипузырная электрическая стимуляция мочевого пузыря [556–558], стимуляция крестцового нерва [559–560] и чрескожная нейромодуляция [561] остаются экспериментальными методами, и их нельзя рекомендовать к применению вне рамок клинических исследований. Это относится и к интрадуральному анастомозу соматического и вегетативного нерва [562, 563].

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 [564–566].

Везикостомия
Везикостомия, предпочтительно по Blocksom [567], 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 [568–570]. 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 [571].

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 [520] 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 [572]. Риск перфорации кишки во время ирригации составляет 1 на 50 000 [573]. 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 [574, 575]. 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 [576]. 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 [575]. Хотя более чем у половины детей при стерильной периодической катетеризации выявляют бактериурию, при отсутствии клинических проявлений лечение не требуется [578, 579]. 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 [580]. 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 [581]. По данным рандомизированного исследования (n = 20), капсулы с клюквой статистически значимо снижают риск ИМВП и частоту бактериурии [582]. При ПМР антибактериальная профилактика показана при рецидиве ИМВП [583, 584].

3.11.4.4.1. Инфекции мочевыводящих путей и чистая периодическая катетеризация

У 42–76% пациентов выявляется бессимптомная бактериурия [512, 520, 585]. 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 [586]. Длительная антибактериальная профилактика не показана детям с нейрогенным мочевым пузырем, которым проводят чистую периодическую катетеризацию [520]. При рецидивирующих ИМВП можно проводить внутрипузырные инстилляции гентамицина [587, 588].

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 [589]. У пациентов с ранним и сохраняющимся после лечения рефлюксом при низком давлении в мочевом пузыре, подтвержденном при видеоуродинамическом исследовании, повышен риск пиелонефрита [590]. Высокая степень рефлюкса перед аугментацией увеличивает риск сохранения симптоматического рефлюкса после энтероцистопластики [591]. 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 [592] в отличие от открытых вмешательств, обладающих высокой эффективностью [593], 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 [594]. У девочек с миеломенингоцеле чаще наблюдается раннее наступление пубертатного периода [595]. 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 [594, 596]; напротив, в итальянском исследовании мужчины были более активными [597]. Основным прогностическим фактором сексуальной активности является уровень поражения [597, 598]. Эффективность силденафила при эректильной дисфункции достигает 80% [599, 600]. 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 [596, 601]. Только 17–33% больных спрашивают врача о сексуальной функции, а 25–68% информированы врачами о репродуктивной функции [594]. 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 [602]. 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 [603–606]. Энтероцистопластика позволяет увеличить вместимость мочевого пузыря, уменьшить давление накопления и улучшить выделение мочи из ВМП [607], что позволяет достичь хороших, социально приемлемых показателей удержания мочи, в том числе при выполнении операции на инфравезикальном отделе [608]. 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 ближайшем периоде 13% [609, 610]. У пациентов с высокой ожидаемой продолжительнос-

тью жизни при длительном наблюдении увеличивается частота осложнений [609–612]. По данным базы Paediatric Health Information System, 10-летние показатели разрыва мочевого пузыря составляют 6,4%, тонкокишечной непроходимости – 10,3%, камней мочевого пузыря – 36%, пиелонефрита – более 33%, а повторной аугментации – до 13% [613]. Частота одного из наиболее тяжелых осложнений – перфорации мочевого пузыря – составляет 6–13% [614]. Инфицирование вентрикуло-перитонеального шунта после операций на желудочно-кишечном тракте и урологических вмешательств происходит в 0–22% случаев. По данным недавно проведенного исследования, подготовка кишечника не оказывает влияния на частоту осложнений (10,5 и 8,3%) [615].

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 [616]; кроме того, у пациентов появляется пожизненный риск развития второго рака [617–619]. 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 [620, 621], но оно позволяет предотвратить запущенные стадии рака. Woodhouse и соавт. не рекомендуют проводить цистоскопию в течение первых 15 лет после операции [622]. 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 [623].

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. [624]; эффективность зависит от отбора больных, и в 73% случаев требуется повторная аугментация [625, 626].

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 [627–630]. Аутоаугментация может быть эффективной, если вместимость мочевого пузыря до операции составляет 75–80% от ожидаемой по возрасту [631, 632]. Эффективность серозно-мышечной цистопластики не сравнивали со стандартной аугментацией сегментом кишки [633]. 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 [634, 635]. 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 [636–641]. Установка фасциального или искусственного слинга обеспечивает удержание мочи в 40–100% случаев. Большинству пациентов установку слинга проводят в комбинации с аугментацией мочевого пузыря [642, 643]. 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 [458]. В отличие от аутологичных слингов искусственные слинги у девочек, проводящих чистую периодическую катетеризацию через уретру, имеют высокие показатели осложнений [644]. У мальчиков можно рассмотреть этот вариант [645], 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 [646]. По данным литературы, показатели удержания мочи у отобранных пациентов достигают 85% [647–650]. 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 [651]. В зависимости от длительности наблюдения частота эрозий достигает 29%, а повторных вмешательств – 100% [652].

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 [653, 654]. У больных с хоро-

шей 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 для избегания 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 [655]. 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 [656]. 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 [657].

Объемообразующие средства имеют низкие показатели эффективности (10–40%) и в большинстве случаев дают временное улучшение [658–660]. При этом они не ухудшают результаты последующих вмешательств [661].

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 [662, 663]. Частота осложнений достигает 33%, а в 15% случаев развивается пузырно-уретральный/пузырно-влагалищный свищ [664]. 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 [664, 665].

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 [666, 667].

Стому можно вывести в области пупка или правом нижнем отделе брюшной стенки, с использованием VQZ-пластики [668]. 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 [669–672]. 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 [608, 673, 674]. Для лечения таких пациентов можно использовать простой алгоритм (рис. 6).

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 [618, 619, 675–681]. 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.

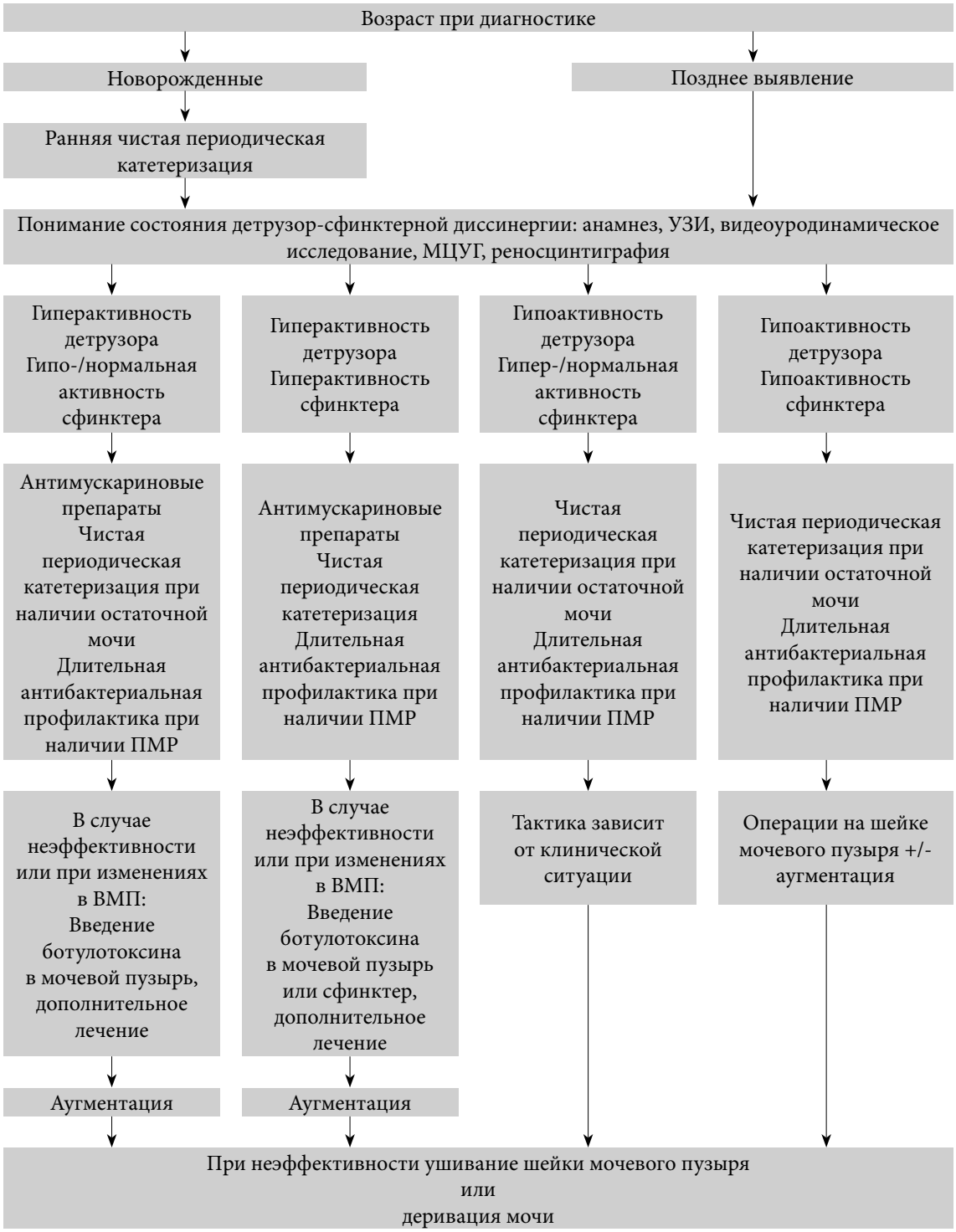


Рис. 6. Алгоритм лечения детей с миелодисплазией и нейрогенным мочевым пузырем

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	2а
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	2а
У детей при нейрогенном мочевом пузыре нарушается не только функция мочеиспускания, но и функция кишечника, которая требует динамического наблюдения и при необходимости лечения	2а
Основные цели лечения включают профилактику ухудшения состояния ВМП и обеспечение удержания мочи в соответствующем возрасте	2а
Введение ботулотоксина в детрузор у детей, у которых неэффективны антихолинергические препараты, положительно влияет на клинические и уродинамические показатели	2а

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	3	Сильная
Первой линией терапии у новорожденных с подозрением на гиперактивный мочевой пузырь являются антихолинергические препараты	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 [682]. 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 [683].

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 [684].

3.12.2. Диагностика

Благодаря широкому распространению УЗИ при беременности гидронефроз стали чаще выявлять во внутриутробном периоде [685]. 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. 7).

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 [686].

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 [687]. 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 [688]);
- клапаны уретры;
- уретероцеле;
- дивертикулы;
- нейрогенный мочевой пузырь.

Методом выбора для первичной диагностики является традиционная микционная цистоуретрография (МЦУГ) [689].

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 (меркаптоаце-

тилтриглицин). Исследование необходимо выполнять в стандартных условиях (гидратация, уретральный катетер) в возрасте от 4 до 6 недель [690]. 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 [691]. 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.

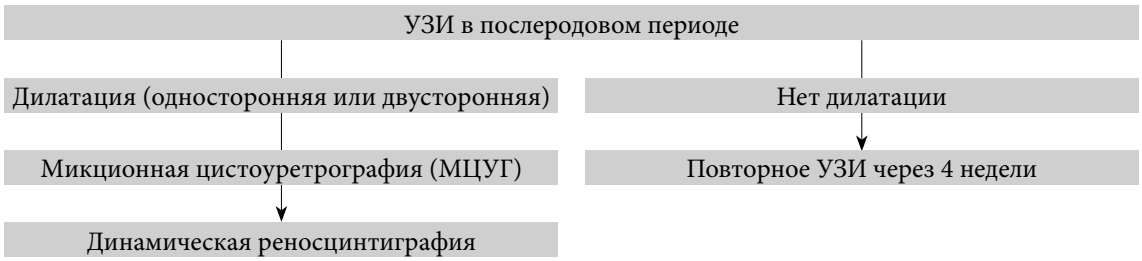


Рис. 7. Диагностический алгоритм при расширении ВМП*

** 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% [687].*

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 [692].

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 [693], а для другого доступен только тезис к конгрессу [694]. В обеих публикациях представлены неполные данные и результаты.

Рабочая группа ЕАУ по детской урологии провела систематический обзор, в котором проанализирована литература с 1980 г. [695]. 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 [693], 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 [694]. 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 [693].

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 [696]. 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 [486].

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 [697, 698]. В недавно проведенном 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 [699]. Робот-ассистированная пиелопластика обладает всеми преимуществами лапароскопии, но также дает маневренность, качество визуализации, легкость в наложении швов и повышенную эргономику, ценой более высоких расходов [700, 701]. 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 [702]. 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 [703].

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 [704]. По данным литературы, вмешательство чаще проводится при диаметре мочеточника > 10–15 мм [705].

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 [706]. 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 созда-

нии простых и практичных рекомендаций можно недооценить сложность ПМР в качестве симптома различных нарушений [707].

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 [708]. 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% [709]. У детей грудного возраста с гидронефрозом, антенатально диагностированным на УЗИ, которым проводят скрининг, частота ПМР составляет 16,2% (7–35%) [710]. 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%) [710].

У потомков и сибсов обычно выявляются легкие степени рефлюкса [710], с более ранним спонтанным разрешением [711]. 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 [712].

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 [713–716].

Существует четкая связь между дисфункцией НМП и ПМР [362]. 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 [362]. В ряде исследований описано, что частота ПМР у детей с дисфункцией НМП составляет 40–60% [717]. 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 [718].

Самостоятельное разрешение ПМР зависит от возраста при диагностике, пола, степени, стороны поражения, клинической картины и анатомии [711] 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 [718–720].

Неблагоприятные прогностические факторы для самостоятельного разрешения ПМР включают деформации коркового вещества, дисфункцию мочевого пузыря и прорывную фебрильную ИМВП [721–723].

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 [724–726].

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 [727–732], а у пациентов с дисфункцией НМП этот показатель может достигать 30% [500, 726, 733]. 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 [734].

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 [735]. В 1985 г. Международный комитет по изучению рефлюкса предложил стандартную систему классификации ПМР [736, 737] (табл. 7). Балльная система объединяет две ранее использовавшиеся классификации и основана на степени ретроградного заполнения и дилатации мочеточника, почечной лоханки и чашек при МЦУГ [737].

Радиоизотопные исследования для диагностики ПМР имеют значительно более низкую лучевую нагрузку, чем МЦУГ, хотя уступают цистографии по анатомической детализации [738]. В последних исследованиях по альтернативным методам визуализации для определения ПМР показаны хорошие результаты микционного УЗИ и магнитно-резонансной МЦУГ [739–741]. Микционная уросонография с внутрипузырным контрастным усилением обладает высокой чувствительностью и дает сопоставимые результаты со стандартной МЦУГ, позволяя избежать лучевой нагрузки [742, 743]. 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 [744]

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 [745]. Реносцинтиграфию с DMSA можно использовать как метод диагностики во время предполагаемой атаки острого пиелонефрита [746]. Дети с нормальным накоплением DMSA во время острой ИМВП имеют низкий риск повреждения почки [746, 747].

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) [362]. 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 [748, 749].

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 [727, 750]. Степень гидронефроза не считается достоверным показателем ПМР даже при том, что изменения коркового слоя почки чаще встречаются при высокой степени гидронефроза [710]. Изменения коркового слоя на УЗИ (истончение и неровность контура, наряду с повышенной эхогенностью) требуют проведения МЦУГ для выявления ПМР [710]. 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 [710, 729, 751–753].

Если у детей, у которых антенатально диагностирован гидронефроз, появляется симптоматика с развитием ИМВП, необходимо рассматривать проведение МЦУГ для дальнейшего обследования [752]. 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 [744]. 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 [710, 712, 754, 755]. 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 [756]. 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 [355, 757–759].

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 [718, 760]. 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 [761].

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 [762];
- 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 [500, 760, 763–765];
- выполнение обрезания в раннем грудном возрасте можно рассматривать как часть консервативного лечения, поскольку оно значительно снижает риск развития инфекции [766].

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 [767–769]. 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 [388–391, 769, 770]. 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 [393, 771–773]. 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 [774].

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 антибиотикопрофилактики 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) [775, 776].

Хотя самые высокие результаты показаны для ПТФЭ [777], он не одобрен для использования у детей из-за беспокойства относительно миграции частиц [778]. 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 [779], однако в исследованиях с длительным наблюдением наблюдалась высокая частота рецидивов, которая может достигать 20% в течение двух лет [769].

В метаанализе [780], 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 [781–783].

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%) [784]. 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%) [785].

В настоящее время наиболее широко применяемый и обоснованный метод – перекрестная реимплантация треугольника Льето, описанная Коэном [783]. 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 [786]. 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 недавно проведенном метаанализе 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 [787–790].

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 [766, 791–799].

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 [800]. Другую важную группу риска составляют пациенты после аугментации мочевого пузыря, у которых частота мочекаменной болезни составляет до 15% [801].

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 недавно проведенных эпидемиологических исследованиях показано увеличение распространенности мочекаменной болезни у детей также и в западных странах [802–804], особенно у девочек, лиц европейской расы и детей старшего возраста [805]. Более 70% камней у детей состоят из оксалата кальция, а инфекционные камни чаще встречаются у детей младшего возраста [806].

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).

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) [807].

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) [808].

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 [807, 808]. 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, магния, pH и паратгормона в крови. Кроме того, следует определить pH свежесобранной мочи [807–809]. Далее необходимо собрать суточную мочу для определения в ней содержания кальция, фосфора, натрия, магния, мочевой кислоты, цитрата, оксалата.

Первоначальное лечение во всех случаях направлено на повышение потребления жидкости и увеличение диуреза. Для повышения эффективности терапии обязательно следует скорригиро-

вать 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 [810]. 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) [811].

Для лечения гиперкальциурии, особенно при почечной форме, можно назначить гидрохлортиазид и другие тиазидные диуретики в дозе 0,5–1 мг/кг/сут (УД: 3) [812–815]. 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. При низком уровне цитрата или сохранении гиперкальциурии, несмотря на лечение, эффективна цитратная терапия (УД: 4) [812, 816].

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 [817–819], 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) [812, 820].

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 [821–823].

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 [822, 824].

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) [813]. 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) [812].

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 [812]. 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).

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) [825].

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 [826] и неэндемичных регионах [806, 827]. 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 [828, 829].

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) [830–832]. 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 [833]. Внутривенную пиелографию у детей проводят редко, но она может потребоваться для оценки анатомии чашечек перед проведением чрескожных или открытых операций.

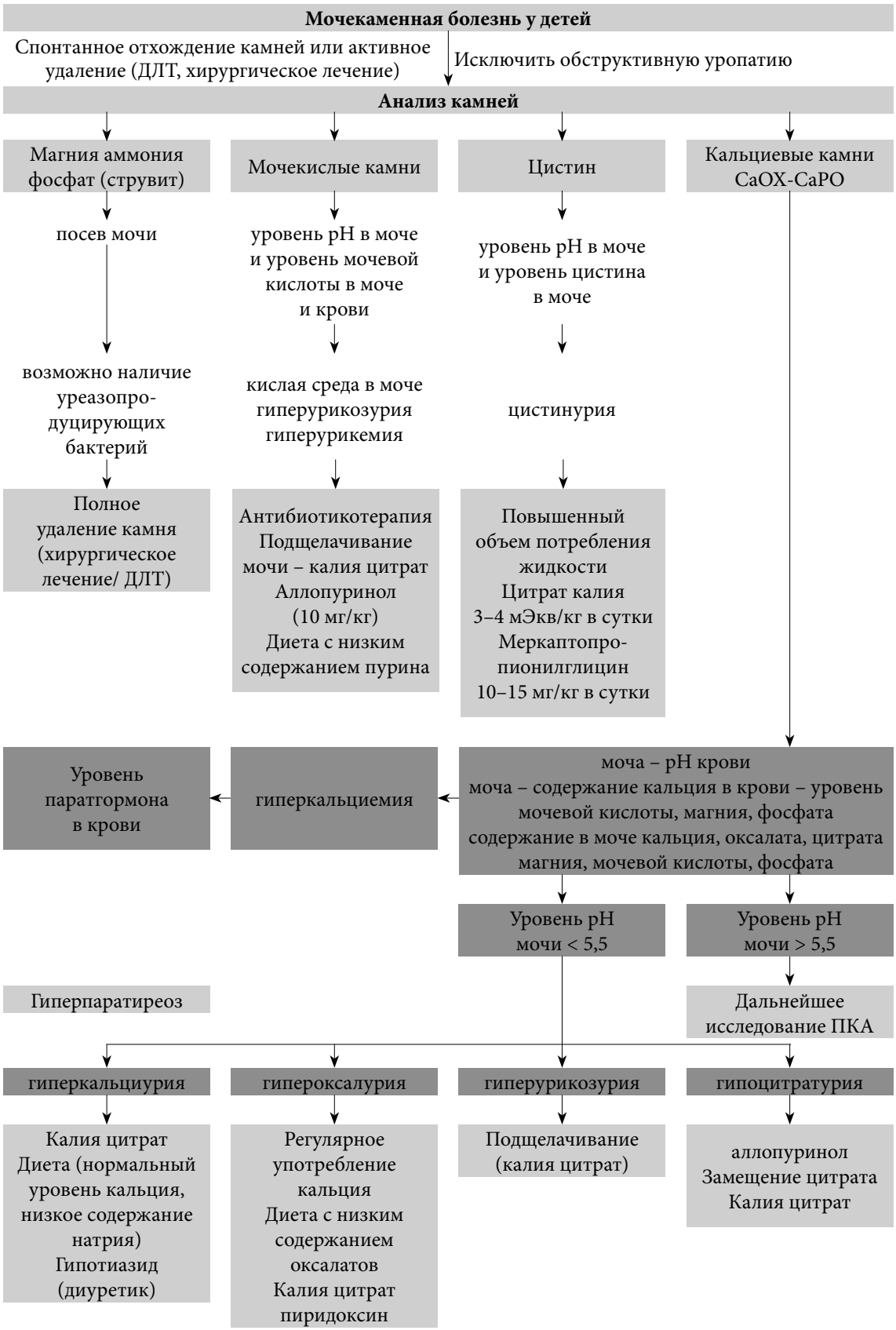
3.14.3.2. Оценка метаболических нарушений

Учитывая высокую распространенность предрасполагающих факторов к мочекаменной болезни у детей и высокую частоту рецидивирования камней, всем детям необходимо провести комплексное метаболическое обследование [800, 825, 834, 835].

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. 8 представлен алгоритм проведения метаболического обследования при мочекаменной болезни у детей и схема планирования лекарственной терапии.



ПКА – почечный канальцевый ацидоз.

Рис. 8. 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 мочека-

менной 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 [835–837]. 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 [838], в последнем метаанализе трех рандомизированных и двух ретроспективных исследований показано, что литокинетическая терапия повышает вероятность самостоятельного отхождения камней и снижает частоту осложнений [839]. 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 [840, 841]. 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 [842–849].

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 [836, 850, 851]. 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) [852].

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 [836, 850, 851, 853–857].

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% [858–860].

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 [859–862].

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 [855].

Хотя установка стентов не влияет на показатели удаления камней, при отсутствии стента выше общая частота развития осложнений и продолжительность госпитализации [855, 857]. 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 дли-

тельной обструкции мочевыводящих путей. При длительной обструкции после ДУВЛ может потребоваться стентирование или установка нефростомы [825, 854].

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 [841] и 1000 HU [863]. Согласно результатам двух недавно проведенных 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 [864, 865].

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 [866]. 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 [867–876].

3.14.4.2. Чрескожная нефролитотрипсия

При лечении большинства почечных камней у детей метод 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 [866, 877, 878].

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% [870, 879–883].

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% [884–889] и тесно связана с объемом камня, временем операции, размером кожуха и числом доступов [888, 890, 891]. В недавно проведенных исследованиях частота послеоперационных инфекционных осложнений, включая фебрильную температуру, в том числе с подтвержденной ИМВП, составила менее 15% [884, 885, 887–889, 892], 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 [878, 893, 894], а также ультраминиЧНЛ через кожух 12 Ch [895] с более низкой частотой переливания крови [893]. Миниатюризация техники привела к появлению микроЧНЛ 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 [896]. По данным недавно опубликованного исследования, микроЧНЛ у детей обладает сопоставимой эффективностью и реже требует дополнительного лечения, чем ДУВЛ (УД: 3) [897]. При камнях размером 10–20 мм микроЧНЛ имеет сопоставимые результаты и связана с более низкой кровопотерей, чем миниЧНЛ (УД: 3) [898]. 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 [886, 892] или полным отсутствием дренажей [899]. Кроме того, у детей описано использование УЗИ для пункции [900] и ЧНЛ в положении на спине [901].

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) [884, 886, 887, 889–892, 894–901].

3.14.4.3. Уретерореноскопия

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) [866, 868, 874, 902–905].

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 [867–876].

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 [906]. 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 [907].

В недавно проведенном литературном обзоре представлено возрастающее количество исследований гибкой УРС у детей. Метод эффективен при камнях почки и мочеточника [908–912]. 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 [909, 911]. Эту проблему позволяет решить стентирование для пассивной дилатации устья с выполнением УРС вторым этапом. Эффективность метода варьирует от 60 до 100%, с незначительным числом осложнений [908, 910–913]. Необходимость проведения повторного вмешательства зависит от размера камня [912]. В сравнительном исследовании показано, что ретроградная интраренальная хирургия (РИРХ) имеет сопоставимую эффективность с ДУВЛ через три месяца наблюдения, но реже требует повторного лечения [914], однако при камнях размером более 2 см РИРХ уступает по эффективности миниЧНЛ, хотя связана с более низкой лучевой нагрузкой, частотой осложнений и длительностью госпитализации [915] (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 [916] (УД: 3). В двух недавно проведенных метаанализах показано сопоставимое время операции и показатели полного удаления камня для РИРХ и ЧНЛ. Кроме того, после РИРХ ниже общая частота осложнений [917], а ЧНЛ более эффективна при камнях размером более 20 мм [918].

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 [919–922].

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 [923].

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 [924]. Эктопия мочеточника сопровождается полным удвоением почки в 80% случаев, однако у 50% мальчиков она развивается без удвоения [925].

3.15.2. Классификация

3.15.2.1. Уретероцеле

Уретероцеле представляет собой кистозное расширение внутрипузырной части подслизистого отдела мочеточника. Его этиология остается неизученной [926–928]. 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 [929]. ПМР наблюдается в 50% случаев на ипсилатеральной стороне и в 20% случаев – на контралатеральной стороне. Рефлюкс в уретероцеле встречается редко [930]. При эктопической форме верхний полюс поражен, нередко с дисплазией и снижением или отсутствием функции [931, 932]. 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 [931, 932].

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 почки 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 [933]:

- 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 [934]. 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 [935]. При магнитно-резонансной урографии можно определить морфологическое состояние верхнего полюса и нижних отделов, а также второй почки, но она не позволяет прогнозировать гистологию [936, 937]. Функциональная магнитно-резонансная урография позволяет оценить раздельную функцию почек с достаточно низкой вариацией у одного и разных исследователей [938]. Учитывая риск рефлюкса высокой степени, для его выявления в ипси- или контралатеральном мочеточнике и для оценки степени внутриуретрального пролапса уретероцеле обязательно проводят МЦУГ [939]. При затрудненной 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 [940];
- 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 [941]. В некоторых случаях массивный эктопический мочеточник сдавливает мочевой пузырь, с картиной, похожей на псевдоуретероцеле [942].

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 [943].

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 [944–948]. 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 [949]. В случае выявления уретероцеле на УЗИ показано профилактическое назначение антибиотиков до выполнения МЦУГ.

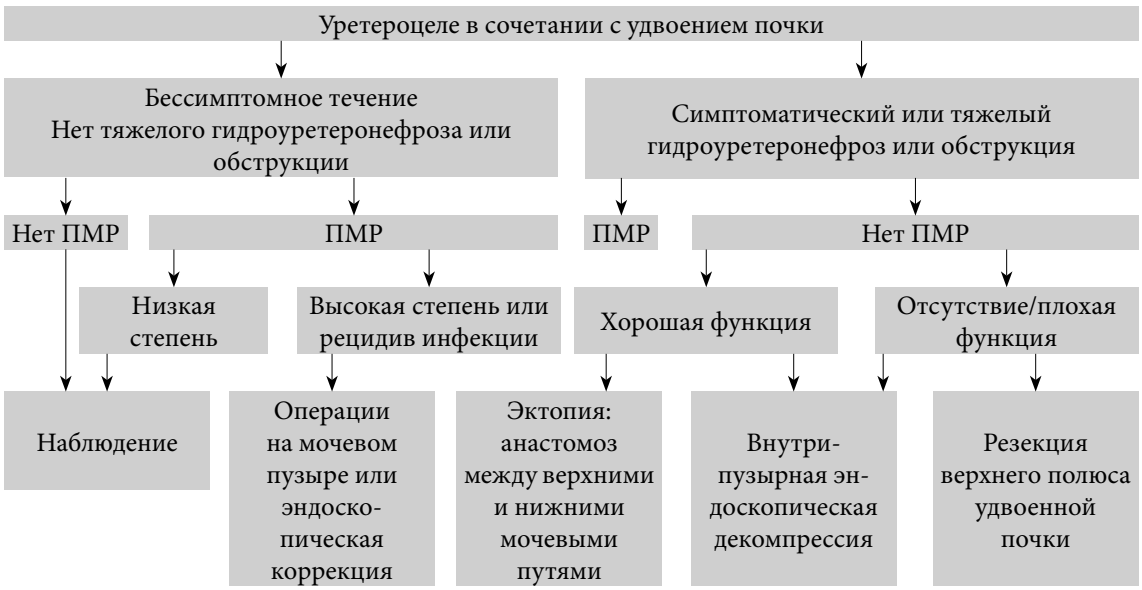
3.15.4.1.1. Раннее лечение

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 [950, 951].

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 [949, 952]. По данным метаанализа, дополнительные хирургические вмешательства чаще требуются после эндоскопического рассечения внепузырного уретероцеле по сравнению с внутрипузырным уретероцеле [945]. Они необходимы при неэффективности декомпрессии, наличии выраженного рефлюкса либо обструкции ипси- или контралатерального мочеточника и/или обструкции шейки мочевого пузыря или сохранении уретероцеле [953].

Объем хирургического лечения может быть различным, от резекции верхнего полюса до полной ипсилатеральной реконструкции НМП [948, 954–956]. 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% [949, 957]. Другим вариантом является реконструкция НМП у пациентов с плохо или нефункционирующим верхним полюсом [958]. В настоящее время, несмотря на успешные операции, некоторые авторы считают, что некоторым пациентам хирургическое лечение не показано [959], поскольку менее агрессивные методы и консервативное ведение со временем дают сопоставимые функциональные результаты [960].



Обструкцией считается расширение мочеточника, дренирующего нижний полюс удвоенной почки или контралатеральную почку при отсутствии рефлюкса или обструктивный тип кривой на диуретической ренографии.

Рис. 9. Алгоритм лечения уретероцеле с удвоением почки в возрасте после 3–6 месяцев [949]

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 [961–964]. К настоящему времени не определено, какой из доступов предпочтительнее [965]. 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 [966].

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» [967, 968].

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» [969]. Парламентская ассамблея пришла к выводу, что большинство лиц с нарушением полового развития 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, что 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 внут-

ренние 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 [970].

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 [971, 972].

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. [973]. Поскольку область 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 соль-теряющей 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 [967, 968, 974].

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 [968].

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 соль-теряющей форме.

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 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

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 [975].

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 [976, 977].

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 [978, 979].

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 соль-теряющей 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 [969, 980, 981].

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 [982].

3.16.5. Риск развития опухоли

У детей с НПР повышен риск развития злокачественных герминогенных опухолей по сравнению с общей популяцией [983].

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 [984]. В отношении тактики, для первичного обследования можно выполнить биопсию яичка во время возможной орхипексии с последующим регулярным самообследованием и ежегодным выполнением УЗИ [970].

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. Клапаны задней уретры

3.17.1. Эпидемиология, этиология и патогенез

Клапаны задней уретры (КЗУ) – одна из немногих врожденных аномалий мочевыводящих путей, опасных для жизни. Она выявляется в период новорожденности. В недавно проведенном систематическом обзоре показано, что риск хронической болезни почек при КЗУ повышен до 32%, а терминальной стадии хронической почечной недостаточности – до 20% [985]. Почти 17% случаев почечной недостаточности у детей связаны с КЗУ [986]. Частота развития КЗУ составляет 1 случай на 7000–8000 рожденных живых детей [987, 986].

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» [989], чаще всего используется классификация, предложенная автором Hugh Hampton Young [990].

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» [990].

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» [990]. Описанную поперечную мембрану связывают с неполным растворением мочеполовой части клоакальной мембраны [991]. Эмбриологическое происхождение клапанов уретры плохо изучено. Эта мембрана может быть патологическим включением мезонефрических протоков в клоаку плода [992].

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 [993]. 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 [994]. 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 [995]. Другими типами механизмов «выпускного клапана» могут быть дивертикулы в мочевом пузыре и экстравазация мочи, в том числе с развитием мочевого асцита [996]. Однако в отдаленном периоде этот предположительно защитный механизм не обеспечивает статистически значимого различия по сравнению с другими вариантами КЗУ [997, 998].

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 [999]. Частота неопущения яичек при КЗУ выше в 10 раз и составляет 12–17% [1000].

3.17.4. Лечение

3.17.4.1. Лечение в антенатальном периоде

Почти 40–60% случаев КЗУ диагностируют до рождения [1001]. Вследствие внутриутробной обструкции снижается диурез, что в свою очередь может приводить к олигогидрамниону. Амниоти-

ческая 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 [1002]. 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 [1003]. 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% [1002, 1004, 1005].

Хотя шунтирование эффективно в коррекции олигогидрамниона, оно не влияет на исход и отдаленные результаты пациентов с КЗУ [1004, 1005]. В рандомизированном исследовании PLUTO-trail не подтверждено эффективности установки шунта. В недавно проведенном метаанализе не показано положительного влияния шунта на функцию почек при длительном наблюдении [1006, 1007].

Антенатальное лечение КЗУ, включая цистоскопию с лазерной абляцией, имеет высокую частоту осложнений, и в литературе отсутствуют данные по его эффективности [1008, 1009]. 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 [1010, 1011]. 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 [1012–1014].

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 [1015]. Хотя существуют опасения, что такая процедура может снижать податливость или вместимость мочевого пузыря, до настоящего времени не получено убедительных данных в пользу этого предположения [1016, 1017]. 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 [1018].

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 пузыря. 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 [1019–1021]. Деривация мочи позволяет замедлить прогрессирование до терминальной стадии хронической почечной недостаточности [1018]. 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 [1022]. В течение первых месяцев жизни необходимо проводить антибактериальную профилактику, особенно при высокой степени рефлюкса [769], а пациентам с фимозом рекомендуется выполнять обрезание для снижения риска ИМВП [1023]. 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 [1024]. Рефлюкс высокой степени в большинстве случаев сопровождается нарушением функции почки и считается плохим прогностическим фактором [1025, 1026]. 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 [1027]. 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 [1028, 1029]. При большом объеме остаточной мочи в дневное время эффективна чистая периодическая катетеризация [1030, 1031]. Если пациенты не хотят или не могут выполнять периодическую катетеризацию, хорошей альтернативой служит стома Митрофанова [1032].

3.17.5. Наблюдение

Описан ряд прогностических факторов. В литературе представлены различные показатели надира креатинина (0,85–1,2 мг/дл (нмоль/л)) [1033–1036]. Кроме того, прогностическое значение имеет количество паренхимы почки (общая площадь паренхимы почки) и ее качество (корково-мозговая дифференциация и эхогенность) при первом постнатальном УЗИ [1037].

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 [994, 1038, 1039]. По данным литературы, уродинамические исследования играют важную роль в лечении пациентов с клапанами мочевого пузыря, особенно при подозрении на дисфункцию мочевого пузыря [1040, 1041]. 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) [1042, 1043]. 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) [1044]. В другом исследовании подтверждена эффективность тамсулозина [1045]. 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 [1046, 1047]. Проведение трансплантации почки у таких больных безопасно и эффективно [1048, 1049]. Ухудшение функции трансплантата в основном связано с дисфункцией НМП [1048]. На рис. 10 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 [1050, 1051]. В недавно проведенном обзоре у большинства пациентов показана хорошая эректильная функция (74–94%) и показатели фертильности, сравнимые с общей популяцией [1052]. Следует учитывать отрицательное влияние на фертильность, поскольку при КЗУ повышен риск двустороннего неопущения яичек, рецидивирующего эпididимита и терминальной стадии хронической почечной недостаточности [1052].

Рис. 10. 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.

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 [1053]. Около 3% детей обращаются в детские травматологические отделения с частым поражением органов мочеполовой системы [1054]. Они могут включать тупую травму при падении с высоты, дорожно-транспортные происшествия, 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 [1053].

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 [1055].

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. 13) [1056].

Таблица 13. Классификация травм почки по шкале травмы почки Американской ассоциации хирургов-травматологов [1056]

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 [1057].

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 [1058]. 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 [1059]. 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 [1060]. 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.

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 [1061].

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 [1062]. 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 [1062]. Диагностическую точность КТ можно улучшить при выполнении отсроченных снимков через 10 минут после введения контраста [1063]. 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 [1064].

Если эндоскопическое лечение невозможно, после первичной пластики разрыва мочеточника необходимо установить стент. Тактика при полном разрыве, отрыве мочеточника или его раз-

мозжении 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 [1065].

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 [1066].

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 [1067].

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 максимально наполнен [1068].

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, 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 [1069]. 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 [1070].

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 [1071].

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 [1072].

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) [1073]. В исследовании отсроченной уретропластики у взрослых частота стриктур составила 11–30%, удержания мочи – 90–95%, а эректильной дисфункции – 62–68% [1074]. У детей опыт отсроченной уретропластики намного меньше. В самом крупном исследовании отсроченной пластики, включавшем 68 мальчиков, эффективность составила 90% [1075]. В другом исследовании у 67% мальчиков развились стриктуры и эректильная дисфункция, хотя во всех случаях сохранялось удержание мочи [1074].

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% [1076].

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 [1077]. 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 [1078]. Метаболический ответ на анестезию и операцию у грудных детей и детей старшего возраста зависит от тяжести вмешательства [1079].

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. В таблице 14 представлены современные рекомендации по времени голодания перед плановым хирургическим вмешательством [1080, 1081].

Таблица 14. Время голодания перед плановым хирургическим вмешательством

Продукт питания	**Минимальный период голодания, часы**
Простая вода	2
Грудное молоко	4
Детская формула	От 4 (< 3 месяцев) до 6 (> 3 месяцев)
Животное молоко	6
Легкая пища	6

Хотя гипогликемия у детей считается важной проблемой, исследования показывают, что она редко развивается, если ребенка покормить за 4 часа до начала анестезии [1082]. У новорожденных запас гликогена, как правило, снижен и нарушен глюконеогенез, и для их восполнения можно ограничить время голодания до операции и провести кормление растворами, содержащими глюкозу. У новорожденных детей и детей с физическими параметрами меньше возрастных показателей необходимо определять уровень глюкозы для непрерывной коррекции ее поступления, поскольку это помогает предотвратить чрезмерные колебания уровня глюкозы в крови [1083].

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.

Поддерживающая инфузионная терапия восполняет потери из двух источников: невидимые (испарение) и потери с мочой. Они не замещают кровопотерю или депонирование воды в третьем пространстве в интерстиции или кишечнике. Основная формула для расчета суточной потребности в жидкости не меняется в течение последних 50 лет (табл. 15) [1084]. Расчеты показывают, что при проведении операций у детей под анестезией и без нее потребности в жидкости не отличаются [1085].

Для поддержания гомеостаза воды и потребностей в электролитах используют гипотонические электролитные растворы. Обычная поддерживающая инфузионная терапия, которую педиатры назначают детям, включает физиологический раствор с разбавлением в 3–4 раза [1086].

Таблица 15. Ежечасные и суточные потребности в жидкости в зависимости от массы тела

Масса тела	**Ежечасно**	**За сутки**
< 10 кг	4 мл/кг	100 мл/кг
10–20 кг	40 мл + 2 мл/кг; > 10 кг	1000 мл + 50 мл/кг; > 10 кг
> 20 кг	60 мл + 1 мл/кг; > 20 кг	1500 мл + 20 мл/кг; > 20 кг

Предоперационный дефицит жидкости рассчитывается путем умножения часовых потребностей на время голодания. Рекомендуется восполнять 50% дефицита в течение первого часа и по 25% в течение второго и третьего часа [1087]. Berry (1986) предложил упрощенные рекомендации по инфузионной терапии в зависимости от возраста ребенка и тяжести хирургической травмы [1088] (табл. 16).

Таблица 16. Интраоперационная инфузионная терапия, адаптированная для детей, не употреблявших пищу 6–8 часов, с соблюдением классической рекомендации «не пить после полуночи»

Furman, et al. [1058]			
Час восполнения жидкости	**Поддерживающая инфузия**	**Коррекция предоперационного дефицита жидкости**	**Сохраняющиеся потери**
Первый час	Как в табл. 14	50%	Третье пространство + восполнение кровопотери
Второй час		25%	
Третий час		25%	
Berry [1059]			
Первый час	< 3 лет: 25 мл/кг > 4 лет: 15 мл/кг		Восполнение кровопотери 1:1 препаратами крови или коллоидными растворами или 3:1 кристалловидными растворами
Последующие часы	Объем поддерживающей инфузии – 4 мл/кг в час Объем поддерживающей инфузии + травма легкой степени – 6 мл/кг в час Объем поддерживающей инфузии + травма средней степени – 8 мл/кг в час Объем поддерживающей инфузии + травма тяжелой степени – 10 мл/кг в час		Восполнение кровопотери 1:1 препаратами крови или коллоидными растворами или 3:1 кристаллоидными растворами

** Уменьшить объем жидкости в течение первого часа при меньшем периоде голодания или если ребенок уже получал инфузионную терапию до хирургического вмешательства.*

Для поддерживающей инфузионной терапии часто используется 5%-ная декстроза с 0,25–0,5%-ным физиологическим раствором, а для восполнения потерь используют сбалансированные солевые растворы или чистый физиологический раствор. Кровопотеря восполняется в соотношении 1:1 коллоидными или 3:1 кристаллоидными растворами. Однако введение большого объема физиологического раствора может вызвать дилюционный или гиперхлоремический ацидоз, в то время как большой объем сбалансированного солевого раствора, например лактированного раствора Рингера, может снизить осмолярность крови, что представляет проблему для пациентов со сниженной объемной растяжимостью головного мозга. При необходимо следует вводить альбумин, плазму, синтетические коллоиды и препараты крови [1083].

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. Потери в третьем пространстве необходимо восполнять кристаллоидами (физиологический раствор или лактированный раствор Рингера) [1081].

Большая часть жидкости, которая требуется при операции, необходима для замещения дефицита, связанного с голоданием или потерями в третьем пространстве, которые обычно включают внеклеточную жидкость. Инфузионные растворы должны иметь высокую концентрацию натрия и хлора и низкую концентрацию бикарбонатов, кальция и калия.

Интраоперационная гипогликемия у детей встречается редко. Напротив, во время анестезии и операции часто развивается гипергликемия. Инфузионные среды не должны содержать декстрозу или ее уровень не должен превышать 1%. Современные рекомендации включают использование для инфузионной терапии растворов с низким содержанием декстрозы, кроме пациентов с высоким риском гипогликемии [1077, 1086]. Для большинства операций стандартная практика у детей старше 4–5 лет включает интраоперационное введение изотонического раствора, не содержащего глюкозу. Детям грудного и младшего возраста нельзя вводить 5%-ный раствор декстрозы, а рекомендуется использовать 1%-ный или 2%-ный раствор декстрозы в лактированном растворе Рингера [1081].

3.19.2.3. Послеоперационная инфузионная терапия

В течение послеоперационного периода фундаментальный принцип заключается в оценке функции желудочно-кишечного тракта и максимальном восстановлении перорального или энтерального питания [1078], помня о том, что запрет употреблять жидкость после операции детям, которым проводится операция днем, позволяет профилактировать рвоту [1089]. При небольших вмешательствах интраоперационное введение большого объема кристаллоидов позволяет снизить частоту тошноты и рвоты после анестезии как у детей, так и у взрослых [1090]. При этом можно следовать рекомендациям Berry по инфузионной терапии, используя лактированный раствор Рингера или polyionique B66, который имеет сопоставимую с плазмой осмолярность [1091].

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, которую необходимо корректировать раствором калия 20 ммоль/л со скоростью инфузии не более 3 ммоль/кг в сутки. Калий необходимо вводить через периферический венозный катетер, если ожидаемая длительность инфузии не превышает 5 дней, или через центральный венозный доступ при необходимости длительного парентерального питания.

Цели инфузионной терапии включают обеспечение основных метаболических потребностей и компенсацию потерь жидкости из желудочно-кишечного тракта и дополнительных потерь. При развитии гиповолемии необходимо срочно назначать инфузионную терапию. Частым электролитным расстройством в послеоперационном периоде является гипонатриемия [1091, 1092], что подразумевает, что необязательно вводить гипотонические растворы госпитализированным детям, поскольку у них появится стимул для секреции аргинина вазопрессина с высоким риском развития гипонатриемии [1081, 1091, 1093–1096]. Предпочтительные растворы для поддерживающей терапии включают 0,45%-ный физиологический раствор с декстрозой или изотонические растворы, при отсутствии специальных показаний к 0,25%-ному физиологическому раствору. Кроме того, рекомендуется вводить изотонические растворы интраоперационно и сразу после операции, со скоростью 2/3 от рассчитанных поддерживающих показателей. Необходимо балансировать состав

жидкости с высокой потребностью в натрии, энергетическими затратами и осмолярностью растворов. Экстрапотери при наличии желудочного зонда или интубационной трубки следует замещать лактированным раствором Рингера. Также необходимо учитывать объем инфузии для разведения препаратов [1081].

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.

3.19.2.4. Послеоперационное голодание

По данным литературы, голодание снижает риск рвоты на 50% [1089, 1097, 1098]. Однако в недавно проведенном исследовании показано, что, если детям разрешалось пить и есть, когда они чувствовали аппетит или просили этого, частота рвоты не повышалась, а дети были счастливее и статистически значимо меньше обеспокоены болью по сравнению с детьми, которые оставались голодными [1099]. Среднее время до первого приема жидкости и еды у детей, которым разрешалось кушать, составило 108 и 270 минут соответственно, что было на 4 и 3 часа раньше, чем в группе голодания. Результаты более ранних исследований свидетельствуют о том, что у детей, которым проводились операции не на органах брюшной полости, моторика желудка возвращается к нормальной активности через час после окончания анестезии [1100]. Первое потребление жидкости у детей через час после окончания анестезии при небольших операциях не приводит к увеличению частоты рвоты, при условии, что жидкость имеет температуру тела [1101]. В связи с этим группа экспертов ЕАУ рекомендует стимулировать раннее потребление жидкости детям, которым проводились небольшие урологические операции без вовлечения 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

Рекомендации	**СР**
Время голодания перед плановыми операциями может быть короче, чем обычно (до 4 часов)	Сильная
Необходимо использовать растворы с более низкой концентрацией декстрозы, поскольку у детей часто развивается гипергликемия, а интраоперационная гипогликемия встречается крайне редко	Сильная
Не следует рутинно назначать гипотонические растворы госпитализированным детям из-за высокого риска развития гипонатриемии	Сильная
У детей, которым проводится операция, повышен риск электролитных расстройств, поэтому необходимо исходно оценить и ежедневно контролировать уровни 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 [1102]. Тем не менее в настоящее время нет стандартизованного алгоритма лечения послеоперационного болевого синдрома у детей [1103], в связи с чем срочно необходимо разработать такие протоколы, особенно по частоте оценки боли, использованию парентеральных опиатов, применению регионарной анестезии и анальгезии спасения [1104].

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 [1105–1109]. Во многих исследованиях показано, что недостаточная или неполная анальгезия может стать причиной изменений поведения и иметь соматические последствия [1110–1113]. Современное понимание купирования боли у детей полностью зависит от позиции, что все дети, вне зависимости от возраста, заслуживают адекватного лечения.

3.20.2. Оценка боли

Оценка выраженности боли является первым шагом в ее купировании. С этой целью необходимо использовать валидированные инструменты оценки боли и важно выбирать правильный метод оценки. В соответствии с возрастом ребенка, культурными особенностями, психическим статусом, коммуникационными навыками и физиологическими реакциями разработан ряд шкал для оценки боли [1114, 1115].

Одной из наиболее важных проблем в лечении болевого синдрома в педиатрии является информирование и вовлечение в процесс ребенка и родителей. Родители и дети могут самостоятельно купировать болевой синдром в домашних условиях или больнице, если им предоставить необходимую информацию. Родители и пациенты, если они достаточно взрослые, могут принимать активное участие в купировании боли в рамках анальгезии, контролируемой пациентом/семьей [1116–1121].

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 [1122]. 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.

Всемирная организация здравоохранения разработала «лестницу боли», которая полезна для выработки стратегии купирования боли [1124]. Трехуровневая стратегия выглядит 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).

3.20.3.2. Обрезание

Проводить обрезание без анестезии не рекомендуется вне зависимости от возраста. После обрезания требуется адекватное купирование боли [1125]. Несмотря на это, проводимая анальгезия не соответствует ожиданиям [1126]. 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), использование менее болезненного зажима (например, зажим Mogen), соски, сахарозы и пеленания, предпочтительно в комбинации [1127–1131].

Хотя дорсальный пенильный блок и топические анестетики обладают сопоставимым анальгетическим эффектом в послеоперационном периоде, дорсальный пенильный блок считается наиболее предпочтительным методом (УД: 1а) [1132]. Ультразвуковое наведение позволяет улучшить результаты, но увеличивает время операции [1133, 1134]. Каудальный блок имеет эквивалентную эффективность с дорсальным пенильным блоком. Родителей необходимо информировать о том, что после операции чаще развиваются двигательная слабость и нарушения мочеиспускания [1135–1140].

3.20.3.2.1. Операции на половом члене, паховой области и мошонке

При операциях по поводу гипоспадии наиболее изученный метод анальгезии – каудальный блок.

В настоящее время используется несколько препаратов с различными дозами, концентрацией, методами введения и сопоставимой эффективностью [1141–1155]. Эффективно как введение одного препарата, так и комбинированная анальгезия [1142–1144, 1147, 1152, 1153].

Для послеоперационной анальгезии можно использовать пенильный блок, обладающий эквивалентной эффективностью с каудальным блоком [1156]. Выполнение пенильного блока в начале и конце операции позволяет более эффективно купировать боль [1157]. 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 каудальный блок [421, 1158–1160], блок нерва [1161, 1162], инфильтрацию или инстилляции в рану и орошение раны локальными анестетиками [1163–1165]. Комбинированная анальгезия более эффективна [1166].

Таблица 17. Список некоторых препаратов, которые используются для купирования боли в послеоперационном периоде у детей [1078, 1081, 1089, 1153–1156]

Название	Путь введения	Доза	Побочные эффекты	Примечания	Предосторожность
Ацетаминофен	Ректально Перорально В/в	40 мг/кг нагрузочная доза, по 20 мг/кг 4 р/сут 15-40 мг/кг, далее по 30 мг/кг каждые 8 часов Пропацетамол (пролекарство)	Нефротоксичность, гепатотоксичность (в неонатальном периоде)	Наиболее часто применяемый анальгетик Антипиретический эффект Позволяет уменьшить дозу опиатов Широкий профиль безопасности	Медленное начало действия и различное всасывание при ректальном введении; не рекомендуется разделять дозу. Общая доза не должна превышать 100 мг/кг для детей старшего возраста; 75 мг/кг для детей грудного возраста; 60 мг/кг для доношенных и недоношенных (> 32 недели) новорожденных; и 40 мг/кг для недоношенных детей (< 32 недель)
Ибупрофен	Перорально, ректально	4-10 мг/кг 3-4 р/сут		Превосходит по эффективности парацетамол	У детей младше 6 месяцев безопасность не установлена
Диклофенак	Таблетки, сироп, свечи	1-1,5 мг/кг 2-3 р/сут	Нефротоксичность, желудочно-кишечные расстройства	Лучше ибупрофена	С 6 лет
Кеторолак	Перорально, в/в, в/м	0,2-0,5 мг/кг каждые 6 часов (48 часов) Общая доза < 2 мг/кг в сутки, максимум 5 дней		Позволяет снизить дозу опиатов	
Кетамин	Перорально, ректально, в/м, п/к, в/в, спинально	< 2 мг/кг (в/м) < 1 мг/кг (в/в, эпидурально)			
Метамизол, дипирон	Перорально, в/м Перорально (в каплях)	10-15 мг/кг (общая доза не более 40 мг/кг) 10-15 мг/кг 1 капля/кг до 4 р/сут	Риск агранулоцитоза четко не определен	Очень эффективный антипиретик	Не разрешен к применению в некоторых странах, включая США, Швецию, Японию и Австралию

Название	Путь введения	Доза	Побочные эффекты	Примечания	Предосторожность
Наркотические препараты					
Опиаты			Тошнота, рвота, диспепсия, запоры, задержка мочи, угнетение дыхания, вялость, эйфория		
Трамадол (слабый опиат)	Перорально, ректально, в/в, в/м (можно вводить повторно 4-6 р/сут)	2-3 мг/кг (перорально, в каплях) 1-2 мг/кг (перорально, таблетки) 1,5-3 мг/кг (ректально) 0,75-2 мг/кг (в/м) 2-2,5 мг/кг (в/в) 0,1-0,25 мг/кг в час (непрерывно)	Тошнота, рвота, зуд и сыпь	Не ингибирует синтез простагландинов	В/м введение не рекомендуется. В/в вводить медленно. С осторожностью применять у больных, получающих антипсихотические препараты, и у пациентов с судорогами
Кодеин	Перорально	1 мг/кг, однократно	После однократного применения не развивается угнетение дыхания	Противокашлевый и анальгетический эффект	
Морфин	В/м, в/в	6-12 месяцев: 0,1 мг/кг, в/м 0,05 мг/кг, в/в		Наиболее часто применяемый опиат, но не оптимальный вариант для купирования боли у детей	В/м введение не рекомендуется детям до 2 месяцев: будьте осторожны
Налбулпин	В/в	< 3 месяцев: 0,05 мг/кг > 3 месяцев: 0,05-0,10 мг/кг (4-6 р/сут)			
Пиритрамид	В/в	0,05-0,10 мг/кг (4-6 р/сут)			
Декстрометорфан	Перорально, сироп	1 мг/кг			
Пентидин/меперидин	В/м, в/в	1,5-2,0 мг/кг в/м для премедикации 1 мг/кг в/в для анальгезии	Не превосходит морфин		
Фентанил	В/в	1-2 мкг/кг			
Бупренорфин	В/в	3-5 мг/кг			

Название	Путь введения	Доза	Побочные эффекты	Примечания	Предосторожность
Пентазоцин	В/в, в/м	1 мг/кг в/м 0,5-0,75 мг/кг в/в	У детей раннего грудного возраста после в/в введения необходимо контролировать дыхание		
Регионарные (местные) анестетики					
Бупивакаин		Максимальная однократная болюсная доза: 2,5-3,0 мг/кг Максимальная инфузия: 0,4-0,5 мг/кг в час (10-20 мг/кг в сутки) у детей старшего грудного возраста и старшего возраста; 0,2-0,25 мг/кг в час (5-6 мг/кг в сутки) у детей неонатального периода	Кардиотоксичность, судороги		
Левобупивакаин	В/в, в/м	0,2-0,25% 1-2,5 мг/кг для однократного эпидурального введения 0,2-0,4 мг/кг в час для непрерывного в/в введения	Менее токсичен, чем бупивакаин		
Ропивакаин	В/в, в/м	0,2-0,25% 1-2,5 мг/кг для однократного эпидурального введения 0,2-0,4 мг/кг в час для непрерывного в/в введения	Менее токсичен, чем левобупивакаин		

3.20.3.3. Операции на мочевом пузыре и почках

Показана эффективность непрерывного эпидурального введения местных анестетиков [1170–1172], а также системного (в/в) введения анальгетиков [1173]. Кеторолак – эффективный препарат, который используется недостаточно широко. Он снижает частоту и выраженность спазмов мочевого пузыря, длительность госпитализации и расходы на лечение [1159, 1174–1177].

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 [1178].

Каудальный блок в сочетании с системными анальгетиками [1179] и непрерывная эпидуральная анальгезия эффективны в уменьшении потребности во введении морфина после операций на почке [1180, 1181]. Однако при наличии относительных показаний к введению микрокатетера, менее опытном анестезиологе или предпочтении родителей [1182] методом выбора остается неинвазивный режим, состоящий из интра- и послеоперационной анальгезии. В данной группе больных можно разработать пошаговый протокол анальгезии [1183]. При лапароскопическом доступе эффективно введение местных анестетиков в брюшину перед разрезом периренальной фасции [1184].

Таблица 18. Простая стратегия купирования болевого синдрома при детских урологических операциях

Интенсивность операции	**Первый шаг**	**Второй шаг**	**Третий шаг**
Небольшая (операции на паховой области, мошонке, половом члене)	Парацетамол и инфильтрация раны местными анестетиками	НПВС	Региональный блок/слабые опиаты или в/в сильные опиаты с небольшим увеличением дозы в качестве анальгезии спасения (налбуфин, фентанил, меперидин, морфин и т.д.)
Умеренная (нижние отделы брюшной полости)			Периферический нервный блок (одна инъекция или непрерывная инфузия)/инъекция опиатов (в/в анальгезия, контролируемая пациентом)
Тяжелая (верхние отделы брюшной полости и люмботомия)			Эпидуральный локальный/периферический нервный блок/блок сплетения/введение опиатов (в/в анальгезия, контролируемая пациентом)

3.20.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению послеоперационной боли

Резюме по данным литературы	УД
Новорожденные могут испытывать боль	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

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 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 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, 2019

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
         - 4.1.4.1.1. Тупая травма почки 10
         - 4.1.4.1.2. Проникающие ранения почки 10
         - 4.1.4.1.3. Селективная ангиоэмболизация 10
         - 4.1.4.1.4. Катетеризация мочевого пузыря 11
         - 4.1.4.1.5. Повторная визуализация (в ранние сроки) 11
       - 4.1.4.2. Хирургическое лечение 11
         - 4.1.4.2.1. Показания для ревизии почки 11
         - 4.1.4.2.2. Результаты хирургического лечения и реконструкции 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 20
4.3.4. Профилактика 21
4.3.5. Лечение 21
4.3.5.1. Консервативное лечение 21
4.3.5.2. Хирургическое лечение 21
4.3.5.2.1. Тупые повреждения неятрогенного характера 21
4.3.5.2.2. Проникающие ранения неятрогенного характера 21
4.3.5.2.3. Ятрогенное повреждение мочевого пузыря 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
4.4.3.1.1. Ранняя ревизия и реконструкция уретры 25
4.4.3.1.2. Деривация мочи 25
4.4.3.2. Травма задней уретры у мужчин 25
4.4.3.2.2. Раннее лечение (до 6 недель после травмы) 26
4.4.3.2.3. Отсроченная уретропластика (более чем через 3 месяца после травмы) 27
4.4.3.3. Повреждения уретры у женщин 27
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 специалистов, 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/?type=appendices-publications.

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.

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].

Определение того, для каких пациентов будет эффективен контроль повреждений, требует клинического мышления наиболее опытного хирурга-травматолога. Важнейшее значение имеют предварительная подготовка и постоянное взаимодействие между хирургами, врачами-реаниматологами и анестезиологической бригадой [406]. Принципы осуществления контроля повреждений были успешно апробированы в условиях современных массовых бедствий, военных конфликтов и при проведении первичного лечения в отдаленных сельских местностях [403, 407]. 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. Пуля может вызвать более значительное повреждение паренхимы и чаще сопровождается 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 высокой 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;
- 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:

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. 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].

При нестабильном состоянии и наличии девитализированных участков паренхимы вначале можно проводить консервативное лечение [71], хотя эти повреждения связаны с более высокой частотой осложнений и отсроченных вмешательств [72]. При экстравазации мочи из единичного разрыва почки в > 90% случаев можно обойтись без ревизии [70, 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 вали-

дированные 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 увеличивающа-

яся 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 ренорафия. 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.

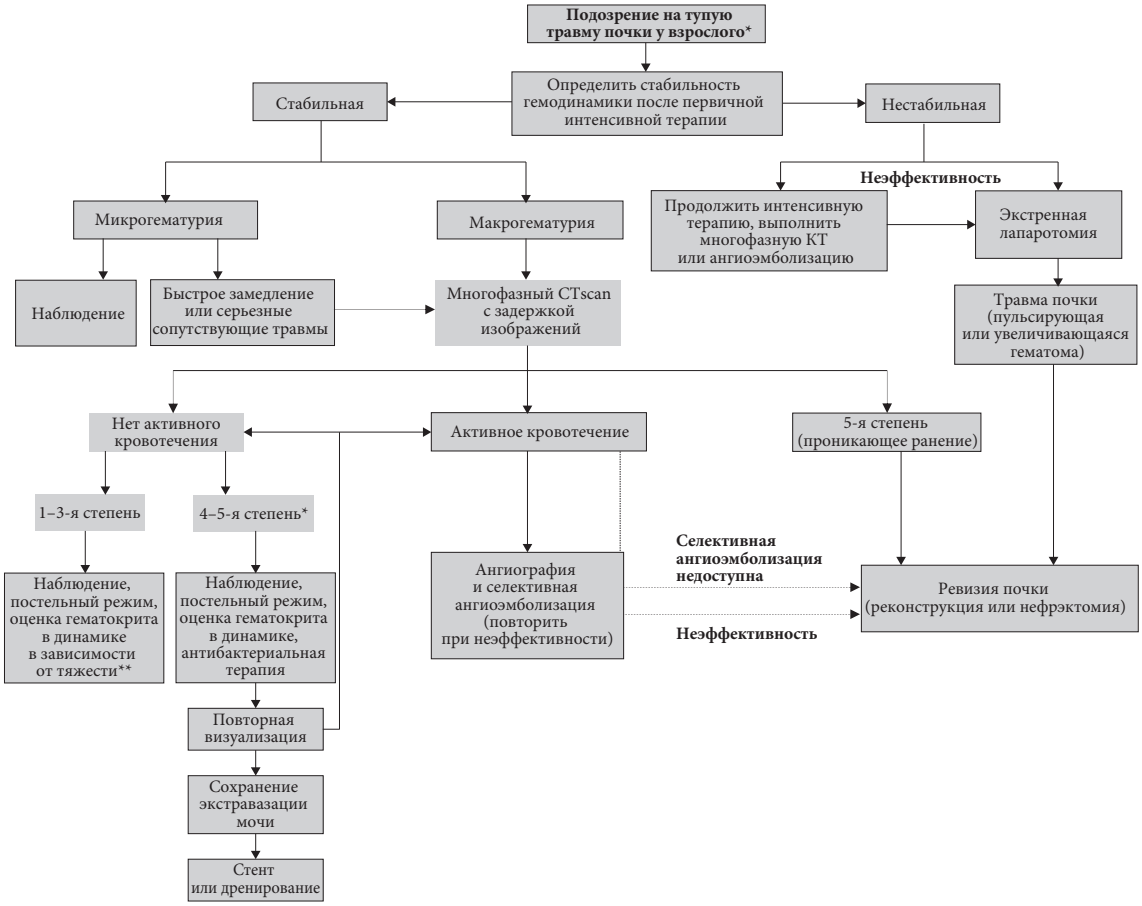
4.1.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике и лечению травмы почки

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 брюшной полости или нижних отделов грудной клетки	
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-промежностной 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].

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% [142–144]. При его неэффективности показана открытая пластика. 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 [145]. 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 [146].

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%) [146]. 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% [147].

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 [148]. Отдаленные осложнения включают стриктуру анастомоза (3%) и образование свища (6%) [149]. 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 [150, 151].

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 [152].

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

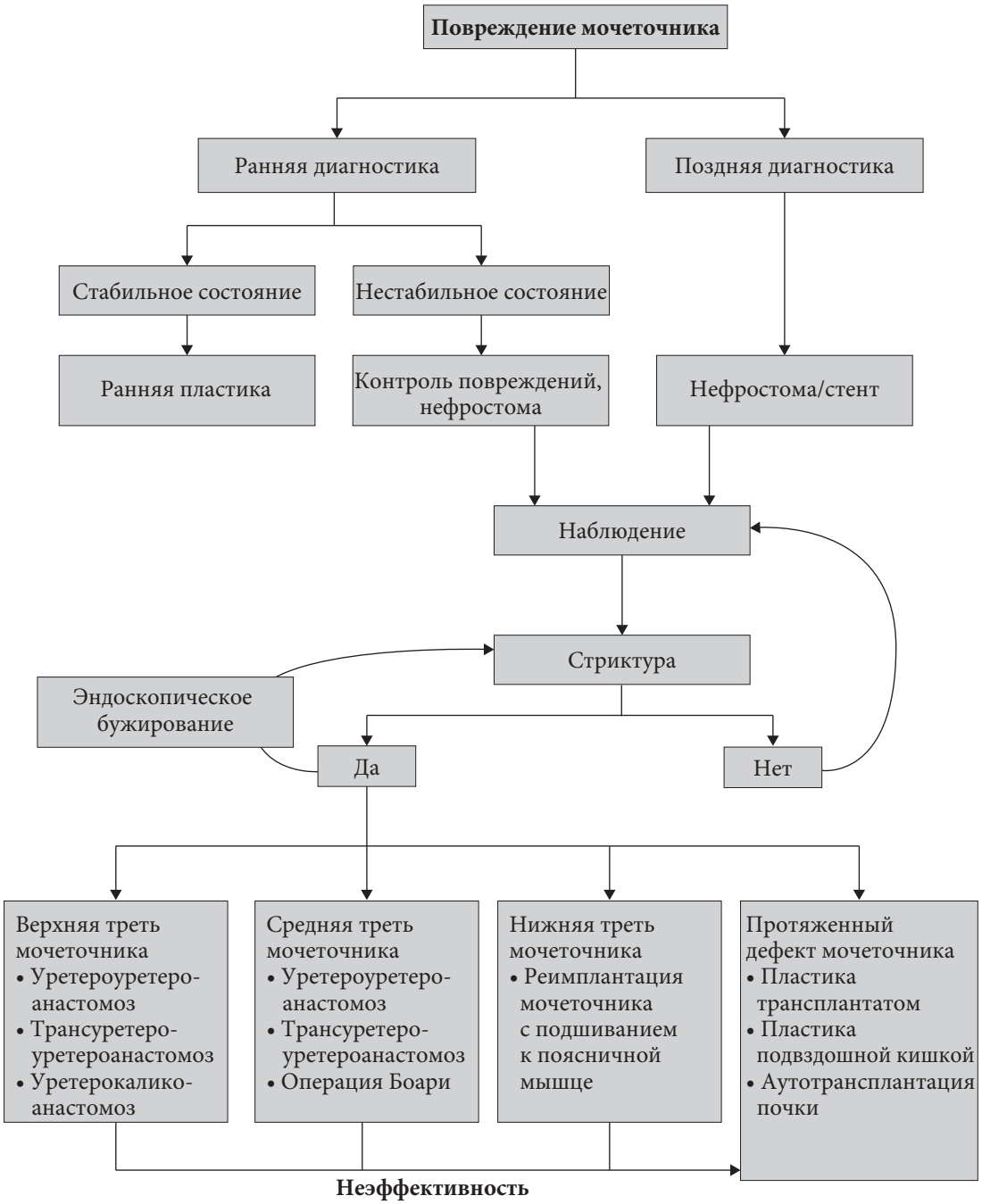


Рис. 4.2.1. Лечение повреждений мочеточника

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 [153]. От локализации зависит тактика лечения [154]. 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, 153, 155]. 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 [156, 157]. При переломе костей таза частота повреждений мочевого пузыря составляет 3,2–3,6% [117, 158]. В 5–20% случаев наблюдается сочетанное повреждение мочевого пузыря и уретры [154, 157, 159].

Частота внебрюшинных (22,4–61,1%) и внутрибрюшинных разрывов (38,9–65,8%) варьирует в различных исследованиях [160]. Внебрюшинные разрывы почти всегда связаны с переломом

костей таза [155, 157]. 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, 154]. Изолированные переломы вертлужной впадины редко связаны с повреждением мочевого пузыря [154, 157]. В редких случаях наблюдается перфорация мочевого пузыря острым костным фрагментом [154].

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 [154]. Редким исключением в конфликтных регионах и ряде городских условий служат проникающие ранения, преимущественно огнестрельного характера [153, 161, 162]. В настоящее время важной причиной повреждений мочевого пузыря в асимметричных конфликтах являются самодельные взрывные устройства [163].

4.3.2.1. Ятрогенное повреждение мочевого пузыря

Мочевой пузырь является урологическим органом, который чаще всего подвергается ятрогенному повреждению [164]. 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 [164]. Основные факторы риска включают операции в анамнезе, воспаление и злокачественные опухоли [164]. 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 [165].

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 [166, 167]. Кроме того, риск перфорации повышен при опухолях боковой стенки мочевого пузыря вследствие стимуляции запирательного нерва [168, 169]. Внебрюшинные разрывы встречаются чаще, чем внутрибрюшинные перфорации [167, 170]. В редких случаях необходима ревизия (0,16–0,57%) [166].

Таблица 4.3.2. Частота ятрогенного повреждения мочевого пузыря во время различных операций

Операция	**Частота, %**
Лапароскопическая/робот-ассистированная радикальная гистерэктомия (по поводу злокачественных заболеваний) [202]	4,19–4,59
Абдоминальная радикальная гистерэктомия (по поводу злокачественных заболеваний) [202]	2,37
Лапароскопическая/абдоминальная гистерэктомия (по поводу доброкачественных заболеваний) [203]	1–2,7
Вагинальная гистерэктомия (по поводу доброкачественных заболеваний) [203]	0,6–2,5
Кесарево сечение [201]	0,08–0,94
Циторедуктивные операции на органах брюшной полости [205]	4,5
Операции на прямой кишке [204]	0,27–0,41
Операции на тонком/толстом кишечнике [204]	0,12–0,14
Лапароскопическая пластика паховой грыжи [206]	0,04–0,14
Урологические операции	
ТУР мочевого пузыря [178, 179]	3,5–58
Позадилонные мужские слинги [180]	8,0–19
Синтетический слинг (позадилонный) [165, 181]	4,91–5,5
Установка трансвагинальных систем [182]	2,84
Пубовагинальный слинг [181]	2,8
Лапароскопическая сакрокольпопексия [183]	1,9
Синтетический слинг (трансобтураторный) [181]	1,61
Кольпосуспензия по Берчу [181, 184]	1,0–1,2
Кольпораффия собственными тканями [182]	0,53

4.3.3. Диагностика

Основным признаком повреждения мочевого пузыря является макрогематурия [154, 155]. Абсолютным показанием для инструментальной диагностики является сочетание перелома костей таза и макрогематурии [154] или микрогематурии с переломом тазового кольца со смещением > 1 см или диастазом лобкового симфиза > 1 см или при повреждении задней уретры [154]. При отсутствии этих абсолютных показаний решение о выполнении визуализации принимается с учетом других клинических признаков и симптомов [154, 155, 161, 185]:

- 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 [174]. Наиболее достоверным методом оценки целостности является визуальный осмотр [164]. Кроме того, в диагностике помогает введение в мочевой пузырь метиленового синего [186]. Если перфорация мочевого пузыря произошла близко к треугольнику Льето, необходимо осмотреть устья мочеточников [164, 174].

О внутреннем ятрогенном повреждении мочевого пузыря свидетельствует появление при цистоскопии жировой ткани, темного пространства между волокнами детрузора или визуализация кишечника [178]. Признаками обширной перфорации являются невозможность наполнить мочевой пузырь, снижение оттока ирригационной жидкости и вздутие живота [187].

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 [164, 174]. Ятрогенное повреждение мочевого пузыря во время гистерэктомии или кесарева сечения может осложняться формированием пузырно-влагалищного или пузырно-маточного свища [174, 188].

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 [188, 189]. Обзорная и КТ-цистография обладают сопоставимой чувствительностью (90–95%) и специфичностью (100%) [155, 190]. 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 [154, 157].

Цистография проводится путем ретроградного наполнения мочевого пузыря разбавленным контрастным веществом объемом не менее 300–350 мл [189, 191]. Для исключения повреждений мочевого пузыря недостаточно пассивного наполнения мочевого пузыря путем пережатия уретрального катетера во время экскреторной фазы КТ или экскреторной урографии [155]. При внутрибрюшинной экстравазации контрастное вещество определяется в брюшной полости, обтекая петли кишечника и/или органы брюшной полости [192]. При внебрюшинных разрывах экстравазация контраста в околопузырной клетчатке по форме напоминает пламя. Появление контрастного вещества во влагалище свидетельствует о наличии пузырно-влагалищного свища [188].

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 [192]. 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 [165, 184]. Рутинное выполнение цистоскопии во время других гинекологических вмешательств не рекомендуется [193], 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 [186, 194]. Кроме того, следует определять локализацию баллона катетера [186]. 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 [169]. Использование биполярной ТУР для снижения риска стимуляции запирательного нерва остается противоречивым [168, 169]. Боевые системы защиты таза снижают риск повреждения мочевого пузыря и других органов мочеполовой системы при срабатывании самодельных взрывных устройств [163, 195].

4.3.5. Лечение

4.3.5.1. Консервативное лечение

Консервативное ведение включают клиническое наблюдение, дренирование мочевого пузыря и антибактериальную профилактику [167]. Оно является стандартным методом лечения неосложненных внебрюшинных разрывов мочевого пузыря вследствие тупой травмы [154, 157, 159] или ятрогенного повреждения [167].

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 [179, 192]. В дополнение рекомендуется устанавливать дренажи в брюшную полость, особенно при более крупных разрывах [187, 196]. Кроме того, консервативное лечение допустимо в отдельных случаях небольших проникающих изолированных внебрюшинных повреждений мочевого пузыря [160, 185, 197].

4.3.5.2. Хирургическое лечение

Ушивание мочевого пузыря проводится рассасывающимися нитями [160, 164]. В литературе не опубликовано данных о преимуществе двухрядного ушивания (слизистая – детрузор) по сравнению с герметичным однорядным ушиванием [157, 160].

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 [154]. 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 [154, 155]. Кроме того, при хирургической ревизии по поводу других повреждений рекомендуется ушивать внебрюшинные разрывы для снижения риска инфекционных осложнений и уменьшения сроков восстановления [159].

При внутрибрюшинных разрывах всегда требуется ушивание [154, 157], поскольку экстравазация мочи в брюшную полость может приводить к перитониту, сепсису и смерти [156]. Кроме того, необходимо осматривать органы брюшной полости на предмет повреждений, а при выявлении уриномы ее следует дренировать. Ушивание внутрибрюшинного разрыва можно выполнить лапароскопическим доступом [155].

4.3.5.2.2. Проникающие ранения неятрогенного характера

Стандартом лечения является экстренная ревизия, иссечение поврежденной мышцы мочевого пузыря и первичное ушивание стенки [161, 162]. Для осмотра стенки мочевого пузыря и дистального отдела мочеточников рекомендуется проводить срединную цисто томию [160, 161]. Огнестрельные ранения часто сопровождаются повреждениями толстой и прямой кишки, которые требуют выведения колостомы [161, 185]. При большинстве огнестрельных ранений имеется два повреждения стенки (входное и выходное отверстие), поэтому необходимо тщательно осматривать мочевой пузырь для выявления обоих ранений [161]. Поскольку травмирующий предмет (пуля, нож) не является стерильным, рекомендуется проводить антибактериальную терапию [162].

4.3.5.2.3. Ятрогенное повреждение мочевого пузыря

При интраоперационном выявлении повреждений проводится первичное ушивание [198]. Тактика лечения при повреждениях мочевого пузыря, не выявленных во время операции, или внутренних повреждениях зависит от локализации. При внутрибрюшинном разрыве стандартом является хи-

рургическая ревизия с ушиванием дефекта [192]. Если ревизия проводится после ТУР мочевого пузыря, необходимо осмотреть кишечник для исключения его повреждения [166]. При внебрюшинном разрыве ревизия требуется только при большой перфорации, осложненной симптоматическим скоплением жидкости. В таких ситуациях необходимо дренировать затек с возможным ушиванием перфорации [199]. 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 [200].

4.3.6. Наблюдение

Чтобы избежать повышения внутрипузырного давления и обеспечить нормальное заживление мочевого пузыря, необходимо постоянное дренирование [164, 201]. 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 [154]. Первую цистографию рекомендуется проводить через 10 дней после повреждения [160]. В случае сохранения экстравазации необходимо выполнить цистоскопию для исключения костных фрагментов в мочевом пузыре, а при их отсутствии повторить цистографию через неделю [154].

После ушивания простых травм у здоровых пациентов катетер можно удалять через 5–10 дней без проведения цистографии [160, 201]. 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 [160, 201]. При консервативном лечении внутренних ятрогенных повреждений мочевого пузыря рекомендуется удалять уретральный катетер через 5 и 7 дней после вне- и внутрибрюшинных разрывов соответственно [167, 170].

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 [202]. Возможные механизмы включают травму «всадника» или удар в промежность. В 15% случаев повреждения передней уретры сочетаются с переломом полового члена [203, 204]. Проникающие ранения передней уретры встречаются редко и обычно связаны с огнестрельными ранами, ножевыми ранениями, укусом собак, сажанием на кол или ампутацией полового члена [202, 205]. В зависимости от пораженного сегмента проникающие ранения обычно сопровождаются повреждением полового члена, яичек и/или костей таза [205, 206]. Другой редкой причиной повреждения передней уретры является введение инородных тел. Как правило, это наблюдается при аутоэрогенной стимуляции или связано с психиатрическими расстройствами [207].

Ятрогенное повреждение представляет собой наиболее частый тип травмы уретры у мужчин [208, 209]. Встречаемость повреждений уретры при установке уретрального катетера составляет 6,7 на 1000 катетеризаций [210]. Травма может быть связана с созданием ложного хода кончиком катетера, раздутием баллона в уретре или удалением катетера при не полностью сдутом баллоне [210]. Важным профилактическим мероприятием является соблюдение строгих показаний для установки уретрального катетера [208]. Проведение программ обучения катетеризации мочевого пузыря позволяет значительно снизить риск осложнений [211, 212]. При инструментальных манипуляциях (ТУР предстательной железы (ПЖ), цистоскопия) могут поражаться все отделы уретры [208].

4.4.1.2. Повреждения задней уретры у мужчин

Повреждения задней уретры практически всегда связаны с переломом костей таза [202, 208, 209, 213], который, как правило, развивается после ДТП [214]. С хирургической точки зрения эти повреждения разделяются на частичные или полные разрывы [214]. 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 культями уретры [215]. Травмы шейки мочевого пузыря и ПЖ встречаются редко и преимущественно происходят по передней поверхности шейки и простатического отдела уретры по средней линии [216]. В редких случаях наблюдается полное пересечение шейки мочевого пузыря или отрыв передней части ПЖ [216]. Кроме того, часто встречаются сопутствующие травмы головы, грудной клетки, органов брюшной полости и/или позвоночника (до 66% случаев) [214].

Проникающие ранения таза, промежности или ягодиц (преимущественно огнестрельного характера) могут приводить к повреждению задней уретры, но такие случаи в мирное время встре-

чаются крайне редко [217]. Они очень часто сопровождаются другими повреждениями (80–90%), как правило органов брюшной полости [161, 217].

Сопутствующие повреждения при тупой и проникающей травме задней уретры могут представлять угрозу жизни, и от них зависит тактика обследования и лечения [214]. Поздние осложнения повреждений задней уретры включают стриктуры, недержание мочи и эректильную дисфункцию и могут оказывать крайне неблагоприятное влияние на качество жизни [218]. После травматического разрыва задней уретры эректильная дисфункция развивается примерно у 34% пациентов [219].

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 [218, 220], однако он встречается реже, чем у мужчин. Данный факт можно объяснить эластичностью влагалища и женской уретры [218, 220], а также, как правило, менее тяжелыми и чаще стабильными переломами костей таза [154, 214]. При нестабильных переломах костей таза у женщин следует сохранять высокую настороженность в отношении травмы уретры [220]. Повреждения уретры у женщин классифицируются на два типа: продольные или частичные (наиболее часто) и поперечные или полные [220]. Кроме того, возможны сопутствующие повреждения мочевого пузыря или влагалища; по этой причине у женщин имеется риск развития недержания мочи и уретровлагалищных свищей [214, 220].

Установка синтетического слинга для лечения стрессового недержания мочи осложняется повреждением уретры в 0,2–2,5% случаев [221] 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 [154, 214]. Другим классическим признаком является невозможность осуществить мочеиспускание (при пальпации наполненного мочевого пузыря), которая часто наблюдается при полном разрыве уретры [214, 215]. 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) [215].

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 [154, 215]. 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 [154]. Другим признаком повреждения уретры является трудность или невозможность катетеризации [154, 215].

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 [154, 218]. Для оценки травмы влагалища проводится пальцевое исследование [154, 218].

4.4.2.2. Восходящая уретрография

Восходящая уретрография является стандартным методом диагностики повреждений уретры у мужчин в остром периоде [154, 222]. 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 [214]. При нестабильном состоянии восходящую уретрографию следует отложить до его стабилизации [154, 161].

Патогномоничным признаком является любая экстравазация контраста за пределы уретры [215]. Обычная картина неполного разрыва включает экстравазацию контраста из уретры на фоне заполнения мочевого пузыря. При полном разрыве наблюдается массивная экстравазация без наполнения мочевого пузыря [214]. Хотя уретрограмма позволяет определить локализацию повреждения (передняя или задняя уретра), не во всех случаях можно дифференцировать полный и частичный разрыв [213, 214]. По этой причине любая классификация на основе восходящей уретрографии является недостоверной [213, 214]. У женщин короткая уретра и отек вульвы делают выполнение адекватной уретрографии практически невозможным [223].

Перед отсроченным лечением стандартом является комбинация восходящей уретрографии и антеградной цистоуретрографии для оценки локализации и выраженности сужения уретры, а также состоятельности шейки мочевого пузыря [214].

4.4.2.3. Уретроцистоскопия

Гибкая цистоскопия является методом диагностики повреждений уретры в остром периоде и позволяет дифференцировать полный и неполный разрыв [222]. При подозрении на травму уретры, связанную с переломом полового члена, рекомендуется выполнять гибкую цистоскопию вместо восходящей уретрографии, поскольку последняя часто дает ложноотрицательные результаты [224, 225]. У женщин, у которых короткая уретра не дает возможности провести рентгенологическое исследование, уретроцистоскопия и вагиноскопия являются диагностическими методами выбора [154, 220]. Если перед реконструкцией при микционной цистоуретрографии не удается оценить состоятельность шейки мочевого пузыря, рекомендуется выполнить цистоскопию надлобковым доступом [214].

4.4.2.4. Ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография

В остром периоде УЗИ применяют для установки троакарной цистостомы [214]. При сложных повреждениях уретры, связанных с переломом костей таза, МРТ уретры дает ценную диагностическую информацию, которая помогает выбрать правильную стратегию лечения [226], включая точную оценку длины дистракционного дефекта, степень смещения ПЖ и наличие/отсутствие ложного хода [226].

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 [204], и проникающих ранениях, не угрожающих жизни [218]. При небольших разрывах проводится простое ушивание [204]. В случае полных разрывов без потери большого количества тканей показана резекция с концевым анастомозом [204, 205]. При более протяженных дефектах или риске инфицирования (например, укушенные раны) выполняется марсупиализация уретры с этапной уретропластикой [222].

При проникающих ранениях показана пери- и послеоперационная антибактериальная терапия [227]. 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].

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 [222], варианты которой включают установку цистостомы или (попытку) ранней эндоскопической реканализации путем катетеризации уретры [222]. Установка цистостомы превосходит по эффективности раннее эндоскопическое сопоставление с установкой уретрального катетера [229]. Деривация мочи при частичном и полном разрыве уретры осуществляется в течение 1–2 и 3 недель соответственно [222, 229]. После частичного разрыва уретры в 68% случаев наблюдается реканализация, но она редко (14%) встречается после полного разрыва [229]. При ятрогенных или угрожающих жизни проникающих ранениях варианты лечения включают установку уретрального катетера или цистостомы [218, 230]. При повреждениях уретры легкой степени и контузии уретры деривация мочи не требуется [3].

4.4.3.2. Травма задней уретры у мужчин

Поскольку повреждения задней уретры, как правило, связаны с другими тяжелыми травмами, реанимационные мероприятия с экстренной хирургической ревизией имеют абсолютный приоритет [214]. Особенно часто сопутствующие повреждения, требующие ревизии, наблюдаются при проникающих ранениях [161, 217]. Хотя в первые часы после травмы не обязательно выполнять отведение мочи, многие предпочитают раннюю деривацию по трем основным причинам [238, 265]:

- 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 [214].

В экстренной ситуации установка цистостомы всегда является хорошим решением [215, 217]. 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 [214]. Если имеются сложности при катетеризации, необходимо установить троакарную цистостому под контролем УЗИ или визуальным контролем, например во время лапаротомии, выполняемой по поводу сопутствующих повреждений [214].

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 [215, 218]. При установке цистостомы в случае полного разрыва облитерация уретры практически неизбежна [215, 218]. 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 [214]. 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 [214].

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 [231, 232]. Срочная уретропластика позволяет избежать длительной установки цистостомы и связанного с ней дискомфорта и осложнений [231, 232]. Поскольку результаты (осложнения, рецидив стриктуры, недержание мочи и эректильная дисфункция) сопоставимы с отсроченной уретропластикой [232–234], 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) [216]. В таких случаях показана реконструкция в максимально ранние сроки [213, 217, 218]. При проникающих ранениях с тяжелым повреждением ПЖ необходимо выполнить простатэктомию с сохранением шейки мочевого пузыря [217].

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 [161, 235]. При частичном надрыве уретры реканализация с установкой уретрального катетера 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 [218, 236].

Реканализацию можно выполнить открытым или эндоскопическим доступом [236, 237], Эндоскопическая реканализация является предпочтительным методом, поскольку носит малоинвазивный характер и проводится под визуальным контролем [236]. 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) [214]. 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 [214]. Важно избегать натяжения баллона катетера Фолея, поскольку он может повредить оставшийся сфинктерный механизм шейки мочевого пузыря [214].

При современных эндоскопических подходах частота развития стриктур после реканализации снижается до 44–49% [236, 237] по сравнению с 89–94% в случае установки цистостомы [237, 238]. В литературе отсутствуют данные о повышении риска недержания мочи (4,7–5,8%) или эректильной дисфункции (16,7–20,5%) после ранней реканализации уретры [237, 238].

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 [236]. Однако повторные эндоскопические вмешательства при рецидиве стриктуры могут увеличить время до реконструкции и повысить риск осложнений (ложный ход, абсцесс) [239, 240]. В этой связи не рекомендуется выполнять повторное эндоскопическое лечение при развитии стриктуры после эндоскопической реканализации. 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 [241]. 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 [239]. 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 [214].

Вариации показателей недержания мочи, эректильной дисфункции и рецидиве 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 [154, 236].

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 [215]. При облитерации уретры эндоскопическое лечение неэффективно [214]. После трех месяцев установки цистостомы тазовые гематомы практически всегда рассасываются, ПЖ занимает нормальное положение, заканчивается образование рубцовой ткани [231], а состояние пациента стабилизируется и он может занимать литотомическое положение [222, 231].

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 ректоуретральном свище требуется уретропластика через комбинированный брюшно-промежностный доступ [242]. Общая эффективность отсроченной уретропластики составляет 86% [214]. Операция не оказывает влияния на эректильную функцию [243], однако у небольшого числа пациентов (< 7%) после операции развивается эректильная дисфункция, а у 6–20% мужчин, напротив, восстанавливается эректильная функция [214]. Недержание мочи является редким осложнением отсроченной уретропластики (около 5%) и обычно связано с несостоятельностью шейки мочевого пузыря [214]. 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 [213, 244].

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 [220]:

- 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 [218, 220];
- 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 [220]. 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) [220]. 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 [154, 223]. В случае повреждения уретры во время установки синтетического слинга показана одномоментная пластика уретры и остановка слинговой операции [221].

Таблица 4.4.1. Частота осложнений при различной тактике лечения травм уретры у женщин, связанных с переломом костей таза [220]

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
При тупой травме передней уретры у мужчин уретральный катетер уступает по эффективности цистостоме, по данным одного исследования	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 повреждения передней уретры показана установка уретрального катетера или цистостомы	Слабая
При тупых травмах передней уретры у мужчин необходимо установить цистостому	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

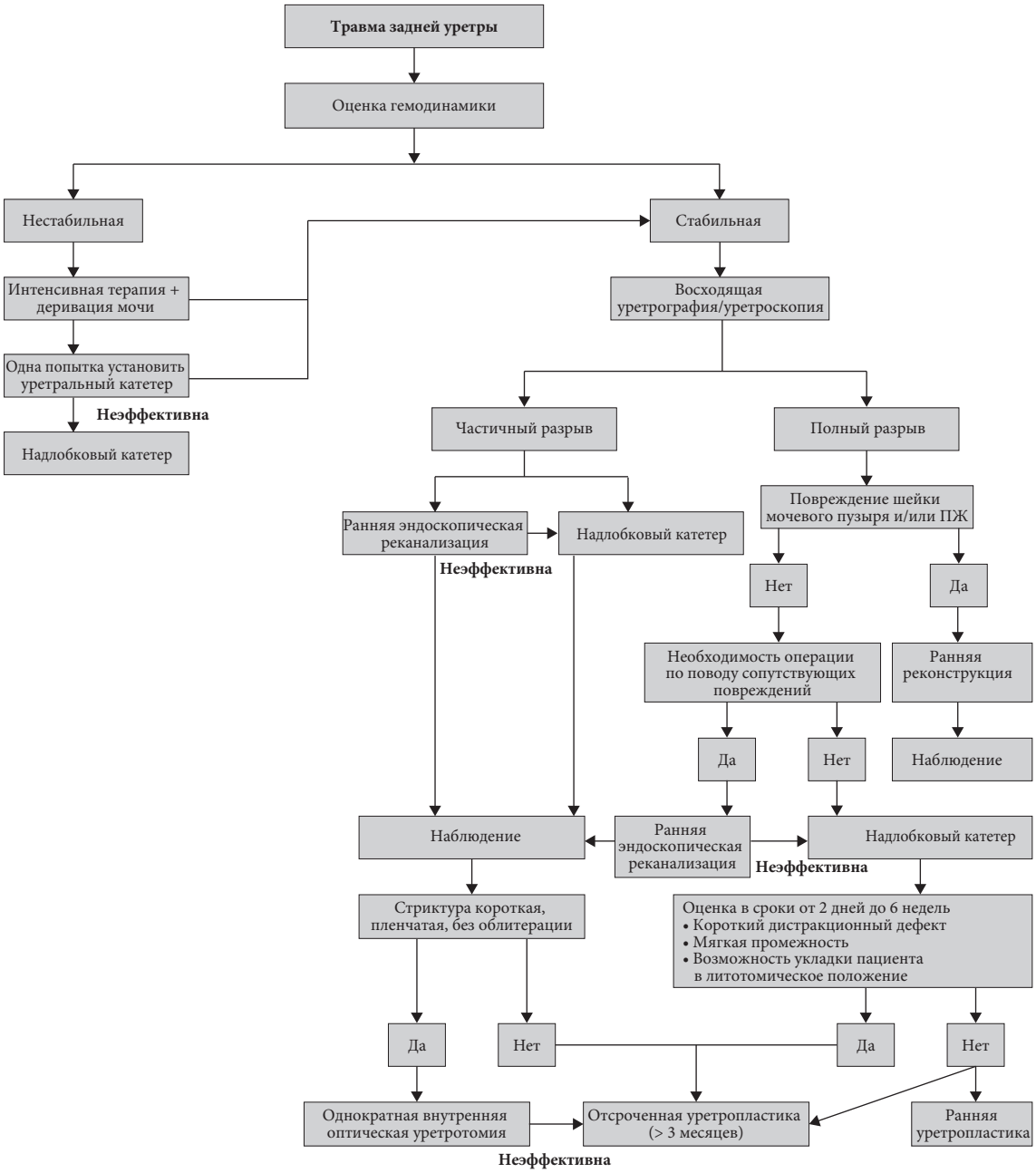


Рис. 4.4.2. Лечение травмы задней уретры у мужчин

4.5. Травма половых органов

4.5.1. Эпидемиология, этиология и патогенез

Из всех урологических травм наружные половые органы поражаются в 33–66% случаев [245]. 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 [246]. 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 [247–250].

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 [251].

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 [252]. 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 [253], 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 [254–256]. При сексуальном насилии часто происходит травма половых органов (42%) [257].

Хотя укусы животных встречаются часто, они редко затрагивают наружные половые органы. Несмотря, как правило, на небольшой размер раны, имеется риск раневой инфекции. Наиболее частым бактериальным патогеном при собачьем укусе является *Pasturella multicida*, которая составляет до 50% случаев [258]. Другие часто встречающиеся бактерии включают *Escherichia coli, Streptococcus viridans, Staphylococcus aureus, Eikenella corrodens, Capnocytophaga canimorsus, Veillonella parvula, Bacteroides и Fusobacterium* spp. [258–260].

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 [206, 261], из которых огнестрельные ранения составляют 35% [246]. 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 [262]. 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 [246, 263]. У пациентов с психическими расстройствами и транссексуалов описано членовредительство [259]. Изолированные ожоги половых органов встречаются редко, и у взрослых они, как правило, связаны с промышленными пожарами или воздействием химических веществ [264]. Пирсинг половых органов повышает риск непреднамеренной травмы у лиц обоих полов [265].

Травматическая дислокация яичка встречается редко. Чаще всего она наблюдается после ДТП [266–269]. В 25% случаев описано двустороннее смещение [267]. При прямой тупой травме мошонка частота разрыва яичка составляет около 50% [270, 271]. 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 [272]. Большинство повреждений полового члена с отрывом и ампутацией наносятся самому себе, но в ряде случаев они связаны с производственной травмой или насилием.

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 [274]. Гематома вульвы тесно связана с риском сопутствующих повреждений влагалища, органов таза и брюшной полости [275, 276]. 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 [277].

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. 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 [252].

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 исклю-

чения повреждения уретры и мочевого пузыря рекомендуется гибкая или ригидная цистоскопия [275, 277]. При травме половых органов у женщин и наличии крови в области входа во влагалище показано обследование у гинеколога для исключения повреждения влагалища [275].

4.5.3. Методы визуализации

В сомнительных случаях при подозрении на перелом полового члена кавернозография, УЗИ или МРТ [252, 278–280] позволяют определить локализацию разрыва белочной оболочки [281] или подтвердить отсутствие ее повреждения. МРТ превосходит УЗИ в диагностике перелома полового члена [282]. 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 [271, 283–291]. В литературе представлены противоречивые данные по информативности УЗИ по сравнению с физикальным исследованием. В ряде публикаций специфичность метода достигает 98,6% [292]. Выявление неоднородной эхоструктуры паренхимы яичка с отсутствием четких контуров имеет высокую чувствительность и специфичность в диагностике разрыва [282]. В других работах показана низкая специфичность (78%) и чувствительность (28%) в дифференциации между разрывом яичка и гематоцеле, с диагностической точностью не более 56% [284]. Дуплексное УЗИ позволяет получить важную информацию по кровоснабжению яичка. При неубедительных данных УЗИ можно выполнить КТ или МРТ [293], 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 [294–296]. 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 [297, 298].

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 [299].

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 [300].

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 [292, 301]. 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 [302]. 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 [224]. Для более точного определения локализации перелома перед разрезом можно выполнить гибкую цистоскопию при подозрении на травму уретры или ее подтверждении. 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 [206]. 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 [259].

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.

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 [259]. Полнослойные кожные лоскуты на коже полового члена обеспечивают меньшее искривление, более удовлетворительные косметические результаты и устойчивость к травме во время полового акта [300]. 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 [303].

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 [304]. 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) [303].

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 [305]. 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 [246, 259, 270, 306, 307]. Раннее хирургическое вмешательство позволяет сохранить яичко более чем в 90% случаев, а при отсроченной операции 45–55% пациентов проводится орхэктомия [270]. 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 [308]. После реабилитации можно провести вторичную микрохирургическую вазовазостомию, хотя в литературе описано всего несколько таких случаев [308]. 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 [259]. 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 [262].

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 [252]. 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 [309]. К поздним осложнениям консервативного лечения относятся фиброз и искривление в 35% и эректильная дисфункция в 62% случаев [253, 309].

Частота послеоперационных осложнений после реконструкции яичка у пациентов с проникающими ранениями составляет 8% [206]. 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 проводилось 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 [310].

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 [256, 311].

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 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 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, 2019

СОДЕРЖАНИЕ

1. ВВЕДЕНИЕ 5
   - 1.1. Цель 5
   - 1.2. История публикаций 5
   - 1.3. Доступные публикации 5
   - 1.4. Состав рабочей группы 5
   - 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 15
   - 3.1. Хроническая висцеральная боль 15
     - 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 51
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 54
5.3.1. Операции 54
5.3.2. Нейромодуляция 56
5.3.3. Нервная блокада 58
5.4. Резюме по данным литературы и рекомендации: лечение 58
5.4.1. Лечение простатического болевого синдрома 58
5.4.2. Лечение мочепузырного болевого синдрома 59
5.4.3. Лечение мошоночного болевого синдрома 60
5.4.4. Лечение уретрального болевого синдрома 60
5.4.5. Лечение гинекологических аспектов хронической тазовой боли 60
5.4.6. Лечение аноректального болевого синдрома 61
5.4.7. Лечение невралгии срамного нерва 61
5.4.8. Лечение сексологических аспектов хронической тазовой боли 61

5.4.9. Лечение психологических аспектов хронической тазовой боли 61
5.4.10. Лечение дисфункции тазового дна 61
5.4.11. Применение опиатов при хронической/неострой урогенитальной боли 62

6. ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ 62

6.1. Оценка лечения 62
6.1.1. Лечение неэффективно 62
6.1.1.1. Альтернативные варианты лечения 62
6.1.1.2. Направление на следующий этап оказания помощи 62
6.1.1.3. Самолечение и совместное лечение 62
6.1.2. Лечение было эффективным 62

7. ЛИТЕРАТУРА (представлена в конце издания) 63

8. КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ 63

9. ИНФОРМАЦИЯ ПО ЦИТИРОВАНИЮ 63

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 [5].

1.3. Доступные публикации

Кроме полнотекстовой версии доступны краткие рекомендации как в печатном виде, так и в различных версиях для мобильных устройств. 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.

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.

2.3. Будущие цели

В обновления рекомендаций 2020 г. будут включены результаты продолжающихся и новых систематических обзоров. В настоящее время проводятся следующие систематические обзоры:

- каковы преимущества и недостатки нейромодуляции путем электрического воздействия по сравнению с наилучшей клинической практикой и отсутствием лечения при СХТБ [17];
- каковы преимущества и недостатки ботулинического токсина типа А по сравнению с наилучшей клинической практикой, отсутствием лечения или плацебо-терапией при СХТБ?

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]. Кроме того, оценка затрудняется сложностью боли самой по себе [21].

Синдромы тазовой боли оказывают влияние на качество жизни [22-24]. Они могут вызывать депрессию, тревожность, нарушение эмоционального состояния, бессонницу и усталость [22, 25]. Выявление и оценка этих аспектов на ранних этапах диагностического процесса позволяют уменьшить выраженность симптомов, связанных с болью [26]. Исследование сопутствующей патологии помогает повысить качество жизни [24, 27]. 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 59% лиц страдали от боли в течение 2–15 лет, у 21% выявлена депрессия, связанная с болью, 61% не могли работать вне дома или у них была снижена работоспособность, 19% потеряли работу, а 13% поменяли работу из-за боли. 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 [28]. Опрос пациента о таких событиях имеет важное значение, поскольку они оказывают влияние на психологическое самочувствие [29–31].

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 [32, 33].

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 [34], тревожность, связанная с симптомами, и центральная амплификация боли могут быть взаимосвязаны, что наблюдается при МБС [35], а катастрофическое мышление о боли и ощущение стресса являются прогностическими факторами ухудшения урологической хронической боли в течение года [36]. При симптоматическом эндометриозе имеется центральная сенсибилизация [37]. Центральные изменения наблюдаются и при дисменорее и все чаще рассматриваются как фактор риска тазовой боли у женщин [38]. 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 первичного звена часто устанавливают женщинам диагнозы, которые относят их боль к психологическим расстройствам [39], вследствие скептицизма по поводу достоверности или тяжести боли [40], что становится причиной отказа от лечения [41]. Разделение этиологии на органическую и психогенную не имеет научного обоснования. Тазовая боль может быть связана со стрессом [42, 43] как у мужчин, так и у женщин [44]; это также справедливо для МБС [36, 45]. В крупном популяционном исследовании показано, что СХТБ у мужчин связан с тревожным расстройством в анамнезе [46]. В единственном систематическом обзоре [47] факторов риска хронической нециклической тазовой боли у женщин показано влияние следующих факторов: сексуальное или физическое насилие (ОР от 1,51 до 3,49); психологические проблемы, включая тревожность (ОР 2,28, 95% ДИ 1,41–3,70) и депрессию (ОР 2,69, 95% ДИ 1,86–3,88); множественные соматические проблемы (ОР 4,83, 95% ДИ 2,50–9,33); психосоматические симптомы (ОР 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 [48, 49]. В этих работах показано, что у женщин с ХТБ в анамнезе чаще имеется сексуальное насилие или травма, тревожность и депрессия [50–54]. В единственном проспективном исследовании взаимосвязи между сексуальным, физическим насилием или отвержением и «медицински необъяснимой болью», включая тазовую боль, использовали протоколы судебных заседаний для сравнения женщин с их одноклассницами [31]. Авторы пришли к выводу, что у женщин, испытавших физическое или сексуальное насилие, был аналогичный риск боли, хотя у лиц с болью в анамнезе чаще было сексуальное или физическое насилие или отвержение. Корреляция между насилием в детстве и болью может касаться ретроспективного объяснения боли; поправка на депрессию значительно ослабляет связь между насилием в детстве и болью во взрослом возрасте [55]. Оценка влияния и взаимосвязи требует проведения проспективных исследований или тщательного сравнения [28]. В литературе имеются данные по специфической взаимосвязи между изнасилованием и ХТБ (а также с фибромиалгией и функциональными расстройствами ЖКТ) [56], а недавнее сексуальное насилие может способствовать появлению тазовой боли [48, 57]. 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 [56, 58]. В исследовании BACH обнаружено, что у мужчин с сексуальным, физическим насилием или эмоциональной перегрузкой в анамнезе повышен риск симптомов ХТБ (3,3 по сравнению с 1,7). Авторы предлагают проводить скрининг мужчин с симптомами ХТБ на предмет насилия различного характера. Напротив, врачи могут спрашивать пациентов, которые пережили насилие, о тазовой боли [59].

3.1.5.2. Причины развития

Механизмы, которые служат причинами развития хронической тазовой боли, включают:

1) механизмы непрерывной острой боли [60] (например, связанные с воспалением или инфекцией), которые могут вовлекать соматические или висцеральные ткани;
2) механизмы хронической боли, которые, в частности, затрагивают ЦНС [6];
3) эмоциональные, когнитивные, поведенческие и сексуальные реакции и механизмы [61–63].

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 [64].

Механизмы хронической боли могут включать изменение функциональной коннективности нейромоторной единицы, например, у мужчин с хроническим простатитом/ХТБ [65].

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 [66–69]. 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 [70]. 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) [71, 72].

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 [73];
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 [74–76].

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 [78]. 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 [79].

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 [80], 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 [28], 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 [80, 81]. 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 [83], активацию гипоталамо-гипофизарной оси и нарушение регуляции серотонинергических рецепторов [84], 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 [85]. При оценке тазовой боли у мужчин и женщин требуется более полная интеграция сексологии и неспециализированной психологии [86], построенная на биопсихосоциальной формулировке [87, 88].

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 [89]. 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 [81].

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 [28]. У пациенток с ХТБ [39, 90] и вульварной болью [91] часто наблюдаются тревожность и посттравматические стрессовые симптомы, которые могут обусловливать значительные вариации в состоянии здоровья, проведении и результатах лечения;

например, представления женщин о влиянии вульварной боли на проблемы с пенетрацией, сексуальную функцию и сексуальную удовлетворенность [92]. Отсутствие физикальных изменений не всегда устраняет тревожность женщин о причинах боли [93, 94], и тревожность часто направлена на то, что может быть «неправильным» [95]. 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 [96, 97]. Анализ шкал, подходящих для исследований по боли, приводится в публикации группы IMMPACT [98].

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 [31]. Следует спрашивать пациента о негативных событиях, которые могли вызвать такой биологический ответ и повлиять на общее психологическое самочувствие [30, 31, 99].

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 [67, 71, 100].

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) [101]. 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 [28].

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 [102, 103]. Показатели распространенности симптомов простатита в популяционных исследованиях составляют от 1 до 14,2% [104, 105]. 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% [106–115]. У женщин распространенность в 10 раз выше, чем у мужчин [112, 116–118], и она, по-видимому, не зависит от расовой и этнической принадлежности [102, 119, 120]. Относительная пропорция язвенной и неязвенной формы остается неизвестной. Встречаемость в исследованиях составляет от 5 до 50% [121–125]. 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 [126].

3.2.2.3. Сексуальные расстройства, связанные с болевым синдромом

В 1980-х гг. была доказана связь между ХТБ и сексуальной дисфункцией. В двух обзорах взаимосвязи между ПБС и состоянием здоровья не проводилось оценки влияния на сексуальную активность [127, 128]. 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 [129, 130]. Частота ЭД у мужчин в Италии в возрасте 25–50 лет составляет 27,4% [131], в Турции – 15,2% (значительно выше, чем в контрольной группе) [132], в Финляндии – 43% у мужчин с ПБС [133]. Показатели ЭД у молодых мужчин с ПБС выше, чем в общей популяции. Согласно результатам других исследований, риск ЭД выше у мужчин с тазовой болью [134, 135]. Недавно показана корреляция между «хроническим простатитом», симптомами ХТБ (по шкале NIH-CPSI) и ЭД (по Международному индексу эректильной функции (МИЭФ)) [136], хотя в других исследованиях, в которых использовали аналогичные опросники, она не подтверждена [88, 137]. Кроме того, в ряде исследований выявлено повышение риска эякуляторной дисфункции, в основном преждевременной эякуляции [129, 130, 138, 139].

В популяционных исследованиях, проведенных в Великобритании [140], Новой Зеландии [141] и Австралии [142], 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 [143]. 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 [143]. 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 [143–145]. В исследовании пациентов, включенных в программы лечения хронической боли в Англии, частота сексуальных расстройств, связанных с болью, составила 73% [146].

3.2.2.4. Миофасциальные болевые синдромы

В ряде исследований показана взаимосвязь между мышечной дисфункцией (особенно гиперактивностью) и тазовой болью [147]. Боль в прямой кишке проходит на фоне тренировки мышц тазового дна только тогда, когда пациенты учатся расслаблять тазовые мышцы [148, 149]. 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) [150] и показана при хроническом простатите [151], МБС [152] и вульварной боли [153]. 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 [154] 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. В недавно проведенном исследовании показано, что хроническое воспаление в предстательной железе, выявленное при гистологическом исследовании, статистически значимо связано с прогрессированием симптомов, в отличие от острого воспаления [155]. Сенсибилизация периферической и центральной нервной системы, включая нейропластичность, может приводить к централизованному состоянию нейропатической боли [154]. Это также объясняет, почему при СХТБ обычно не выявляется изменений тканей. Накапливаются данные по нейропатическому характеру ПБС и связи боли с изменениями ЦНС [46].

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 [156]. Экспериментальная индукция ХТБ у О-антиген-резистентных бактериальных штаммов поддерживает бактериальную гипотезу [157]. Важной составляющей МБС 3С типа является панцистит и связанные с ним периневральные воспалительные инфильтраты, наряду с увеличением количества тучных клеток [158], хотя эти изменения редко наблюдаются при неязвенной форме МБС [31, 79, 159, 160]. 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 [161–168] с развитием цитотоксического эффекта [169, 170]. В фундаментальных и клинических исследованиях показано, что вегетативная дисфункция с преобладанием тонуса симпатической нервной системы может играть роль в развитии МБС [171, 172].

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 [173–179].

Риск МБС у каждого пациента коррелирует с числом других синдромов [180]. 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 [181].

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 участие под-

вздошно-паховый, бедренно-половой и срамной нервы [182]. Любая патология или вмешательство в зоне отхождения или по ходу нервов может привести к появлению боли в мошонке [183].

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 [184]. При этом в 2–6% случаев показатель визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) составляет > 5 баллов [185]. 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) [186].

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 [183, 187]. В другом исследовании не наблюдалось различий через год наблюдения, но через 5 лет частота мошоночной боли была ниже в группе открытой грыжепластики [188].

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 [189, 190]. Другой возможный механизм заключается в нейропатической гиперчувствительности после инфекции мочевыводящих путей [191]. 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 [192].

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 вла-

галища. 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 [193–195]. 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 [196, 197]. Однако за последние несколько лет при установке синтетических сеток специалисты столкнулись со значительными «мерами предосторожности» [198].

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% [199]. Они включают хроническую боль [200, 201], хроническую инфекцию [202], эрозию сетки в соседние органы, например влагалище, уретру и мочевой пузырь, а также повреждение нервов и скелетно-мышечных структур, которое может снижать подвижность [200, 203–205]. Все эти осложнения в значительной степени влияют на качество жизни.

Вследствие развития тяжелых осложнений после установки синтетических сеток, несущих серьезные последствия [200, 206], 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 [206]. В случае сохранения сетки может развиваться ХТБ. Хотя точный механизм неизвестен, считается, что в его основе лежит «нейровоспалительный» процесс [207], по аналогии с невралгией после установки сетки для коррекции грыжи [208]. 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 [209].

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) [210, 211].

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 [212–214]. 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 [215, 216]. Кроме того, само по себе хирургическое вмешательст-

во может напрямую вызывать повреждение нерва. Тазовые операции, включая кольпопексию к крестцово-остистым связкам, в ряде случаев приводят к повреждению срамного нерва [217, 218]. 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 [219].
- 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 [220].
- Роды и повторное напряжение брюшной полости, связанные с хроническими запорами [221], 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 [146]. 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) [222]. 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 [137].

Наличие тазовой боли повышает риск развития ЭД, вне зависимости от возраста [223–225]. С другой стороны, результаты срезовых исследований свидетельствуют об отсутствии влияния повышения частоты эякуляций на выраженность симптомов нарушенного мочеиспускания [128]. 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 [139]. Эти аргументы имеют важное значение для понимания тесной взаимосвязи между симптомами ХТБ, нарушением сексуальности, влиянием на качество жизни и психологическими проблемами, включая депрессию [127–130, 226, 227]. 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 [127, 224]. У пациентов с ПБС выше частота сексуальных расстройств и проблем в отношениях [127, 224, 228]. С другой стороны, показано, что сексуальная удовлетворенность у мужчин с ХТБ не отличается от показателей контрольной группы [229]. 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 [141, 230–232]. 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» [233]. В исследовании чувств и мнения пациентов с ХТБ по поводу их боли или болезни 40 из 64 женщин описывали сексуальную дисфункцию как одну из основных проблем, связанных с заболеванием, и она была самой частой жалобой [234]. У пациенток с ХТБ чаще встречаются сексуальные расстройства, чем у женщин с другими типами хронической боли [235]. Качество интимных отношений тесно связано с сексуальной функцией [236]. Удовлетворенность сексуальными отношениями, по-видимому, коррелирует с функциями семьи [237]. 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 [237].

В другом исследовании примерно у 2/3 женщин с ХТБ отмечалось снижение частоты половых актов [238]. 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 [239]. При опросе 50 пациенток с хронической болью и их партнеров 78% женщин и 84% партнеров отмечали ухудшение половой жизни, вплоть до полного ее прекращения [223]. В исследовании хронической боли в спине у половины пациентов наблюдалось снижение частоты половых актов после ее появления [146]. 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 [239].

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 [240]. Расслабление мышц позволяет снять спазм и боль [241]. 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 [151].

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 [150]. 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 [242].

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 [243]. 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 [244].

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 [244]. 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 [245]. СРК связан с частыми гинекологическими проблемами (эндометриоз, диспареуния и дисменорея) [246]. Симптомы СРК выявляются у 50% женщин с абдоминальной болью, обратившихся в гинекологическую клинику или записанных на лапароскопию по поводу ХТБ [247]. 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 [248]. 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 [249]. 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 [250].

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) [251], 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 [252–254].

Тревожность в отношении боли часто связывают со страхом пропущенной патологии (особенно рака) как причины боли [34] или с сомнениями в лечении и прогнозе. Они могут определять тип поведения, направленного на поиск медицинской помощи [24]. 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, [256]), 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 [257], однако существует риск недооценки важных психологических показателей [44]. Кроме того, можно использовать общие опросники качества жизни. Если в клинике нет таких инструментов, краткий опросник боли [258] позволяет провести глубокую оценку влияния боли на различные аспекты жизни, и он доступен на разных языках (другие инструменты представлены в [259]). Интенсивная боль, боль, нарушающая покой, и симптомы плохого мочеиспускания связаны с более низким функциональным состоянием [63].

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 [55]. 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 [260–264];
4) усиливается при приеме пищи или жидкости [264].

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 [265].

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 [266, 267]. 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) [63].

Если основная цель лечения заключается в купировании боли, перед началом терапии полезно определить клинически важный уровень уменьшения [268]. 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 [268].

Простатический болевой синдром

Достоверными и валидными показателями симптомов и качества жизни являются опросники NIH-CPSI [269] и Международный индекс простатических симптомов (I-PSS) [270].

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) [271].

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 [272, 273]. 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» [233]. 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 [274]. Ректальное исследование является хорошим методом оценки функции тазового дна у мужчин [275]. 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 [276]. 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%) [277]. Кроме того, тщательная оценка скелетно-мышечных болезненных точек, включая мышцы за пределами таза, помогает диагностировать миофасциальные аспекты тазовой боли [278, 279].

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 [280–290]. 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 [291–295]. 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 [296]. В отношении боли результаты фМРТ могут представлять собой болевой матрикс или неспецифическую обработку угрозы [297]. 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 [298]. Для ПБС характерна стерильная моча до массажа (вторая порция мочи), < 103 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 [299, 300]. 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 [301].

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 [302].

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 [303, 304], который позволяет провести дифференциальную диагностику ХТБ у женщин [305]. Для определения локализации диффузной боли лапароскопию, как правило, проводят в комбинации с цистоскопией [306, 307] 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 [308], хотя показ женщинам фотографий органов таза не приносит дополнительной пользы к простому объяснению [309]. Лучше проводить с самого начала интегрированную соматическую и психологическую оценку, чем решать психологические проблемы только после исключения органических причин тазовой боли [310].

Цистоскопия и биопсия мочевого пузыря

Несмотря на противоречия по роли цистоскопии в диагностике и наблюдении МБС [311–315], 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) [316]). 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 [263]. 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 [317]. 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 [318]. Биопсия позволяет установить или подтвердить клинический диагноз язвенной и неязвенной формы [162, 189, 319, 320]. 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

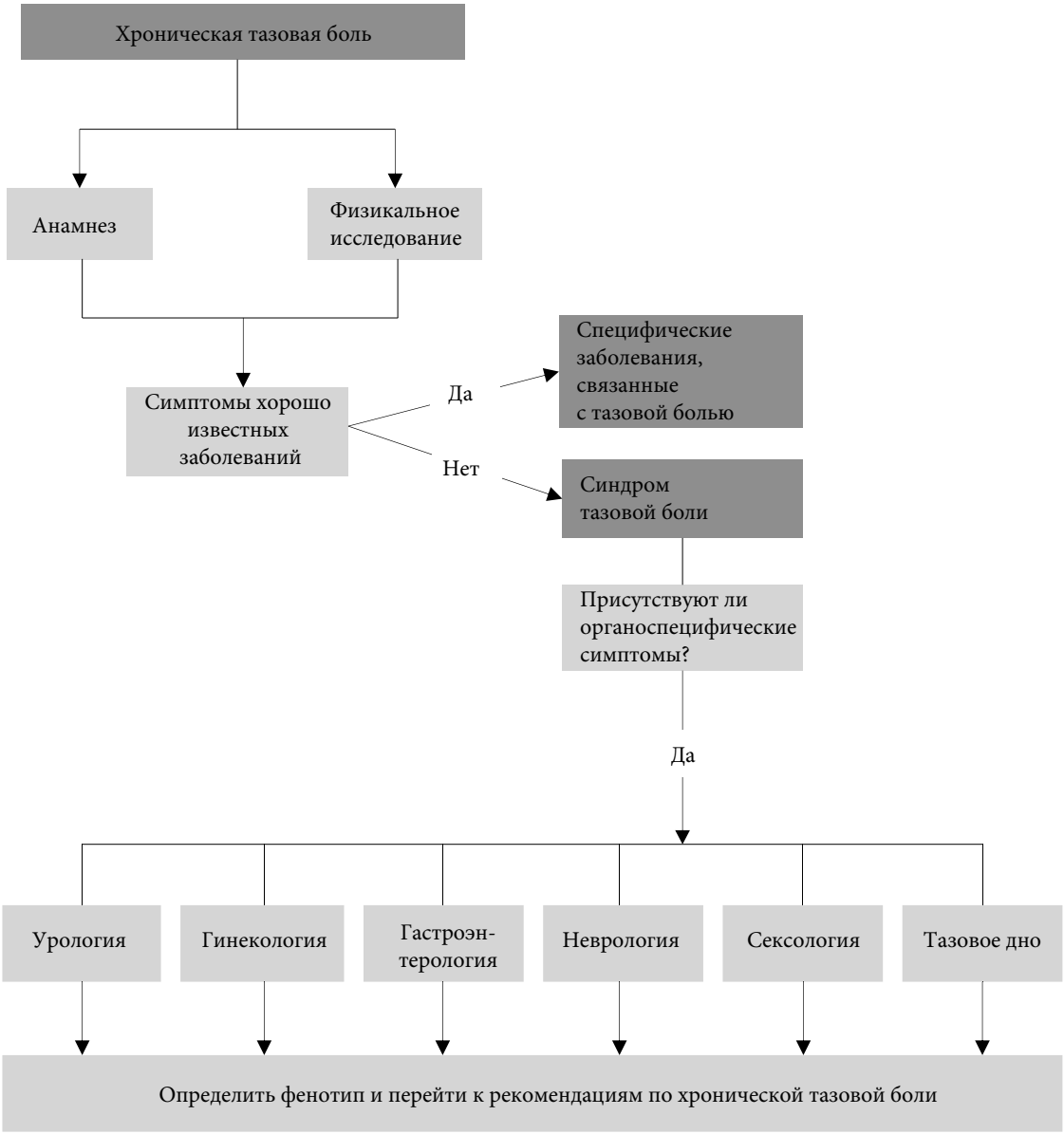


Рис. 1. Диагностика хронической тазовой боли

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 [305]. Вторичная дисменорея свидетельствует о развитии патологического процесса, включая эндометриоз [304], аденомиоз [321] 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 [322], поскольку они могут вызывать тяжелую боль в области таза/влагалища/вульвы [323], язвенное поражение и воспаление, которое может приводить к задержке мочи [324]. 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 [325], а болевой синдром сильнее влияет на качество жизни, чем физикальные изменения [326]. Точная его этиология неизвестна, но хорошо описана связь с бесплодием [327]. 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 [328–331]. При аденомиозе наблюдается усиление боли во время менструаций [332a]. Диагноз устанавливают по данным ультразвукового сканирования матки, при котором часто определяется кистозное расширение миометрия [332b].

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 [331]. В таких случаях самой частой проблемой, возможно, является женская сексуальная дисфункция [333], хотя в последнее время женщины стали отмечать и другие симптомы, включая боль в области тазового пояса, половых органов или других зонах таза, различной этиологии [334]. 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 [335].

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 [336]. 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) [337–339]. Хотя сетка позволяет удерживать влагалище в необходимом положении, она также может вызывать ряд осложнений, включая повреждение мочевого пузыря, кишечника и влагалища [338], а также нейропатию [340]. 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 [341–344].

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 [345, 346].

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
По рекомендациям ESSIC, пациентам с МБС показана ригидная цистоскопия под анестезией	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**
У женщин с тазовой болью часто развивается психологический стресс, но его следует интерпретировать 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 [347]. 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 [348].

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 [24].

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 [349]. 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 [350].

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 [351].

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 [352]. 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 [353]. В других обзорах сделан аналогичный вывод по сравнительной эффективности «сухого» иглоукалывания и инъекций [354, 355].

Физиотерапия при мочепузырном болевом синдроме

У ряда пациентов с МБС эффективны общеразвивающие мышечные упражнения

[356]. Трансвагинальная мануальная терапия мышц тазового дна (массаж Тиле) у пациентов с МБС и высоким тонусом мышц позволяет значительно улучшить показатели ряда шкал [357]. В другом исследовании изучали роль инъекций в специфические триггерные точки мышцы, поднимающей задний проход [358]. 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 [359].

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 [148]. 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 [148]. Поскольку синдром хронической анальной боли и диссинергическая дефекация имеют аналогичную 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 [360]. 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.

Другие поведенческие изменения включают пре- и посткоитальное мочеиспускание, холод на область гениталий или надлонную область [360, 361] и использование вагинальных дилататоров перед половым актом. В качестве альтернативы можно использовать «естественные» дилататоры, включая различные пальцы или секс-игрушки. Для уменьшения трения вульвы, уретры и влагалища можно применять гипоаллергенные нераздражающие лубриканты, а при наличии признаков вульвовагинальной атрофии эффективен эстрогенный крем с минимальной абсорбцией [362]. При гиперактивности тазового дна методы лечения включают физиотерапию, миофасциальный релизинг и массаж внутренних мышц таза [363].

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 [364].

Микроволновая термотерапия. В неконтролируемых исследованиях отмечалось симптоматическое улучшение при прогревании, например после трансректальной и трансуретральной термотерапии [365, 366].

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 [367]. 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) [368], а в другом – 4 сеанса в неделю (n = 20 и n = 20) [369]. 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 [370].

Акупунктура. В небольшом рандомизированном исследовании с тремя группами, включавшем мужчин с СХТБ, показано превосходство акупунктуры над плацебо-терапией и рекомендациями по физическим упражнениям [371]. В другом, более позднем рандомизированном исследовании, в котором сравнивали акупунктуру (n = 50) и плацебо-терапию (n = 50) 1 р/нед в течение 6 недель, показано длительное улучшение показателей ответа и общего показателя шкалы симптомов через 24 недели [372]. 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 [374, 375]. 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 недавно проведенного систематического обзора базы данных Кохрана [376] по нефармакологическим методам лечения. При этом не определена длительность эффекта акупунктуры.

Стимуляция заднего большеберцового нерва. В плацебоконтролируемом исследовании со средним числом пациентов (n = 89) показано значительное улучшение общего показателя шкалы NIH-CPSI и ВАШ у мужчин с хроническим простатитом категории IIIB/СХТБ [377].

Чрескожная электростимуляция нервов. Несмотря на популярность чрескожной электростимуляции и большое количество проведенных исследований, в систематическом обзоре не по-

лучено убедительных данных в пользу ее применения или против него при лечении хронической боли [378]. Кроме того, необходимо провести более качественные исследования для внесения ясности в отношении этого часто используемого метода лечения.

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 [379, 380], но такая терапия плохо описана для тазовой боли. В двух систематических обзорах и метаанализах ряда неоднородных исследований психологической терапии тазовой боли [381, 382] показано снижение болевого синдрома в краткосрочном периоде примерно на 50%, что сопоставимо с показателями для фармакотерапии, хотя эффект не сохранялся при отдаленном наблюдении. Примечательно, что отдельные компоненты лечения хронической тазовой боли, такие как консультирование по результатам УЗИ [293] и эмоциональное раскрытие [383], позволяют уменьшить боль. В редких случаях предлагаются более стандартные многокомпонентные психологические программы, но они находятся в пилотной стадии изучения [384]. В исследовании, посвященном комбинированной психотерапии в сочетании с акупунктурой при боли, связанной с эндометриозом [385], показано статистически значимое снижение боли через 2 года наблюдения [385]. Три более стандартных многокомпонентных подхода (включая психотерапию) не оказывали положительного влияния [310, 350, 386]. В недавно проведенном рандомизированном исследовании многокомпонентного лечения также не выявлено уменьшения боли, хотя отмечается влияние на стресс [387], как и в рандомизированном исследовании навыка медиации путем осознанности у женщин с МБС [388]. В ряде публикаций подчеркивается важность многопрофильного лечения [44, 389, 390] и необходимость качественной психотерапии [359]. У пациентов с менее выраженным нарушением функций и стрессом ее можно проводить через Интернет [391]. В ряде других работ показан положительный опыт психотерапии [392], и авторы рекомендуют оценивать психологические проблемы с самого начала лечения, с акцентом на самой боли, с целью снижения ее влияния на качество жизни [35] или проводить адаптацию к боли, с улучшением настроения, функционального состояния и снижением расходов на лечение, вне зависимости от уменьшения боли [37].

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 5.2.3), 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 [393]. При ПБС стратегии монотерапии могут быть неэффективными [294], 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 [295]. В недавно проведенный метаанализ включены результаты двух исследований по нестероидным противовоспалительным средствам (НПВС) [295, 301] и одного – по преднизолону [291]. 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 [394, 395], алфузозина [396], доксазозина [397, 398], тамсулозина [399, 400] и силодозина [401], привели к широкому применению этих препаратов в лечении ПБС. Хотя в одном систематическом обзоре и метаанализе не выявлено эффективности α-блокаторов вследствие неоднородности исследований [402], в другом систематическом обзоре и сетевом метаанализе α-блокаторов [403] показано значительное улучшение общих показателей симптомов, боли, мочеиспускания и качества жизни. Кроме того, они превосходят плацебо по частоте благоприятных ответов (относительный риск (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 [404]. 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 [405], а данные посева биоптатов предстательной железы не отличаются от таковых у здоровых лиц [406]. В единственном рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании хорошего качества оценивали антибактериальную терапию ципрофлоксацином (6 недель) [154], левофлоксацином (6 недель) [378] и тетрациклина гидрохлоридом (12 недель) [408]. Недавно опубликованы метаанализы исследований [403, 409]. 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 [409]. 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 [410]. В другом рандомизированном исследовании отмечалось превосходство финастерида над Со Пальметто в течение года, но в нем не было плацебо-контроля [411]. В 6-месячном плацебоконтролируемом исследовании показана статистически незначимая тенденция к более высокой эффективности финастерида, что, возможно, связано с недостаточной статистической мощностью [412]. 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 [413]. К критериям включения относилось исходное наличие выраженных «простатитоподобных» симптомов (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 [413].

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) [414]. 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 [415]. В недавно проведенном систематическом обзоре и метаанализе, посвященных применению экстракта пыльцы для лечения СХТБ, показано статистически значимое улучшение общего показателя качества жизни [416]. В небольшом рандомизированном исследовании показано, что кверцетин, полифенольный биофлавоноид с доказанными антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, повышает показатели шкалы NIH-CPSI [417]. Напротив, терапия Со Пальметто, чаще всего применяемого для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы, не оказывала влияния на симптомы в течение года наблюдения [411]. В систематическом обзоре и метаанализе в группе фитотерапии отмечались более низкие показатели боли по сравнению с группой плацебо [403]. 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 обзор базы данных Кохрана [418], 6-недельная терапия прегабалином (n = 218) не превосходила по эффективности плацебо (n = 106) в снижении общего показателя шкалы NIH-CPSI [419].

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 [420].

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 [398].

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 [421]. 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 [422]. 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 [291, 423]. Совсем недавно в плацебоконтролируемой фазе IIa исследования танезумаба, рекомбинированного антитела к нейротрофину (медиатору боли, фактору роста нервной ткани), не показано его превосходства над плацебо [424].

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 [425, 426].

Мочепузырный болевой синдром
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- [427] и H2-рецепторов [428] и имеют различную эффективность. В проспективном плацебоконтролируемом рандомизированном исследовании гидроксизина и пентосана полисульфата натрия не показано статистически значимых изменений [429].

Амитриптилин
Амитриптилин представляет собой трициклический антидепрессант. В ряде исследований показано улучшение симптомов МБС при пероральном приеме препарата [117, 430, 431]. Амитриптилин превосходит по эффективности плацебо в комбинации с поведенческой терапией [432]. 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 [433, 434]. Эффективность пентосана полисульфата натрия выше при 3С типе, чем при неязвенной форме [435]. 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 [436, 437].

Иммунодепрессанты
Азатиоприн позволяет снять болевой синдром и уменьшить частоту мочеиспусканий [438]. Первые результаты по использованию циклоспорина А [439] и метотрексата [440] 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 [441].

- Местные анестетики

В литературе представлены единичные публикации по эффективности внутрипузырного введения лидокаина при МБС [442, 443]. Подщелачивание лидокаина улучшает его фармакокинетические свойства [444]. Комбинация гепарина, лидокаина и бикарбоната натрия позволяет незамедлительно снять симптомы у 94% пациентов с сохранением эффекта в течение 2 недель в 80% случаев [445]. Внутрипузырные инстилляции щелочного раствора лидокаина или плацебо в течение 5 последовательных дней значительно облегчают симптомы на период до 1 месяца [446].

- 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 [447]. 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 [448].
- 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 [449]. 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% [450]. 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 [451].

В небольшой группе пациентов с МБС показана умеренная эффективность гипербарической оксигенации. Недостатки метода включают высокую стоимость, ограниченную доступность метода и большую длительность лечения [436].

Методы лечения МБС с ограниченной эффективностью

Циметидин

В литературе представлены ограниченные данные по краткосрочному улучшению симптомов МБС на фоне циметидина [452]. 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 [453].

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 [454]. Частота нежелательных явлений составила 64%.

L-аргинин

Пероральная терапия субстратом NO-синтазы L-аргинином позволяет уменьшить симптомы МБС [455–457]. У пациентов с МБС повышен уровень NO [458]. Тем не менее другие авторы не показали симптоматического улучшения или изменения синтеза NO на фоне лечения [459, 460].

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 [461]. 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 [462]. Его прием безопасен, но препарат имеет низкую переносимость из-за тошноты. На основании предварительных данных не рекомендуется использовать дулоксетин для лечения МБС.

Хлорпактин является производным гипохлорной кислоты, которую ранее использовали для лечения МБС [463–467]. Из-за высокой частоты осложнений инстилляции хлорпактина больше не рекомендуются [463, 464, 466, 468, 469].

Кроме того, раньше для лечения МБС использовали диметилсульфоксид (ДМСО) и БЦЖ-терапию. К настоящему времени в литературе недостаточно данных, чтобы рекомендовать их применение.

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 обзора базы данных Кохрана свидетельствуют о некоторой (умеренной) эффективности прогестагенов. 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 [471]. В целом, в литературе представлены данные низкого качества, которые получены из отдельных исследований [381].

Современные гормональные контрацептивы (например, комбинированные пероральные контрацептивные препараты или монопрепараты прогестерона) и внутриматочные контрацептивные устройства (Mirena) обладают различными биологическими эффектами. Их механизм действия связан с первичным или вторичным контрацептивным эффектом, включая подавление овуляции и изменение состава шеечной слизи, которая ингибирует проникновение сперматозоидов. Кроме того, гормональные препараты влияют на эндометрий, теоретически нарушая имплантацию. Их эффективность в качестве контрацептивов составляет 92–99,9% [292, 472].

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 [473].

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 [474]. В литературных обзорах не показано положительного влияния инъекций ботулотоксина в триггерные точки [475]. 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 [476]. 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 баллов по ВАШ [477].

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 [478]. 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 [476]. Тем не менее в недавно проведенном небольшом рандомизированном исследовании не показано эффективности ботулотоксина типа А [479].

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 [480]. Другие варианты лечения включают топический дилтиазем и ботулотоксин типа А [481]. 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 [482]. 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 [483].

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 [484], 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 является 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 [485]. Его, как правило, можно приобрести без назначения врача. По данным литературы, парацетамол эффективен в лечении соматической и артритической боли [486].

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 [487], 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 [488], 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 [489]. 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 относ ятся 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 [64].

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 Н1-гистамину. Кроме того, они обладают анксиолитическим действием [490] и их использование часто ограничено побочными эффектами. ТЦА длительное время применяются для купирования боли, и они включены в обзор базы данных Кохрана [491], 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 [489]. 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 [492]. 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 [491–493].

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 [489].

Карбамазепин долгое время применяется при нейропатической боли. В литературе показана его эффективность [494]. В большей части исследований был короткий период наблюдения, и в них отмечался лишь умеренный анальгетический эффект. Препарат вызывает нежелательные явления, часть из которых могут быть серьезными. В настоящее время он не считается препаратом первой линии, поскольку появились другие противосудорожные препараты, с меньшим числом серьезных побочных эффектов.

Габапентин часто применяется для лечения нейропатической боли, и его эффективность изучали в систематических обзорах [495]. 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 [496]. Результаты недавно опубликованного пилотного исследования свидетельствуют об эффективности и переносимости габапентина; необходимо провести более крупные исследования, чтобы прийти к окончательным выводам [497].

Прегабалин представляет собой часто используемый нейромодулятор с хорошими показателями эффективности при ряде нейропатических состояний, но NNT варьирует в зависимости от состояния [498]. 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 [418]. 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 используют для лечения хронической неонкологической боли, и они эффективны у небольшого числа пациентов. Больные часто перестают принимать пероральные опиаты из-за побочных эффектов или недостаточного анальгетического эффекта [499]. Их 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 [500]. Кроме того, доступна информация для пациентов в онлайн-режиме [500]. 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. На рынке представлено несколько препаратов этой группы. Их можно разделить на слабые опиаты (кодеин, дигидрокодеин и трамадол) и сильные опиаты (морфин, оксикодон, фентанил и гидроморфин). Предпочтительным является пероральный прием, но при плохой переносимости более эффективным считается чрескожное введение (пластырь). Реже применяются более инвазивные подходы, которые возможны только под контролем соответствующих специалистов. Побочные эффекты встречаются часто и включают запоры, тошноту, снижение качества жизни, толерантность к опиатам, гормональное и иммунологическое влияние, наряду с психологическими изменениями, которые требуют активного лечения.

В литературе накапливаются данные по гиперальгезии, связанной с приемом опиатов, – ситуация, в которой пациенты, принимающие препараты, парадоксально становятся более чувствительными к болевым стимулам [500]. Другой причиной использования опиатов является контролируемый характер длительного купирования неонкологической боли.

Морфин является стандартным опиатом, который назначают многие врачи. Цель терапии – использовать форму дозирования с медленным или продленным высвобождением, начинать с низкой дозы и титровать ее каждые 3 дня или 1 раз в неделю в зависимости от улучшения функционального состояния и купирования боли. Необходимо тщательно оценивать побочные эффекты препарата и проводить надлежащую коррекцию. Особое внимание уделяется лечению запоров.

В настоящее время доступны многие другие препараты, и некоторые из них приводятся ниже.

Трансдермальный фентанил показан при невозможности приема пероральных препаратов (например, при илеостомии). Кроме того, его применяют в случае непереносимых побочных эффектов других опиатов.

Метадон применяется в течение длительного времени. Его теоретическое преимущество заключается в антагонистической активности против N-метил-D-аспартатного рецептора (НДМА). Его используют для лечения нейропатической боли [501].

В ряде случаев оксикодон превосходит по эффективности морфин, например при гиперальгезии, включая висцеральную боль [502].

Трамадол обладает доказанным анальгетическим эффектом с двойным механизмом действия. Совсем недавно был зарегистрирован тапентадол, который проявляет опиатную активность и ингибирует обратный захват серотонина. В настоящее время не получено достаточно данных для оценки его роли в лечении боли.

5.3. Хирургическое лечение

5.3.1. 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 [125]. В исследовании сравнивали гидродистензию и ее комбинацию с внутрипузырным введением ботулотоксина типа А [503]. 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 [504]. 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 [505]. В недавно проведенных рандомизированных исследованиях подтверждена эффективность введения ботулотоксина типа А, в том числе при длительном наблюдении [506–510]. В рекомендациях Американской ассоциации урологов введение ботулотоксина рассматривают в качестве уже 4-й линии терапии [511].

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 [512, 513]. Кроме того, трансуретральная лазерная аблация позволяет купировать боль и ургентность на длительное время [514].

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 [122, 516].
2. Супратригональная цистэктомия с последующей аугментацией мочевого пузыря представляет собой наиболее привлекательный метод с сохранением удержания мочи. Для аугментации треугольника можно использовать различные сегменты кишечника [517–519].
3. Субтригональная цистэктомия. Субтригональная резекция имеет потенциал к удалению треугольника как возможной локализации заболевания ценой необходимости реимплан-

тации мочеточников. Патология треугольника описана у 50% пациентов и считается причиной неэффективного лечения при его сохранении [520]. Напротив, в другом исследовании [521] показано, что после супратригональной резекции у 6 из 17 пациентов полностью разрешились симптомы [520]. В недавней публикации по женской сексуальной функции после цистэктомии с формированием ортотопического резервуара отмечалось устранение боли у всех пациенток, но только одна из них сохранила нормальную сексуальную активность [522].

4. Цистэктомия с формированием подвздошного кондуита по-прежнему занимает первое место в США среди методов хирургического лечения МБС [523]. По косметическим причинам предпочтительной является континентная деривация, особенно у молодых пациентов. После ортотопической аугментации мочевого пузыря, особенно при удалении треугольника, мочеиспускание может быть неполным и требовать периодической катетеризации. Пациенты, которым проводится такая операция, должны иметь возможность, быть согласны и переносить самокатетеризацию. При рецидиве боли у пациентов с МБС после аугментации мочевого пузыря или формирования континентного пауча после энтероцистопластики или континентной деривации мочи рекомендуется выполнять ретубуляризацию ранее использованного сегмента кишки для формирования кондуита [524]. Важно отметить, что после илеоцистопластики описаны случаи беременности с родоразрешением путем кесарева сечения в нижнем сегменте [524, 525].

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) [526]. Авторы предположили наличие иммунологического взаимодействия через патогенные антигенпредставляющие 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 [527].

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 [528]. 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. В недавно проведенном исследовании показано, что висцеролиз повышает риск осложнений, дополнительных вмешательств и расходы на лечение по сравнению с одной лапароскопией [529].

Уретральный болевой синдром

В настоящее время нельзя дать рекомендации по специфическому лечению. Оказание помощи должно быть многопрофильным и мультимодальным [530]. 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 [531]. Большинство публикаций по лечению уретрального болевого синдрома подготовлены психологами [191].

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 [532].

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 [304, 533]. У пациенток с аденомиозом единственным радикальным методом является гистерэктомия, но в ряде случаев эффективна гормональная терапия и анальгетики (см. раздел 5.2.1).

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 [214, 282, 534–538]. К настоящему времени проводилось только одно проспективное рандомизированное исследование [536]. 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 [539]. В каждом случае требуется индивидуальный подход в зависимости от типа сетки и характера осложнений [540]. Сложность операции часто обусловлена необходимостью удаления плотной рубцовой ткани, хирургической реконструкции уретры и мочевого пузыря и повторным образованием воспаленной слизистой влагалища [541]. 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 [542].

Хотя удаление сетки представляет технические сложности, в целом оно достаточно эффективно, в том числе при длительном наблюдении и у пациентов с хронической болью [543]. 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 [544, 545]. В части случаев для лечения боли эффективен многопрофильный подход [546]. 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 [547]. 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.

5.3.2. 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 ган-

глия или периферических нервов). Эти дорогие интервенционные методы показаны при неэффективности других видов лечения. По этой причине в настоящей публикации им не уделяется большого внимания. В Великобритании опубликованы рекомендации по стимуляции спинного мозга при нейропатической боли [548]. Это подтверждает приведенные выше комментарии. Согласно данным рекомендациям, перед полной установкой устройства проводится тестовая стимуляция. По-прежнему неизвестно место нейромодуляции в лечении тазовой боли. Хотя публикуются результаты небольших серий или пилотных исследований, требуется более глубокое изучение вопроса [549]. Роль нейромодуляции в лечении гиперактивного мочевого пузыря и недержания кала намного лучше изучена, но ее место в лечении боли по-прежнему не определено.

Мочепузырный болевой синдром

При сравнении сакральной нейромодуляции и стимуляции срамного нерва показатели улучшения составили 44 и 59% соответственно. Большинство пациентов, которым проводились оба метода лечения, предпочли стимуляцию срамного нерва. При наблюдении она дает значительное улучшение мочеиспускания и показателей валидированных шкал симптомов МБС. Более 90% пациентов после нейромодуляции хотели бы повторно пройти имплантацию [550]. Отдаленные результаты подтверждены в ретроспективном исследовании пациентов, проходивших лечение с 1994 по 2008 г. [551]. Постоянная имплантация показана больным с улучшением симптомов не менее чем на 50% после временной стимуляции периферических нервов [513]. Медиана наблюдения составила 61,5 месяца. Отдаленная эффективность сакральной нейромодуляции достигает 72%, а в 28% случаев устройство удалили. Самой частой причиной удаления является неэффективность лечения (54% случаев). При этом 50% пациентов проводится ревизия устройства. В исследовании женщин, которым выполнялась постоянная имплантация с 2002 по 2004 г. [495], средние пред-/послеоперационные показатели тазовой боли и ургентности/учащенного мочеиспускания составили 21,61 ± 8,6/9,22 ± 6,6 балла, а средние пред-/послеоперационные показатели ВАШ – 6,5 ± 2,9/2,4 ± 1,1 балла. Средний период наблюдения составил 86 ± 9,8 месяца. Сакральная нейромодуляция обеспечивает надлежащее купирование симптомов при рефрактерных формах МБС. Частота повторных вмешательств не превышает 25%.

Невралгия срамного нерва

Невралгия срамного нерва развивается вследствие повреждения периферического нерва, что обусловливает эффективность нейромодуляции имплантируемым импульсным генератором. Важно, чтобы стимуляция ощущалась в том же месте, что и боль. Стимуляция спинного мозга эффективна при тораколюмбарных повреждениях. При этом трудно получить достаточную стимуляцию крестцовых нервов, включая срамной нерв. К настоящему времени получен ограниченный опыт по стимуляции крестцового сплетения, поэтому стимуляция срамного нерва должна выполняться только в специализированных центрах и клиниках, в которых проводится многопрофильное лечение [552–555].

Хронический анальный болевой синдром

При тазовой боли проводится сакральная нейромодуляция и чрескожная электростимуляция большеберцового нерва. В крупном исследовании, включавшем 170 пациентов с функциональной аноректальной болью, проведенном в Госпитале Св. Марка (Харроу, Мидлсекс, Великобритания), стимуляцию крестцового нерва выполняли в 3 случаях (2 улучшения), а биологическая петля обратной связи была самым часто используемым методом с наиболее выраженным эффектом у пациентов с нарушением дефекации (29 больных, 17 улучшений) [481]. Эффективность сакральной нейромодуляции описана в двух неконтролируемых исследованиях, в которых показано улучшение примерно у половины пациентов [556, 557]. Martellucci и соавт. оценивали сакральную нейромодуляцию у 27 пациентов, включая 18 больных после хирургических вмешательств на органах таза. Тестовый период прошли 16 пациентов (59%), которым была выполнена окончательная имплантация с отдаленным наблюдением (37 месяцев) и стойким ответом. Нейромодуляция была неэффективной у больных после операций с использованием аппаратного шва [557]. Сакральная нейромодуляция является методом выбора при ХТБ в случае неэффективности биологической петли и лекарственной терапии. Менее инвазивную чрескожную электростимуляцию большеберцового нерва оценивали у 12 женщин с ХТБ длительностью не менее 6 месяцев. Метод позволил уменьшить выраженность боли, улучшить качество жизни и сексуальную функцию [558]. В обоих исследованиях не было плацебо-стимуляции или контрольной группы, что ограничивает ценность полученных результатов, поскольку нельзя исключить эффект плацебо.

5.3.3. Нервная блокада

Нервная блокада для купирования боли обычно проводится специалистами по лечению боли в рамках более широкой программы лечения [67]. 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 [559].

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 [560]. Однако этому противоречат результаты исследования, проведенного Labat и соавт. [561]. 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 [280–290].

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 [562].

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
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
Перед более инвазивными вмешательствами показана внутрипузырная терапия лидокаином в комбинации с бикарбонатом натрия	Слабая
Перед более инвазивными вмешательствами показана внутрипузырная терапия пентосаном полисульфатом в виде монотерапии или в комбинации с пероральным бикарбонатом натрия	Сильная
При неэффективности внутрипузырных инстилляций показано подслизистое введение ботулотоксина типа А в комбинации с гидродистензией	Сильная

Все аблативные методы являются последним вариантом терапии и должны проводиться хирургами, обладающими опытом в лечении МБС	Сильная
Перед более инвазивными вмешательствами показана внутрипузырная терапия гиалуроновой кислотой	Слабая
Перед более инвазивными вмешательствами показана внутрипузырная терапия хондроитина сульфатом	Слабая
Только при МБС 3С типа показана трансуретральная резекция (или коагуляция, или лазерная хирургия) измененной слизистой мочевого пузыря	Сильная
Перед более инвазивными вмешательствами показана нейромодуляция	Слабая
Необходимо проводить коррекцию диеты	Слабая
Перед более инвазивными вмешательствами предлагайте внутрипузырное введение гепарина в виде монотерапии или в рамках комбинированного лечения	Слабая
При неэффективности внутрипузырной терапии показано введение ботулотоксина типа А в стенку мочевого пузыря и зону треугольника	Сильная
Длительная терапия кортикостероидами не показана	Сильная
Гидродистензия мочевого пузыря не показана для лечения МБС	Слабая

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 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 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, 2019

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 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, 2019

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.

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

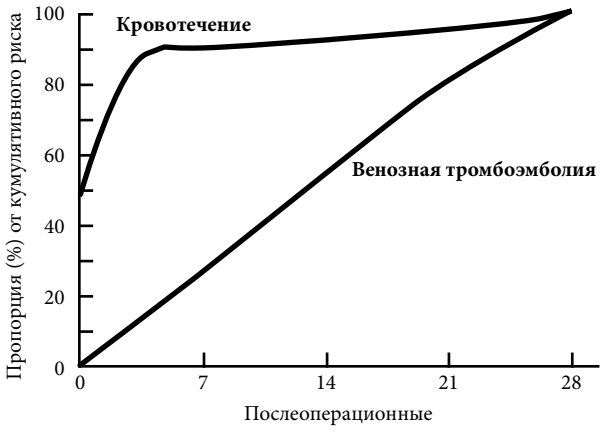
В качестве основных исходов рабочая группа выбрала нелетальную и летальную ВТЭ и нелетальное и летальное кровотечение. ВТЭ определялась как симптоматический ТГВ или ТЭЛА. Тяжелое кровотечение определялось как кровотечение, требующее повторной операции или вмешательства (например, ангиоэмболизации). Переливание 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).

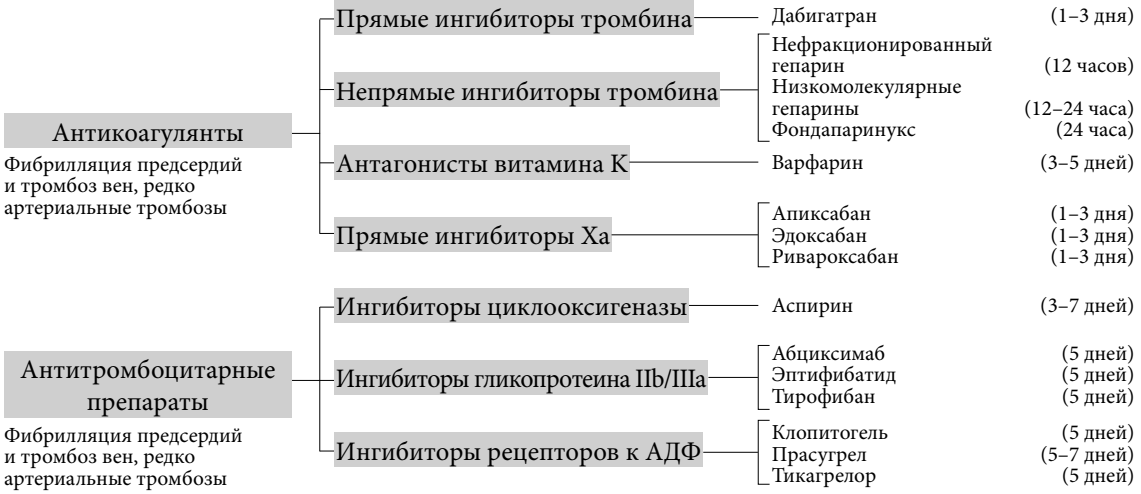


Рис. 2. Наиболее часто применяемые антитромботические препараты у пациентов, которым проводятся урологические операции. В скобках указано количество дней до операции, за которое необходимо отменять препарат (по необходимости)

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.

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 EAU Guidelines E.G. Office, Editor. 2019, European Association of Urology Guidelines Office Arnhem, The Netherlands. https://uroweb.org/guideline/upper-urinary-tract-urothelial-cell-carcinoma/
2. Witjes, J., et al., EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer, in EAU Guidelines. 2019, European Association of Urology Guidelines Office Arnhem, The Netherlands. https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/
3. Gakis, G., et al., Guidelines on Primary Urethral Carcinoma, In: EAU Guidelines E.G. Office, Editor. 2019, European Association of Urology Guidelines Office Arnhem, The Netherlands. https://uroweb.org/guideline/primary-urethral-carcinoma/
4. Babjuk, M., et al. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. Eur Urol, 2016. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27324428
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-evidencemarch2009/
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. Going from evidence to recommendations. BMJ, 2008. 336: 1049. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18467413
8. Ferlay J, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. 2013. 2015. http://publications.iarc.fr/Databases/Iarc-Cancerbases/GLOBOCAN-2012-Estimated-Cancer-Incidence-Mortality-And-Prevalence-Worldwide-In-2012-V1.0-2012
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/22877502
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/24451595
11. 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
12. 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
13. van Osch, F.H., et al. Quantified relations between exposure to tobacco smoking and bladder cancer risk: a meta-analysis of 89 observational studies. Int J Epidemiol, 2016. 45: 857. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27097748
14. Colt, J.S., et al. A case-control study of occupational exposure to metalworking fluids and bladder cancer risk among men. Occup Environ Med, 2014. 71: 667. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25201311
15. Pesch, B., et al. Screening for bladder cancer with urinary tumor markers in chemical workers with exposure to aromatic amines. Int Arch Occup Environ Health, 2013. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24129706
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/24978702
17. Corral, R., et al. Comprehensive analyses of DNA repair pathways, smoking and bladder cancer risk in Los Angeles and Shanghai. Int J Cancer, 2014. 135: 335. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24382701
18. Figueroa, J.D., et al. Identification of a novel susceptibility locus at 13q34 and refinement of the 20p12.2 region as a multi-signal locus associated with bladder cancer risk in individuals of European ancestry. Hum Mol Genet, 2016. 25: 1203. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26732427
19. Wu, J., et al. A Functional rs353293 Polymorphism in the Promoter of miR-143/145 Is Associated with a Reduced Risk of Bladder Cancer. PLoS One, 2016. 11: e0159115. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27438131
20. Zhong, J.H., et al. Association between APE1 Asp148Glu polymorphism and the risk of urinary cancers: a meta-analysis of 18 case-control studies. Onco Targets Ther, 2016. 9: 1499. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27042118
21. Al-Zalabani, A.H., et al. Modifiable risk factors for the prevention of bladder cancer: a systematic review of meta-analyses. Eur J Epidemiol, 2016. 31: 811. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27000312
22. 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
23. Steinmaus, C., et al. Increased lung and bladder cancer incidence in adults after in utero and earlylife arsenic exposure. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2014. 23: 1529. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24859871
24. Buckland, G., et al. Adherence to the Mediterranean diet and risk of bladder cancer in the EPIC cohort study. Int J Cancer, 2014. 134: 2504. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24226765
25. Liu, H., et al. Fruit and vegetable consumption and risk of bladder cancer: an updated meta-analysis of observational studies. Eur J Cancer Prev, 2015. 24: 508. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25642791
26. 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/25461441
27. Zhao, L., et al. Association of body mass index with bladder cancer risk: a dose-response metaanalysis of prospective cohort studies. Oncotarget, 2017. 8: 33990. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28389625
28. 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/27029385
29. 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. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29756343

30. 30. Sobin LH, et al.TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. 2009, Wiley-Blackwell.
https://www.uicc.org/sites/main/files/private/TNM_Classification_of_Malignant_Tumours_Website_15%20MAy2011.pdf

31. Otto, W., et al. WHO 1973 grade 3 and infiltrative growth pattern proved, aberrant E-cadherin expression tends to be of predictive value for progression in a series of stage T1 high-grade bladder cancer after organ-sparing approach. Int Urol Nephrol, 2017. 49: 431.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28035618

32. 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/22036775

33. Moch, H., et al., WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 4th ed. 2016, Lyon, France
https://apps.who.int/bookorders/anglais/detart1.jsp?codlan=1&codcol=70&codcch=4008

34. Colombo, R., et al. Feasibility and Clinical Roles of Different Substaging Systems at First and Second Transurethral Resection in Patients with T1 High-Grade Bladder Cancer. Eur Urol Focus, 2018. 4: 87.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28753746

35. Sauter G, al., 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.F. Sauter G, 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-2016

36. Epstein, J.I., et al. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee. Am J Surg Pathol, 1998. 22: 1435.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9850170

37. 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

38. MacLennan, G.T., et al. Histologic grading of noninvasive papillary urothelial neoplasms. Eur Urol, 2007. 51: 889.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17095142

39. 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

40. 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

41. Witjes, J.A., et al. Review pathology in a diagnostic bladder cancer trial: effect of patient risk category. Urology, 2006. 67: 751.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16566990

42. May, M., et al. Prognostic accuracy of individual uropathologists in noninvasive urinary bladder carcinoma: a multicentre study comparing the 1973 and 2004 World Health Organisation classifications. Eur Urol, 2010. 57: 850.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19346063

43. 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/20002439

44. Comperat, E., et al. An interobserver reproducibility study on invasiveness of bladder cancer using virtual microscopy and heatmaps. Histopathology, 2013. 63: 756.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24102813

45. Mangrud, O.M., et al. Reproducibility and prognostic value of WHO1973 and WHO2004 grading systems in TaT1 urothelial carcinoma of the urinary bladder. PLoS One, 2014. 9: e83192.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24409280

46. Rhijn, B.W., et al. The pathologist's mean grade is constant and individualizes the prognostic value of bladder cancer grading. Eur Urol, 2010. 57: 1052.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19765886

47. Luchey, A.M., et al. Change in Management Based on Pathologic Second Opinion Among Bladder Cancer Patients Presenting to a Comprehensive Cancer Center: Implications for Clinical Practice. Urology, 2016. 93: 130.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27041469

48. Kim, H.S., et al. Presence of lymphovascular invasion in urothelial bladder cancer specimens after transurethral resections correlates with risk of upstaging and survival: a systematic review and meta-analysis. Urol Oncol, 2014. 32: 1191.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24954108

49. Tilki, D., et al. Lymphovascular invasion is independently associated with bladder cancer recurrence and 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/23181623

50. Martin-Doyle, W., et al. Improving selection criteria for early cystectomy in high-grade t1 bladder cancer: a meta-analysis of 15,215 patients. J Clin Oncol, 2015. 33: 643.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25559810

51. Mari, A., et al. A systematic review and meta-analysis of the impact of lymphovascular invasion in bladder cancer transurethral resection specimens. BJU Int, 2018.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29807387

52. D Andrea, D. et al. Accurate prediction of progression to muscle-invasive disease in patients with pT1G3 bladder cancer: A clinical decision-making tool. Urol Oncol, 2018. 36: 239.e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29506941

53. Comperat, E., et al. Micropapillary urothelial carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathological analysis of 72 cases. Pathology, 2010. 42: 650.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21080874

54. Kaimakliotis, H.Z., et al. Plasmacytoid variant urothelial bladder cancer: is it time to update the treatment paradigm? Urol Oncol, 2014. 32: 833.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24954925

55. Willis, D.L., et al. Micropapillary bladder cancer: current treatment patterns and review of the literature. Urol Oncol, 2014. 32: 826.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24931270

56. Beltran, A.L., et al. Clinicopathological characteristics and outcome of nested carcinoma of the urinary bladder. Virchows Arch, 2014. 465: 199.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24878757

57. Soave, A., et al. Does the extent of variant histology affect oncological outcomes in patients with urothelial carcinoma of the bladder treated with radical cystectomy? Urol Oncol, 2015. 33: 21 e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25465301

58. Masson-Lecomte, A., et al. Oncological outcomes of advanced muscle-invasive bladder cancer with a micropapillary variant after radical cystectomy and adjuvant platinum-based chemotherapy. World J Urol, 2015. 33: 1087.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25179011

59. Seisen, T., et al. Impact of histological variants on the outcomes of nonmuscle invasive bladder cancer after transurethral resection. Curr Opin Urol, 2014. 24: 524.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25051021

60. 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

61. Burger, M., et al. Prediction of progression of non-muscle-invasive bladder cancer by WHO 1973 and 2004 grading and by FGFR3 mutation status: a prospective study. Eur Urol, 2008. 54: 835.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18166262

62. Fristrup, N., et al. Cathepsin E, maspin, Plk1, and survivin are promising prognostic protein markers for progression in non-muscle invasive bladder cancer. Am J Pathol, 2012. 180: 1824.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22449953

63. Palou, J., et al. Protein expression patterns of ezrin are predictors of progression in T1G3 bladder tumours treated with nonmaintenance bacillus Calmette-Guerin. Eur Urol, 2009. 56: 829.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18926620

64. 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/22099989

65. Remy, E., et al. A Modeling Approach to Explain Mutually Exclusive and Co-Occurring Genetic Alterations in Bladder Tumorigenesis. Cancer Res, 2015. 75: 4042.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26238783

66. Dyrskjot, L., et al. Prognostic Impact of a 12-gene Progression Score in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Prospective Multicentre Validation Study. Eur Urol, 2017. 72: 461.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28583312

67. Marzouka, N.A., et al. A validation and extended description of the Lund taxonomy for urothelial carcinoma using the TCGA cohort. Sci Rep, 2018. 8: 3737.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29487377

68. Ramirez, D., et al. Microscopic haematuria at time of diagnosis is associated with lower disease stage in patients with newly diagnosed bladder cancer. BJU Int, 2016. 117: 783.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26435378

69. Trinh, T.W., et al. Bladder cancer diagnosis with CT urography: test characteristics and reasons for false-positive and false-negative results. Abdom Radiol (NY), 2018. 43: 663.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28677000

70. Nolte-Ernsting, C., et al. Understanding multislice CT urography techniques: Many roads lead to Rome. Eur Radiol, 2006. 16: 2670.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16953373

71. 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/8996338

72. Palou, J., et al. Multivariate analysis of clinical parameters of synchronous primary superficial bladder cancer and upper urinary tract tumor. J Urol, 2005. 174: 859.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16093970

73. Holmang, S., et al. Long-term followup of a bladder carcinoma cohort: routine followup urography is not necessary. J Urol, 1998. 160: 45.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9628602

74. 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/10992362

75. Choyke, P.L. Radiologic evaluation of hematuria: guidelines from the American College of Radiology's appropriateness criteria. Am Fam Physician, 2008. 78: 347.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18711950

76. Hilton, S., et al. Recent advances in imaging cancer of the kidney and urinary tract. Surg Oncol Clin N Am, 2014. 23: 863.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25246053

77. 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

78. Yafi, F.A., et al. Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer. Urol Oncol, 2015. 33: 66 e25.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25037483

79. Tetu, B. Diagnosis of urothelial carcinoma from urine. Mod Pathol, 2009. 22 Suppl 2: S53.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19494853

80. 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

81. Karakiewicz, P.I., et al. Institutional variability in the accuracy of urinary cytology for predicting recurrence of transitional cell carcinoma of the bladder. BJU Int, 2006. 97: 997.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16542342

82. Rosenthal D.L., et al., The Paris System for Reporting Urinary Cytology. 2016, Switzerland.
http://www.springer.com/us/book/9783319228631

83. Cowan, M.L., et al. Improved risk stratification for patients with high-grade urothelial carcinoma following application of the Paris System for Reporting Urinary Cytology. Cancer Cytopathol, 2017. 125: 427.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28272842

84. 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/29663682

85. Burton, J.L., et al. Demand management in urine cytology: a single cytospin slide is sufficient. J Clin Pathol, 2000. 53: 718.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11041065

86. Nabi, G., et al. Suspicious urinary cytology with negative evaluation for malignancy in the diagnostic investigation of haematuria: how to follow up? J Clin Pathol, 2004. 57: 365.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15047737

87. Soria, F., et al. An up-to-date catalog of available urinary biomarkers for the surveillance of nonmuscle invasive bladder cancer. World J Urol, 36: 1981.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29931526

88. 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

89. 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

90. Lotan, Y., et al. Considerations on implementing diagnostic markers into clinical decision making in bladder cancer. Urol Oncol, 2010. 28: 441.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20610281

91. Hajdinjak, T. UroVysion FISH test for detecting urothelial cancers: meta-analysis of diagnostic accuracy and comparison with urinary cytology testing. Urol Oncol, 2008. 26: 646.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18367109

92. Schlomer, B.J., et al. Prospective validation of the clinical usefulness of reflex fluorescence in situ hybridization assay in patients with atypical cytology for the detection of urothelial carcinoma of the bladder. J Urol, 2010. 183: 62.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19913822

93. 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/21426474

94. Kavalieris, L., et al. Performance Characteristics of a Multigene Urine Biomarker Test for Monitoring for Recurrent Urothelial Carcinoma in a Multicenter Study. J Urol, 2017. 197: 1419.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27986532

95. Beukers, W., et al. FGFR3, TERT and OTX1 as a Urinary Biomarker Combination for Surveillance of Patients with Bladder Cancer in a Large Prospective Multicenter Study. J Urol, 2017. 197: 1410.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28049011

96. Ribal, M.J., et al. Gene expression test for the non-invasive diagnosis of bladder cancer: A prospective, blinded, international and multicenter validation study. Eur J Cancer, 2016. 54: 131.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26761785

97. Critelli, R., et al. Detection of multiple mutations in urinary exfoliated cells from male bladder cancer patients at diagnosis and during follow-up. Oncotarget, 2016. 7: 67435.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27611947

98. Roperch, J.P., et al. Promoter hypermethylation of HS3ST2, SEPTIN9 and SLIT2 combined with FGFR3 mutations as a sensitive/specific urinary assay for diagnosis and surveillance in patients with low or high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. BMC Cancer, 2016. 16: 704.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27586786

99. Ward, D.G., et al. Multiplex PCR and Next Generation Sequencing for the Non-Invasive Detection of Bladder Cancer. PLoS One, 2016. 11: e0149756.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26901314

100. van der Aa, M.N., et al. Microsatellite analysis of voided-urine samples for surveillance of low-grade non-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/18501499

101. Roupret, M., et al. A comparison of the performance of microsatellite and methylation urine analysis for predicting the recurrence of urothelial cell carcinoma, and definition of a set of markers by Bayesian network analysis. BJU Int, 2008. 101: 1448.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18325051

102. Todenhofer, T., et al. Prognostic relevance of positive urine markers in patients with negative cystoscopy during surveillance of bladder cancer. BMC Cancer, 2015. 15: 155.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25884545

103. 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/15713770

104. Kim, P.H., et al. Reflex fluorescence in situ hybridization assay for suspicious urinary cytology in patients with bladder cancer with negative surveillance cystoscopy. BJU Int, 2014. 114: 354.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24128299

105. 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/25891519

106. 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/21062653

107. Babjuk, M., et al. Urinary cytology and quantitative BTA and UBC tests in surveillance of patients with pTapT1 bladder urothelial carcinoma. Urology, 2008. 71: 718.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18387400

108. van der Aa, M.N., et al. Cystoscopy revisited as the gold standard for detecting bladder cancer recurrence: diagnostic review bias in the randomized, prospective CEFUB trial. J Urol, 2010. 183: 76.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19913254

109. Kurth, K.H., et al. Current methods of assessing and treating carcinoma in situ of the bladder with or without involvement of the prostatic urethra. Int J Urol, 1995. 2 Suppl 2: 8.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7553309

110. 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/28050795

111. Aaronson, D.S., et al. Meta-analysis: does lidocaine gel before flexible cystoscopy provide pain relief? BJU Int, 2009. 104: 506.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19239453

112. Kramer, M.W., et al. Current Evidence of Transurethral En-bloc Resection of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer. Eur Urol Focus, 2017. 3: 567.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28753835

113. Anderson, C., et al. A 10-Item Checklist Improves Reporting of Critical Procedural Elements during Transurethral Resection of Bladder Tumor. J Urol, 2016. 196: 1014.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27044571

114. Brausi, M., et al. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. Eur Urol, 2002. 41: 523.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12074794

115. Richterstetter, M., et al. The value of extended transurethral resection of bladder tumour (TURBT) in the treatment of bladder cancer. BJU Int, 2012. 110: E76.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22313727

116. Kramer, M.W., et al. En bloc resection of urothelium carcinoma of the bladder (EBRUC): a European multicenter study to compare safety, efficacy, and outcome of laser and electrical en bloc transurethral resection of bladder tumor. World J Urol, 2015. 33: 1937.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25910478

117. Hurle, R., et al. "En Bloc" Resection of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: A Prospective Singlecenter Study. Urology, 2016. 90: 126.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26776561

118. Migliari, R., et al. Thulium Laser Endoscopic En Bloc Enucleation of Nonmuscle-Invasive Bladder Cancer. J Endourol, 2015. 29: 1258.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26102556

119. 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/26397029

120. 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

121. 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

122. Neumann, E., et al. Transurethral Resection of Bladder Tumors: Next-generation Virtual Reality Training for Surgeons. Eur Urol Focus, 2018.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29802051

123. Bolat, D., et al. Comparing the short-term outcomes and complications of monopolar and bipolar 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/27291558

124. Teoh, J.Y., et al. Comparison of Detrusor Muscle Sampling Rate in Monopolar and Bipolar Transurethral Resection of Bladder Tumor: A Randomized Trial. Ann Surg Oncol, 2017. 24: 1428.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27882470

125. 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

126. 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

127. Xu, Y., et al. Comparing the treatment outcomes of potassium-titanyl-phosphate laser vaporization and 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/25864416

128. Planelles Gomez, J., et al. Holmium YAG Photocoagulation: Safe and Economical Alternative to Transurethral Resection in Small Nonmuscle-Invasive Bladder Tumors. J Endourol, 2017. 31: 674.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28462594

129. Picozzi, S.C., et al. Is it oncologically safe performing simultaneous transurethral resection of the bladder and prostate? A meta-analysis on 1,234 patients. Int Urol Nephrol, 2012. 44: 1325.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22710969

130. Tsivian, A., et al. Simultaneous transurethral resection of bladder tumor and benign prostatic hyperplasia: hazardous or a safe timesaver? J Urol, 2003. 170: 2241.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14634388

131. van der Meijden, A., et al. Significance of bladder biopsies in Ta,T1 bladder tumors: a report from the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. EORTC-GU Group Superficial Bladder Committee. Eur Urol, 1999. 35: 267.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10419345

132. Hara, T., et al. Risk of concomitant carcinoma in situ determining biopsy candidates among primary non-muscle-invasive bladder cancer patients: retrospective analysis of 173 Japanese cases. Int J Urol, 2009. 16: 293.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19207607

133. 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

134. 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

135. Huguet, J., et al. Cystectomy in patients with high risk superficial bladder tumors who fail intravesical BCG therapy: pre-cystectomy prostate involvement as a prognostic factor. Eur Urol, 2005. 48: 53.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15967252

136. Kausch, I., et al. Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies. Eur Urol, 2010. 57: 595.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20004052

137. 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/21262078

138. Neuzillet, Y., et al. Assessment of diagnostic gain with hexaminolevulinate (HAL) in the setting of newly diagnosed non-muscle-invasive bladder cancer with positive results on urine cytology. Urol Oncol, 2014. 32: 1135.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25023786

139. Draga, R.O., et al. Photodynamic diagnosis (5-aminolevulinic acid) of transitional cell carcinoma after bacillus Calmette-Guerin immunotherapy and mitomycin C intravesical therapy. Eur Urol, 2010. 57: 655.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19819064

140. Ray, E.R., et al. Hexylaminolaevulinate fluorescence cystoscopy in patients previously treated with intravesical bacille Calmette-Guerin. BJU Int, 2010. 105: 789.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19832725

141. Chou, R., et al. Comparative Effectiveness of Fluorescent Versus White Light Cystoscopy for Initial Diagnosis 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/27780784

142. Rolevich, A.I., et al. Results of a prospective randomized study assessing the efficacy of fluorescent cystoscopy-assisted transurethral resection and single instillation of doxorubicin in patients with non-muscle-invasive bladder cancer. World J Urol, 2017. 35: 745.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27604374

143. 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/22985502

144. Drejer, D., et al. Clinical relevance of narrow-band imaging in flexible cystoscopy: the DaBlaCa-7 study. Scand J Urol, 2017. 51: 120.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28266904

145. Ye, Z., et al. A comparison of NBI and WLI cystoscopy in detecting non-muscle-invasive bladder cancer: A prospective, randomized and multi-center study. Sci Rep, 2015. 5: 10905.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26046790

146. Kim, S.B., et al. Detection and recurrence rate of transurethral resection of bladder tumors by narrow-band imaging: Prospective, randomized comparison with white light cystoscopy. Investig Clin Urol, 2018. 59: 98.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29520385

147. Naito, S., et al. The Clinical Research Office of the Endourological Society (CROES) Multicentre Randomised Trial of Narrow Band Imaging-Assisted Transurethral Resection of Bladder Tumour (TURBT) Versus Conventional White Light Imaging-Assisted TURBT in Primary Non-Muscle-invasive Bladder Cancer Patients: Trial Protocol and 1-year Results. Eur Urol, 2016. 70: 506.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27117749

148. Cumberbatch, M.G.K., et al. Repeat Transurethral Resection in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review. Eur Urol, 2018. 73: 925.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29523366

149. Naselli, A., et al. Role of Restaging Transurethral Resection for T1 Non-muscle invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol Focus, 2017.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28753839

150. 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

151. 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

152. Sfakianos, J.P., et al. The effect of restaging transurethral resection on recurrence and progression rates 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/23973518

153. 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/26834394

154. 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

155. Bishr, M., et al. Tumour stage on re-staging transurethral resection predicts recurrence and progression-free survival of patients with high-risk non-muscle invasive bladder cancer. Can Urol Assoc J, 2014. 8: E306.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24940455

156. 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

157. Gontero, P., et al. The impact of re-transurethral resection on clinical outcomes in a large multicenter cohort 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/26469362

158. Baltaci, S., et al. Significance of the interval between first and second transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer treated with maintenance intravesical Bacillus Calmette-Guerin. BJU Int, 2015. 116: 721.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25715815

159. 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

160. 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.aspx

161. 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

162. Lammers, R.J., et al. Prediction model for recurrence probabilities after intravesical chemotherapy in patients with intermediate-risk non-muscle-invasive bladder cancer, including external validation. World J Urol, 2016. 34: 173.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26025189

163. 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

164. van Rhijn, B.W., et al. Molecular grade (FGFR3/MIB-1) and EORTC risk scores are predictive in primary non-muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol, 2010. 58: 433.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20646825

165. Fernandez-Gomez, J., et al. The EORTC tables overestimate the risk of recurrence and progression in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guerin: external validation of the EORTC risk tables. Eur Urol, 2011. 60: 423.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21621906

166. 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

167. Gontero, P., et al. Prognostic factors and risk groups in T1G3 non-muscle-invasive bladder cancer patients initially treated with Bacillus Calmette-Guerin: results of a retrospective multicenter study of 2451 patients. Eur Urol, 2015. 67: 74.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25043942

168. Golijanin, D., et al. Carcinoma in a bladder diverticulum: presentation and treatment outcome. J Urol, 2003. 170: 1761.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14532771

169. Palou, J., et al. Recurrence at three months and high-grade recurrence as prognostic factor of progression in multivariate analysis of T1G2 bladder tumors. Urology, 2009. 73: 1313.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19362341

170. Alkhateeb, S.S., et al. Long-term prognostic value of the combination of EORTC risk group calculator and molecular markers in non-muscle-invasive bladder cancer patients treated with intravesical Bacille Calmette-Guerin. Urol Ann, 2011. 3: 119.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21976923

171. Lamm, D.L. Carcinoma in situ. Urol Clin North Am, 1992. 19: 499.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1636234

172. Losa, A., et al. Low dose bacillus Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the bladder: long-term results. J Urol, 2000. 163: 68.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10604316

173. Griffiths, T.R., et al. Treatment of carcinoma in situ with intravesical bacillus Calmette-Guerin without maintenance. J Urol, 2002. 167: 2408.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11992047

174. Takenaka, A., et al. Clinical outcomes of bacillus Calmette-Guerin instillation therapy for carcinoma in situ of urinary bladder. Int J Urol, 2008. 15: 309.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18380817

175. 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

176. van Gils-Gielen, R.J., et al. Risk factors in carcinoma in situ of the urinary bladder. Dutch South East Cooperative Urological Group. Urology, 1995. 45: 581.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7716838

177. Lammers, R.J., et al. Smoking status is a risk factor for recurrence after transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol, 2011. 60: 713.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21794974

178. Rink, M., et al. Smoking reduces the efficacy of intravesical bacillus Calmette-Guerin immunotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol, 2012. 62: 1204.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22980442

179. Rink, M., et al. Impact of smoking on outcomes of patients with a history of recurrent nonmuscle invasive bladder cancer. J Urol, 2012. 188: 2120.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23083868

180. 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

181. Grotenhuis, A.J., et al. The effect of smoking and timing of smoking cessation on clinical outcome in non-muscle-invasive bladder cancer. Urol Oncol, 2015. 33: 65 e9.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25023787

182. Muller, J., et al. Trends in the risk of second primary cancer among bladder cancer survivors: a population-based cohort of 10 047 patients. BJU Int, 2016. 118: 53.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26469096

183. 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/7214299

184. 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/2511340

185. Brocks, C.P., et al. Inhibition of tumor implantation by intravesical gemcitabine in a murine model of superficial bladder cancer. J Urol, 2005. 174: 1115.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16094076

186. Oosterlinck, W., et al. A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. J Urol, 1993. 149: 749.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8455236

187. Sylvester, R.J., et al. Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection with Transurethral 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/26091833

188. Sylvester, R.J., et al. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. J Urol, 2004. 171: 2186.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126782

189. 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/23584348

190. Perlis, N., et al. Immediate post-transurethral resection of bladder tumor intravesical chemotherapy prevents non-muscle-invasive bladder cancer recurrences: an updated meta-analysis on 2548 patients and quality-of-evidence review. Eur Urol, 2013. 64: 421.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23830475

191. Messing, E.M., et al. Effect of Intravesical Instillation of Gemcitabine vs Saline Immediately Following Resection of Suspected Low-Grade Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer on Tumor Recurrence: SWOG S0337 Randomized Clinical Trial. Jama, 2018. 319: 1880.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29801011

192. Bohle, A., et al. Single postoperative instillation of gemcitabine in patients with non-muscle-invasive transitional cell carcinoma of the bladder: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III multicentre study. Eur Urol, 2009. 56: 495.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19560257

193. 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/3525861

194. Bohle, A., et al. Inhibition of bladder carcinoma cell adhesion by oligopeptide combinations in vitro and in vivo. J Urol, 2002. 167: 357.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11743356

195. Gofrit, O.N., et al. The natural history of bladder carcinoma in situ after initial response to bacillus Calmette-Guerin immunotherapy. Urol Oncol, 2009. 27: 258.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18440839

196. Oddens, J.R., et al. One immediate postoperative instillation of chemotherapy in low risk Ta, T1 bladder cancer patients. Is it always safe? Eur Urol, 2004. 46: 336.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15306104

197. Elmamoun, M.H., et al. Destruction of the bladder by single dose Mitomycin C for low-stage transitional cell carcinoma (TCC)--avoidance, recognition, management and consent. BJU Int, 2014. 113: E34.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24053461

198. Tolley, D.A., et al. The effect of intravesical mitomycin C on recurrence of newly diagnosed superficial bladder cancer: a further report with 7 years of follow up. J Urol, 1996. 155: 1233.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8632538

199. Huncharek, M., et al. Impact of intravesical chemotherapy on recurrence rate of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: results of a meta-analysis. Anticancer Res, 2001. 21: 765.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11299841

200. 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

201. 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

202. 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

203. 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

204. Shang, P.F., et al. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin versus epirubicin for Ta and T1 bladder cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2011: CD006885.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21563157

205. Bosschieter, J., et al. Value of an Immediate Intravesical Instillation of Mitomycin C in Patients with Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Prospective Multicentre Randomised Study in 2243 patients. Eur Urol, 2018. 73: 226.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28705539

206. Bouffioux, C., et al. Intravesical adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: results of 2 European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized trials with mitomycin C and doxorubicin comparing early versus delayed instillations and shortterm versus long-term treatment. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group. J Urol, 1995. 153: 934.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7853578

207. Kaasinen, E., et al. Factors explaining recurrence in patients undergoing chemoimmunotherapy regimens for frequently recurring superficial bladder carcinoma. Eur Urol, 2002. 42: 167.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12160589

208. 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 clinical trials. Eur Urol, 2008. 53: 709.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18207317

209. Bosschieter, J., et al. An immediate, single intravesical instillation of mitomycin C is of benefit in patients with non-muscle-invasive bladder cancer irrespective of prognostic risk groups. Urol Oncol, 2018. 36: 400.e7.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30064935

210. Au, J.L., et al. Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C: results of a randomized phase III trial. J Natl Cancer Inst, 2001. 93: 597.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11309436

211. Giesbers, A.A., et al. Recurrence of superficial bladder carcinoma after intravesical instillation of mitomycin-C. Comparison of exposure times. Br J Urol, 1989. 63: 176.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2495144

212. Kuroda, M., et al. Effect of prophylactic treatment with intravesical epirubicin on recurrence of superficial 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/15082202

213. Arends, T.J., et al. Combined chemohyperthermia: 10-year single center experience in 160 patients with nonmuscle invasive bladder cancer. J Urol, 2014. 192: 708.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24704017

214. Arends, T.J., et al. Results of a Randomised Controlled Trial Comparing Intravesical Chemohyperthermia with Mitomycin C Versus Bacillus Calmette-Guerin for Adjuvant Treatment of Patients with Intermediateand High-risk Non-Muscle-invasive Bladder Cancer. Eur Urol, 2016. 69: 1046.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26803476

215. Di Stasi, S.M., et al. Sequential BCG and electromotive mitomycin versus BCG alone for high-risk superficial bladder cancer: a randomised controlled trial. Lancet Oncol, 2006. 7: 43.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16389183

216. Shelley, M.D., et al. A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guerin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. BJU Int, 2001. 88: 209.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11488731

217. Han, R.F., et al. Can intravesical bacillus Calmette-Guerin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. Urology, 2006. 67: 1216.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16765182

218. Shelley, M.D., et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. BJU Int, 2004. 93: 485.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15008714

219. Bohle, A., et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. J Urol, 2003. 169: 90.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478111

220. Duchek, M., et al. Bacillus Calmette-Guerin is superior to a combination of epirubicin and interferonalpha2b in 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/19819617

221. Jarvinen, R., et al. Long-term efficacy of maintenance bacillus Calmette-Guerin versus maintenance mitomycin C instillation therapy in frequently recurrent TaT1 tumours without carcinoma in situ: a subgroup analysis of the prospective, randomised FinnBladder I study with a 20-year follow-up. Eur Urol, 2009. 56: 260.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19395154

222. Huncharek, M., et al. The influence of intravesical therapy on progression of superficial transitional cell 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/15596924

223. Oddens, J.R., et al. The effect of age on the efficacy of maintenance bacillus calmette-guerin relative to maintenance epirubicin in patients with stage ta t1 urothelial bladder cancer: results from EORTC genito-urinary group study 30911. Eur Urol, 2014. 66: 694.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24948466

224. Miyake, M., et al. Outcomes of subsequent non-muscle-invasive bladder cancer treated with intravesical Bacillus Calmette-Guerin after radical nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma. BJU Int, 2018. 121: 764.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29281857

225. Rentsch, C.A., et al. Bacillus calmette-guerin strain differences have an impact on clinical outcome in bladder cancer immunotherapy. Eur Urol, 2014. 66: 677.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24674149

226. Sengiku, A., et al. A prospective comparative study of intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy with the Tokyo or Connaught strain for nonmuscle invasive bladder cancer. J Urol, 2013. 190: 50.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23376145

227. Boehm, B.E., et al. Efficacy of bacillus Calmette-Guerin Strains for Treatment of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. J Urol, 2017. 198: 503.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28286068

228. Unda-Urzaiz, M., et al. Safety and efficacy of various strains of bacille Calmette-Guerin in the treatment of bladder tumours in standard clinical practice. Actas Urol Esp, 2018. 42: 238.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29295749

229. Steinberg, R.L., et al. Bacillus Calmette-Guerin strain may not effect recurrence-free survival when used intravesically with interferon-alpha2b for non-muscle-invasive bladder cancer. Urol Oncol, 2017. 35: 201.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28041998

230. van der Meijden, A.P., et al. Maintenance Bacillus Calmette-Guerin for Ta T1 bladder tumors is not associated with increased toxicity: results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group Phase III Trial. Eur Urol, 2003. 44: 429.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14499676

231. Brausi, M., et al. Side effects of Bacillus Calmette-Guerin (BCG) in the treatment of intermediate and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: results of the EORTC genito-urinary cancers group randomised phase 3 study comparing one-third dose with full dose and 1 year with 3 years of maintenance BCG. Eur Urol, 2014. 65: 69.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23910233

232. Oddens, J.R., et al. Increasing age is not associated with toxicity leading to discontinuation of treatment in patients with urothelial non-muscle-invasive bladder cancer randomised to receive 3 years of maintenance bacille Calmette-Guerin: results from European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group study 30911. BJU Int, 2016. 118: 423.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26945890

233. Herr, H.W. Intravesical bacillus Calmette-Guerin outcomes in patients with bladder cancer and asymptomatic bacteriuria. J Urol, 2012. 187: 435.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22177154

234. Herr, H.W. Outpatient urological procedures in antibiotic-naive patients with bladder cancer with asymptomatic bacteriuria. BJU Int, 2012. 110: E658.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22883017

235. Lamm, D.L., et al. Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. J Urol, 1992. 147: 596.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1538436

236. Palou, J., et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin for the treatment of superficial bladder cancer in renal transplant patients. Transplantation, 2003. 76: 1514.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14657696

237. Yossepowitch, O., et al. Safety and efficacy of intravesical bacillus Calmette-Guerin instillations in steroid treated and immunocompromised patients. J Urol, 2006. 176: 482.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16813873

238. Roumeguere, T., et al. Bacillus Calmette-Guerin therapy in non-muscle-invasive bladder carcinoma after renal transplantation for end-stage aristolochic acid nephropathy. Transpl Int, 2015. 28: 199.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25377421

239. Rodriguez, F., et al. [Practical guideline for the management of adverse events associated with BCG installations]. Arch Esp Urol, 2008. 61: 591.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18709813

240. 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.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569905608001103

241. 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/12230277

242. Falkensammer, C., et al. Late occurrence of bilateral tuberculous-like epididymo-orchitis after intravesical bacille Calmette-Guerin therapy for superficial bladder carcinoma. Urology, 2005. 65: 175.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15667898

243. Tinazzi, E., et al. Reactive arthritis following BCG immunotherapy for urinary bladder carcinoma: a systematic review. Rheumatol Int, 2006. 26: 481.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16220289

244. Morales, A., et al. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. J Urol, 1976. 116: 180.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/820877

245. Lamm, D.L., et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. J Urol, 2000. 163: 1124.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10737480

246. Zlotta, A.R., et al. What is the optimal regimen for BCG intravesical therapy? Are six weekly instillations necessary? Eur Urol, 2000. 37: 470.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10765079

247. Oddens, J., et al. Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus 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/23141049

248. Martinez-Pineiro, L., et al. Maintenance Therapy with 3-monthly Bacillus Calmette-Guerin for 3 Years is Not Superior to Standard Induction Therapy in High-risk Non-muscle-invasive Urothelial Bladder Carcinoma: Final Results of Randomised CUETO Study 98013. Eur Urol, 2015. 68: 256.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25794457

249. Martinez-Pineiro, J.A., et al. Long-term follow-up of a randomized prospective trial comparing a standard 81 mg dose of intravesical bacille Calmette-Guerin with a reduced dose of 27 mg in superficial bladder cancer. BJU Int, 2002. 89: 671.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11966623

250. Martinez-Pineiro, J.A., et al. Has a 3-fold decreased dose of bacillus Calmette-Guerin the same efficacy against recurrences and progression of T1G3 and Tis bladder tumors than the standard dose? Results of a prospective randomized trial. J Urol, 2005. 174: 1242.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16145378

251. Ojea, A., et al. A multicentre, randomised prospective trial comparing three intravesical adjuvant therapies 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/17485161

252. Solsona, E., et al. Sequential combination of mitomycin C plus bacillus Calmette-Guerin (BCG) is more effective but more toxic than BCG alone in patients with non-muscle-invasive bladder cancer in intermediate- and high-risk patients: final outcome of CUETO 93009, a randomized prospective trial. Eur Urol, 2015. 67: 508.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25301758

253. Shepherd, A.R., et al. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin with interferon-alpha versus intravesical Bacillus Calmette-Guerin for treating non-muscle-invasive bladder cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2017. 3: CD012112.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28268259

254. Marttila, T., et al. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin Versus Combination of Epirubicin and Interferon-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/27085624

255. Cui, J., et al. Combination of Intravesical Chemotherapy and Bacillus Calmette-Guerin Versus Bacillus Calmette-Guerin Monotherapy in Intermediate- and High-risk Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Medicine (Baltimore), 2016. 95: e2572.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26817914

256. 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

257. Sylvester, R.J., et al. Bacillus calmette-guerin versus chemotherapy for the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. J Urol, 2005. 174: 86.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15947584

258. Kaasinen, E., et al. Seventeen-year follow-up of the prospective randomized Nordic CIS study: BCG monotherapy versus alternating therapy with mitomycin C and BCG in patients with carcinoma in situ of the urinary bladder. Scand J Urol, 2016. 50: 360.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27603424

259. Solsona, E., et al. Extravesical involvement in patients with bladder carcinoma in situ: biological and therapy implications. J Urol, 1996. 155: 895.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8583601

260. Palou, J., et al. Urothelial carcinoma of the prostate. Urology, 2007. 69: 50.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17280908

261. 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/16426729

262. Herr, H.W., et al. BCG-refractory vs. BCG-relapsing non-muscle-invasive bladder cancer: a prospective cohort outcomes study. Urol Oncol, 2015. 33: 108.e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25813144

263. 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

264. BCG-Unresponsive Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: Developing Drugs and Biologics for Treatment Guidance for Industry. 2018, U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER).
https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM529600.pdf

265. 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

266. 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/18367117

267. 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

268. Gallagher, B.L., et al. Impact of previous bacille Calmette-Guerin failure pattern on subsequent response to bacille Calmette-Guerin plus interferon intravesical therapy. Urology, 2008. 71: 297.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18308107

269. Rosevear, H.M., et al. Factors affecting response to bacillus Calmette-Guerin plus interferon for urothelial carcinoma in situ. J Urol, 2011. 186: 817.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21788050

270. Morales, A., et al. Efficacy and safety of MCNA in patients with nonmuscle invasive bladder cancer at high risk for recurrence and progression after failed treatment with bacillus Calmette-Guerin. J Urol, 2015. 193: 1135.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25286009

271. Cockerill, P.A., et al. Intravesical gemcitabine in combination with mitomycin C as salvage treatment in recurrent non-muscle-invasive bladder cancer. BJU Int, 2016. 117: 456.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25682834

272. 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/28834453

273. Dalbagni, G., et al. Phase II trial of intravesical gemcitabine in bacille Calmette-Guerin-refractory transitional cell carcinoma of the bladder. J Clin Oncol, 2006. 24: 2729.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16782913

274. Barlow, L., et al. A single-institution experience with induction and maintenance intravesical docetaxel 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/19389012

275. Steinberg, G., et al. Efficacy and safety of valrubicin for the treatment of Bacillus Calmette-Guerin refractory carcinoma in situ of the bladder. The Valrubicin Study Group. J Urol, 2000. 163: 761.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10687972

276. Nativ, O., et al. Combined thermo-chemotherapy for recurrent bladder cancer after bacillus Calmette-Guerin. J Urol, 2009. 182: 1313.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19683278

277. Joudi, F.N., et al. Final results from a national multicenter phase II trial of combination bacillus Calmette-Guerin plus interferon alpha-2B for reducing recurrence of superficial bladder cancer. Urol Oncol, 2006. 24: 344.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16818189

278. Di Lorenzo, G., et al. Gemcitabine versus bacille Calmette-Guerin after initial bacille Calmette-Guerin failure in non-muscle-invasive bladder cancer: a multicenter prospective randomized trial. Cancer, 2010. 116: 1893.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20162706

279. Jones, G., et al. Intravesical gemcitabine for non-muscle invasive bladder cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2012. 1: CD009294.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22259002

280. Fritsche, H.M., et al. Characteristics and outcomes of patients with clinical T1 grade 3 urothelial carcinoma treated with radical cystectomy: results from an international cohort. Eur Urol, 2010. 57: 300.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19766384

281. Turker, P., et al. Upstaging of urothelial cancer at the time of radical cystectomy: factors associated with upstaging and its effect on outcome. BJU Int, 2012. 110: 804.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22321341

282. May, M., et al. Pathological upstaging detected in radical cystectomy procedures is associated with a significantly worse tumour-specific survival rate for patients with clinical T1 urothelial carcinoma of the urinary bladder. Scand J Urol Nephrol, 2011. 45: 251.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21388337

283. Svatek, R.S., et al. Discrepancy between clinical and pathological stage: external validation of the impact on prognosis in an international radical cystectomy cohort. BJU Int, 2011. 107: 898.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21244604

284. Shariat, S.F., et al. Discrepancy between clinical and pathologic stage: impact on prognosis after radical cystectomy. Eur Urol, 2007. 51: 137.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16793197

285. Moschini, M., et al. Comparing long-term outcomes of primary and progressive carcinoma invading bladder muscle after radical cystectomy. BJU Int, 2016. 117: 604.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25851271

286. Schrier, B.P., et al. Prognosis of muscle-invasive bladder cancer: difference between primary and progressive tumours and implications for therapy. Eur Urol, 2004. 45: 292.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15036673

287. 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

288. 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

289. 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

290. 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

291. 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

292. 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/11257652

293. 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/16413659

294. Herr, H.W., et al. Management of low grade papillary bladder tumors. J Urol, 2007. 178: 1201.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17698090

295. 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/17997444

296. Hernandez, V., et al. Long-term oncological outcomes of an active surveillance program in recurrent low grade Ta bladder cancer. Urol Oncol, 2016. 34: 165 e19.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26687318

297. Hurle, R., et al. Active surveillance for low-risk non-muscle-invasive bladder cancer: mid-term results from the Bladder cancer Italian Active Surveillance (BIAS) project. BJU Int, 2016. 118: 935.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27207387

298. Holmang, S., et al. Stage Ta-T1 bladder cancer: the relationship between findings at first follow up cystoscopy and subsequent recurrence and progression. J Urol, 2002. 167: 1634.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11912378

299. Mariappan, P., et al. A surveillance schedule for G1Ta bladder cancer allowing efficient use of check cystoscopy 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/15758711

300. 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

301. Holmang, S., et al. Should follow-up cystoscopy in bacillus Calmette-Guerin-treated patients continue after five tumour-free years? Eur Urol, 2012. 61: 503.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22119022

302. Niwa, N., et al. Comparison of outcomes between ultrasonography and cystoscopy in the surveillance of patients with initially diagnosed TaG1-2 bladder cancers: A matched-pair analysis. Urol Oncol, 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 34th EAU Annual Congress Barcelona. 2019, 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. presented at the 34th EAU Annual Congress Barcelona. 2019, 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 34th EAU Annual Congress, Barcelona. 2019, 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

5. Bob Phillips, C.B., Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998. Updated by Jeremy Howick March 2009. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (March 2009) [access date Dec 2018].
http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025

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, 2017. CA Cancer J Clin, 2017. 66: 7.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26742998

10. Munoz, J.J., et al. Upper tract urothelial neoplasms: incidence and survival during the last 2 decades. J Urol, 2000. 164: 1523.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11025695

11. 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

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. 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. 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

20. 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

21. 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

22. 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

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. Therkildsen, C., et al. Molecular subtype classification of urothelial carcinoma in Lynch syndrome. Mol Oncol, 2018.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29791078

25. 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

26. Dickman K.G., et al. Epidemiology and Risk Factors for Upper Urinary Urothelial Cancers. In: Shariat S., Xylinas E. (eds) Upper Tract Urothelial Carcinoma. 2015, Springer, New York, NY, USA.
https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4939-1501-9_1

27. 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

28. 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

29. 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

30. Zhong, W., et al. Impact of aristolochic acid exposure on oncologic outcomes of upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. Onco Targets Ther, 2017. 10: 5775.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29255365

31. 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

32. Aristolochic acids. Rep Carcinog, 2011. 12: 45.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21822318

33. 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

34. 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

35. 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

36. 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

37. 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

38. 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

39. Sidorenko, V.S., et al. Bioactivation of the human carcinogen aristolochic acid. Carcinogenesis, 2014. 35: 1814.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24743514

40. 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

41. 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

42. 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

43. 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

44. 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

45. 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

46. Masson-Lecomte, A., et al. Impact of micropapillary histological variant on survival after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. World J Urol, 2014. 32: 531.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23907662

47. 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

48. 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

49. 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

50. 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/20463571

51. 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

52. 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
https://www.hoofdhalskanker.info/wpavl/wp-content/uploads/TNM-Classification-of-Malignant-Tumours-8th-edition.pdf

53. 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

54. Park, J., et al. Reassessment of prognostic heterogeneity of pT3 renal pelvic urothelial carcinoma: analysis in terms of proposed pT3 subclassification systems. J Urol, 2014. 192: 1064.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24735938

55. Lopez-Beltran A. et al. Tumours of the Urinary System. In: World Health Organisation Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Eble J.N., Sauter G., Epstein J.I., Sesterhenn I.A., (Eds) 2004. IARC Press: Lyon, France.
https://www.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/07/BB7.pdf

56. Moch H, H.P., Ulbright TM, , WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Fourth edition, Volume 8. 2016, Lyon, France.
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-2016

57. 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

58. 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

59. Cowan, N.C. CT urography for hematuria. Nat Rev Urol, 2012. 9: 218.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22410682

60. 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

61. 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

62. Sudakoff, G.S., et al. Multidetector computerized tomography urography as the primary imaging modality for detecting urinary tract neoplasms in patients with asymptomatic hematuria. J Urol, 2008. 179: 862.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18221955

63. 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

64. Wang, L.J., et al. Multidetector computerized tomography urography is more accurate than excretory urography for diagnosing transitional cell carcinoma of the upper urinary tract in adults with hematuria. J Urol, 2010. 183: 48.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19913253

65. Jinzaki, M., et al. Comparison of CT urography and excretory urography in the detection and localization of urothelial carcinoma of the upper urinary tract. AJR Am J Roentgenol, 2011. 196: 1102.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21512076

66. 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

67. 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

68. 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

69. 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

70. 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

71. Rosenthal DL, et al. The Paris System for Reporting Urinary Cytology. 2016, Switzerland 2016.
https://www.springer.com/gp/book/9783319228631

72. 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

73. 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

74. 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

75. 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

76. 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

77. 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

78. 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

79. 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

80. 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

81. 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

82. 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

83. 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

84. 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

85. 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

86. Kata, S.G., et al. Photodynamic diagnostic ureterorenoscopy: A valuable tool in the detection of upper urinary tract tumour. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2016. 13: 255.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26256824

87. Breda, A., et al. Correlation Between Confocal Laser Endomicroscopy (Cellvizio®) and Histological Grading of Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Step Forward for a Better Selection of Patients Suitable for Conservative Management. Eur Urol Focus, 2017.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28753800

88. 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

89. 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

90. 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

91. 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

92. 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/22381168

93. 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

94. 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

95. 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

96. 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

97. 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

98. 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

99. 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

100. 100. 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

101. 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

102. 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

103. 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

104. 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

105. 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

106. 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

107. 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

108. 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

109. 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

110. 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

111. 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

112. 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

113. 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

114. 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

115. 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

116. 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

117. 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

118. 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

119. 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

120. 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

121. 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/22313599

122. Colin, P., et al. Influence of positive surgical margin status after radical nephroureterectomy on pper urinary tract urothelial carcinoma survival. Ann Surg Oncol, 2012. 19: 3613.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22843187

123. 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

124. 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

125. 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

126. 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

127. 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

128. 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

129. 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/21631698

130. 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

131. 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

132. 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

133. 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

134. 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

135. 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

136. 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

137. 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

138. 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

139. 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

140. 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

141. 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

142. 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

143. 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

144. 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

145. 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

146. 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

147. 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

148. 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

149. 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

150. 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

151. 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

152. 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

153. 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

154. 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/19864000

155. Giannarini, G., et al. Antegrade perfusion with bacillus Calmette-Guerin in patients with nonmuscleinvasive urothelial carcinoma of the upper urinary tract: who may benefit? Eur Urol, 2011. 60: 955.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21807456

156. 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

157. 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

158. 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/15711312

159. 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

160. 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/11796281

161. Xylinas, E., et al. Impact of Distal Ureter Management on Oncologic Outcomes Following Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma. Eur Urol. 65: 210.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22579047

162. Xylinas, E., et al. Prediction of Intravesical Recurrence After Radical Nephroureterectomy: Development of a Clinical Decision-making Tool. Eur Urol. 65: 650.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24070577

163. 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

164. Ong, A.M., et al. Trocar site recurrence after laparoscopic nephroureterectomy. J Urol, 2003. 170: 1301.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14501747

165. 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, 2017.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29154042

166. 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

167. 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

168. 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

169. 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

170. 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

171. 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

172. 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

173. 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

174. 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

175. 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

176. 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

177. 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.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28152158

178. 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, 2017.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29158169

179. 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

180. 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

181. 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

182. 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/29254181

183. Audenet, F., et al. The role of chemotherapy in the treatment of urothelial cell carcinoma of the upper urinary tract (UUT-UCC). Urol Oncol, 2013. 31: 407.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20884249

184. 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

185. 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

186. 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

187. 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

188. 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

189. 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

190. Birtle, A.J., et al. Results of POUT: A phase III randomised trial of perioperative chemotherapy versus surveillance in upper tract urothelial cancer (UTUC). J Clin Oncol, 2018. 36: 407.
http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.6_suppl.407

191. 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

192. 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

193. 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(4 Pt 1):1271.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15371822

194. 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

195. 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

196. 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

197. 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

198. 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

199. 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

200. 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

201. 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

202. 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

203. 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

204. 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

205. 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

206. 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

207. 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

208. 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

209. 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 2019 Edn. Presented at the 34th EAU Annual Congress Barcelona 2019. 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 2019 Edn. Presented at the 34th EAU Annual Congress Barcelona 2019. Arnhem, The Netherlands.
https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/

3. Gakis, G., et al., Guidelines on Primary Urethral Carcinoma. In: EAU Guidelines 2019 Edn. Presented at the 34th EAU Annual Congress Barcelona 2019. Arnhem, The Netherlands.
https://uroweb.org/guideline/primary-urethral-carcinoma/

4. Witjes, A.J., 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. Bruins, H.M., et al., The impact of the annual hospital and surgeon radical cystectomy volume for bladder cancer on peri-operative outcomes and long-term oncological outcomes, prior to print. 2019.

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 March 2009. 1998.
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. Veskimae, E., et al., What is the importance of urothelial and non-urothelial histological variants of bladder cancer in predicting oncological outcomes in patients with muscle-invasive and metastatic bladder cancer?, PROSPERO 2018. CRD42018104577.
https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=104577

11. 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

12. 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

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

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. Steinmaus, C., et al. Increased lung and bladder cancer incidence in adults after in utero and earlylife arsenic exposure. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2014. 23: 1529.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24859871

17. 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

18. Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum, 2004. 83: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15285078

19. 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

20. 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

21. Pashos, C.L., et al. Bladder cancer: epidemiology, diagnosis, and management. Cancer Pract, 2002. 10: 311.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12406054

22. 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

23. 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

24. Rushton, L., et al. Occupation and cancer in Britain. Br J Cancer, 2010. 102: 1428.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20424618

25. 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

26. 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

27. 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

28. 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

29. 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

30. 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

31. 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/22112287

32. 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

33. 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

34. 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

35. 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

36. 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

37. 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

38. 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

39. 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

40. 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

41. 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

42. 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

43. 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

44. 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

45. 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

46. 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

47. 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

48. Herr, H.W. Pathologic evaluation of radical cystectomy specimens. Cancer, 2002. 95: 668.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12209761

49. 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

50. 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

51. 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

52. 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

53. 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

54. Sjodahl, G., et al. A molecular taxonomy for urothelial carcinoma. Clin Cancer Res, 2012. 18: 3377.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22553347

55. 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

56. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 4th ed. 2016, Lyon, France
https://apps.who.int/bookorders/anglais/detart1.jsp?codlan=1&codcol=70&codcch=4008

57. 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.

58. Kapur, P., et al. Primary adenocarcinoma of the urinary bladder: value of cell cycle biomarkers. Am J Clin Pathol, 2011. 135: 822.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21571954

59. Ploeg, M., et al. Clinical epidemiology of nonurothelial bladder cancer: analysis of the Netherlands Cancer Registry. J Urol, 2010. 183: 915.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20083267

60. Beltran, A.L., et al. Clinicopathological characteristics and outcome of nested carcinoma of the urinary bladder. Virchows Arch, 2014. 465: 199.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24878757

61. Mukesh, M., et al. Small cell carcinoma of the urinary bladder: a 15-year retrospective review of treatment and survival in the Anglian Cancer Network. BJU Int, 2009. 103: 747.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19076139

62. 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

63. 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

64. 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

65. Leissner, J., et al. Prognostic significance of vascular and perineural invasion in urothelial bladder cancer treated with radical cystectomy. J Urol, 2003. 169: 955.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12576821

66. 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/1993277

67. 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

68. 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

69. 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

70. 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

71. 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

72. 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

73. 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

74. 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

75. 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

76. Matzkin, H., et al. Transitional cell carcinoma of the prostate. J Urol, 1991. 146: 1207.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1942262

77. 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

78. 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

79. 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

80. 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

81. 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

82. 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

83. 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

84. 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

85. 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

86. 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

87. 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

88. 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

89. 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

90. 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

91. 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

92. 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

93. Jewett, H.J. Proceedings: Cancer of the bladder. Diagnosis and staging. Cancer, 1973. 32: 1072.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4757902

94. 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

95. 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

96. Barentsz, J.O., et al. Primary staging of urinary bladder carcinoma: the role of MRI and a comparison with CT. Eur Radiol, 1996. 6: 129.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8797968

97. 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

98. 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

99. 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

100. Thomsen, H.S. Nephrogenic systemic fibrosis: history and epidemiology. Radiol Clin North Am, 2009. 47: 827.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19744597

101. 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

102. 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

103. 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/15118111

104. 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

105. 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

106. 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

107. 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

108. Barentsz, J.O., et al. MR imaging of the male pelvis. Eur Radiol, 1999. 9: 1722.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10602944

109. 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

110. 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, 2017.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28753817

111. 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

112. 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

113. 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

114. 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

115. 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

116. 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

117. 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

118. 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

119. 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

120. Brismar, J., et al. Bone scintigraphy in staging of bladder carcinoma. Acta Radiol, 1988. 29: 251.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2965914

121. 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

122. 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

123. 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

124. 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

125. 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

126. 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

127. 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

128. 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

129. 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

130. Haden, T.D., et al. Comparative Perioperative Outcomes in Septuagenarians and Octogenarians Undergoing Radical Cystectomy for Bladder Cancer-Do Outcomes Differ? Eur Urol Focus, 2017.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28865996

131. Geriatric Assessment Methods for Clinical Decision making. NIH Consensus Statement Online N.I.o. Health, Editor. 1987, U.S. Department of Health & Human Services.
https://consensus.nih.gov/1987/1987geriatricassessment065html.htm

132. 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

133. 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

134. 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

135. 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

136. 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

137. 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

138. 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

139. 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

140. 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/20803606

141. 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

142. 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

143. Linn, B.S., et al. Cumulative illness rating scale. J Am Geriatr Soc, 1968. 16: 622.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5646906

144. 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

145. 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

146. 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

147. 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

148. 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

149. 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

150. 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

151. 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

152. 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

153. 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

154. 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

155. 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

156. 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

157. 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

158. 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

159. 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

160. 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

161. 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

162. 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

163. 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

164. 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

165. 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

166. 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

167. Mari, A., et al. A systematic review and meta-analysis of lymphovascular invasion in patients treated with radical cystectomy for bladder cancer. Urol Oncol, 2018. 36: 293.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29685374

168. 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.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30077559

169. 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

170. 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

171. 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

172. 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

173. 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

174. 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

175. Robertson, A.G., et al. Comprehensive Molecular Characterization of Muscle-Invasive Bladder Cancer. Cell, 2018. 174: 1033.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30096301

176. Marzouka, N.A., et al. A validation and extended description of the Lund taxonomy for urothelial carcinoma using the TCGA cohort. Sci Rep, 2018. 8: 3737.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29487377

177. Seiler, R., et al. Impact of Molecular Subtypes in Muscle-invasive Bladder Cancer on Predicting Response and Survival after Neoadjuvant Chemotherapy. Eur Urol, 2017. 72: 544.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28390739

178. Warrick, J.I., et al. Intratumoral Heterogeneity of Bladder Cancer by Molecular Subtypes and Histologic Variants. Eur Urol, 2018.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30266310

179. van Rhijn, B.W., et al. Molecular markers for urothelial bladder cancer prognosis: toward implementation in clinical practice. Urol Oncol, 2014. 32: 1078.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25217465

180. Amin, M.B., et al. Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in the bladder lesions: report from the International Society of Urologic Pathology consensus conference. Am J Surg Pathol, 2014. 38: e20.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25029121

181. 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

182. 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

183. 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
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

184. 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-

185. invasive bladder cancer. Eur Urol, 2009. 56: 247.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19409692

186. 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

187. 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

188. 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

189. 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

190. 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

191. 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

192. Zakaria, A.S., et al. Survival after Radical Cystectomy for Bladder Cancer in Relation to Prior Non-

193. Muscle Invasive Disease in Quebec. Urol Int, 2016. 97: 49.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26863611

194. 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

195. 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

196. 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

197. 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

198. 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

199. 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
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

200. 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

201. 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

202. 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

203. Dalbagni, G., et al. Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series. J Urol, 2001. 165: 1111.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11257649

204. 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

205. 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

206. 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

207. 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

208. 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

209. 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

210. 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

211. 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

212. 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

213. 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

214. 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

215. 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

216. 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

217. 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

218. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. Lancet, 2003. 361: 1927.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12801735

219. 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

220. 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

221. 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

222. 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

223. 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

224. 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

225. 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

226. 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

227. 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

228. 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

229. 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

230. 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

231. 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/24821883

232. 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

233. 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

234. 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

235. 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.sciencedirect.com/science/article/pii/S2588931118300038

236. 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

237. 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

238. 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

239. 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

240. 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

241. 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

242. 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

243. 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

244. 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

245. Zaghloul, M.S. The need to revisit adjuvant and neoadjuvant radiotherapy in bladder cancer. Expert Rev Anticancer Ther, 2010. 10: 1527.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20942623

246. 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

247. 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

248. 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

249. 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

250. 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

251. 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

252. 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

253. 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

254. 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

255. 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

256. 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

257. Hautmann, R.E., et al. Urinary diversion. Urology, 2007. 69: 17.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17280907

258. 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

259. 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

260. Williams, S.B., et al. Discerning the survival advantage among patients with prostate cancer who undergo radical prostatectomy or radiotherapy: The limitations of cancer registry data. Cancer, 2017. 123: 1617.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28099688

261. 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

262. 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/24286830

263. Stenzl, A., et al. Cystectomy – Technical Considerations in Male and Female Patients. EAU Update Series, 2005. 3: 138.
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1570912405000310

264. 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

265. 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

266. 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

267. 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

268. 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

269. 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

270. 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

271. 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

272. 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

273. 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

274. 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

275. 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

276. 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

277. 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

278. 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

279. 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

280. 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

281. 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

282. Abd El Latif, A., et al. 1752 Impact of extended versus standard lymph node dissection on overall survival among patients with urothelial cancer of bladder. J Urol. 187: e707.
https://www.jurology.com/article/S0022-5347(12)02130-1/abstract

283. 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. 185: e759.
https://www.jurology.com/article/S0022-5347(11)02268-3/abstract

284. 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

285. 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

286. 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

287. 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. 185: e562.
https://www.jurology.com/article/S0022-5347(11)01543-6/abstract

288. 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

289. 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

290. Simone, G., et al. 1755. Extended versus super-extended PLND during radical cystectomy: comparison of two prospective series. J Urol. 187: e708.
https://www.jurology.com/article/S0022-5347(12)02133-7/abstract

291. Bostrom, P.J., et al. 1595. Extended lymphadenectomy and chemotherapy and chemotherapy offer survival advantage in muscle-invasive bladder cancer. J Urol. 185: e640.
https://www.jurology.com/article/S0022-5347(11)01893-3/abstract

292. 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

293. 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

294. 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

295. 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, 2018.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30337060

296. 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

297. 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

298. 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

299. 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

300. 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

301. 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

302. 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

303. 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

304. 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

305. 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

306. 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

307. 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

308. 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

309. 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

310. 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

311. 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

312. Gotsadze, D.T., et al. [Why and how to modify standard cystectomy]. Urologiia, 2008: 22.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18572764

313. Rozet F, L.G., Cathelineau X, et al. Oncological evaluation of prostate sparing cystectomy: the Montsouris long-term resuls. J Urol, 2008. 179.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18423740

314. 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

315. 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

316. 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

317. 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

318. Bochner, B.H., et al. Comparing Open Radical Cystectomy and Robot-assisted Laparoscopic Radical Cystectomy: A Randomized Clinical Trial. Eur Urol, 2015. 67: 1042.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25496767

319. Yuh, B., et al. Systematic review and cumulative analysis of oncologic and functional outcomes after robot-assisted radical cystectomy. Eur Urol, 2015. 67: 402.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25560797

320. Nguyen, D.P., et al. Recurrence patterns after open and robot-assisted radical cystectomy for bladder cancer. Eur Urol, 2015. 68: 399. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25709026

321. 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

322. Fahmy, O., et al. Current status of robotic assisted radical cystectomy with intracorporeal ileal neobladder for bladder cancer. J Surg Oncol, 2015. 112: 427. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26265262

323. 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

324. 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

325. Stenzl, A. Bladder substitution. Curr Opin Urol, 1999. 9: 241. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10726098

326. 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

327. 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

328. 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

329. 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

330. Madersbacher, S., et al. Contemporary cystectomy and urinary diversion. World J Urol, 2002. 20: 151. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12196898

331. 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

332. 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/18158012

333. 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

334. 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

335. 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

336. 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

337. 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

338. 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

339. 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

340. 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

341. 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

342. 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

343. 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

344. 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

345. 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

346. 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

347. 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

348. 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

349. 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

350. Madersbacher, S., et al. Long-term outcome of ileal conduit diversion. J Urol, 2003. 169: 985. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12576827

351. 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

352. 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

353. 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

354. Benson, M.C., et al. Continent urinary diversion. Urol Clin North Am, 1999. 26: 125.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10086055

355. 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

356. 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

357. 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

358. 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

359. 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

360. 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

361. 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. 1911: 398. [No abstract available].

362. 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

363. Azimuddin, K., et al. Neoplasia after ureterosigmoidostomy. Dis Colon Rectum, 1999. 42: 1632.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10613486

364. 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

365. 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

366. 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

367. 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

368. 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/11342891

369. 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

370. 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

371. 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

372. 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

373. 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

374. 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

375. 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

376. 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

377. 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

378. 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

379. 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

380. 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

381. 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

382. 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

383. 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

384. 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

385. 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

386. 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

387. 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

388. 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

389. 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

390. 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

391. 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

392. 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

393. 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

394. 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

395. 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

396. 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

397. 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

398. 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

399. 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

400. 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

401. 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

402. 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

403. 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

404. 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

405. 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

406. 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/11134199

407. 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

408. 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

409. 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://link.springer.com/article/10.1007/s13566-017-0319-2

410. 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

411. Milosevic, M., et al. Radiotherapy for bladder cancer. Urology, 2007. 69: 80.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17280910

412. 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

413. 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

414. 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

415. 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

416. 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

417. 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

418. 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

419. 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

420. 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

421. 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

422. 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

423. 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

424. 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

425. 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

426. 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

427. 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

428. 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

429. 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

430. 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

431. 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

432. 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

433. 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

434. 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

435. 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

436. 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

437. 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

438. 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

439. 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/15939530

440. 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

441. Cognetti, F., et al. Adjuvant chemotherapy with cisplatin and gemcitabine versus chemotherapy at relapse 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

442. 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

443. 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

444. 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

445. 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

446. 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

447. 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

448. 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

449. 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

450. 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

451. 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

452. Galsky, M.D., et al. Effectiveness of Adjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Bladder Cancer. J Clin Oncol, 2016. 34: 825.
http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2015.64.1076

453. Stadler, W.M., et al. Long-term survival in phase II trials of gemcitabine plus cisplatin for advanced transitional cell cancer. Urol Oncol, 2002. 7: 153.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12474531

454. 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

455. Sternberg, C.N. Perioperative chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer to enhance survival and/or as a strategy for bladder preservation. Semin Oncol, 2007. 34: 122.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382795

456. 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

457. 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

458. 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

459. 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

460. 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

461. 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

462. 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

463. 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

464. 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

465. 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

466. 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

467. 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

468. 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

469. 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

470. 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

471. 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

472. 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

473. 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

474. 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

475. 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

476. 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

477. Bamias, A., et al. Prospective, open-label, randomized, phase III study of two dose-dense regimens MVAC versus gemcitabine/cisplatin in patients with inoperable, metastatic or relapsed urothelial cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group study (HE 16/03). Ann Oncol, 2013. 24: 1011.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23136231

478. Bellmunt, J., et al. New therapeutic challenges in advanced bladder cancer. Semin Oncol, 2012. 39: 598.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23040256

479. 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

480. 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

481. 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

482. 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

483. 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

484. 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

485. 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

486. 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

487. 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

488. 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

489. 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/

490. Guardino A.E., Gemcitabine and paclitaxel as second line chemotherapy for advanced urothelial malignancies. Proc Am Soc Clin Oncol 2002. 21. [No abstract available].

491. 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

492. 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].

493. 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

494. 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

495. 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

496. 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

497. 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

498. 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

499. 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

500. Culine, S., et al. A phase II study of vinflunine in bladder cancer patients progressing after first-line platinum-containing regimen. Br J Cancer, 2006. 94: 1395.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16622447

501. 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

502. Stadler, W.M. Gemcitabine doublets in advanced urothelial cancer. Semin Oncol, 2002. 29: 15.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11894003

503. 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

504. 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

505. 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

506. 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

507. 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

508. 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

509. 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

510. 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

511. 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

512. 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

513. 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

514. 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

515. 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

516. 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

517. 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

518. 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

519. 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

520. 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

521. 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

522. 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

523. 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

524. 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

525. 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

526. 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

527. 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

528. 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. http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2015.33.7_suppl.296

529. 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

530. 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

531. 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

532. 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

533. 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

534. 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

535. 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

536. 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

537. 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

538. Youssef, R.F., et al. Molecular targets and targeted therapies in bladder cancer management. World J Urol, 2009. 27: 9.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19039591

539. 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

540. Song, S., et al. Fibroblast growth factors: an epigenetic mechanism of broad spectrum resistance to anticancer drugs. Proc Natl Acad Sci USA, 2000. 97: 8658.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10890892

541. Gomez-Roman, J.J., et al. Fibroblast growth factor receptor 3 is overexpressed in urinary tract carcinomas and modulates the neoplastic cell growth. Clin Cancer Res, 2005. 11: 459.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15701828

542. Ioachim, E., et al. Thrombospondin-1 expression in urothelial carcinoma: prognostic significance and association with p53 alterations, tumour angiogenesis and extracellular matrix components. BMC Cancer, 2006. 6: 140.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16732887

543. 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

544. 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

545. Hoffmann, A.C., et al. MDR1 and ERCC1 expression predict outcome of patients with locally advanced bladder cancer receiving adjuvant chemotherapy. Neoplasia, 2010. 12: 628.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20689757

546. 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

547. 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

548. 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

549. 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

550. 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/1593914

551. 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

552. 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

553. 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

554. 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

555. 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

556. 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

557. 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

558. 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

559. 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

560. 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

561. 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

562. 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

563. 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

564. Malkowicz, S.B., et al. Muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. Urology, 2007. 69: 3.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17280906

565. 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

566. 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

567. 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

568. 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

569. 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

570. 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

571. 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

572. 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

573. 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

574. 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

575. 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

576. 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

577. 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

578. 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

579. 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

580. 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

581. 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

582. 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

583. 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 34th EAU Annual Congress Barcelona, In: EAU Guidelines 2019: 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. Visser, O., et al. Incidence and survival of rare urogenital cancers in Europe. Eur J Cancer, 2012. 48: 456.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22119351

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. Medina Perez, M., et al. [Squamous carcinoma of the male urethra, its presentation as a scrotal abscess]. Arch Esp Urol, 1999. 52: 792.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10540772

13. Van de Voorde, W., et al. Urethral squamous cell carcinoma associated with urethral stricture and urethroplasty. Eur J Surg Oncol, 1994. 20: 478.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8076714
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
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. Zhang, M., et al. Carcinoma of the urethra. Hum Pathol, 2018. 72: 35.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28827100
22. Ahmed, K., et al. 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
23. 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
24. 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
25. 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
26. 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
27. 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
28. 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
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. Golijanin, D., et al. Carcinoma in a bladder diverticulum: presentation and treatment outcome. J Urol, 2003. 170: 1761.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14532771
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. Gheiler, E.L., et al. Management of primary urethral cancer. Urology, 1998. 52: 487.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9730466
36. Karnes, R.J., et al. Surgery for urethral cancer. Urol Clin North Am, 2010. 37: 445.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20674699
37. 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
38. 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/27318895
39. 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
40. 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
41. 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
42. 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
43. Kim, B., et al. Imaging of the male urethra. Semin Ultrasound CT MR, 2007. 28: 258.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17874650
44. Neitlich, J.D., et al. Detection of urethral diverticula in women: comparison of a high resolution fast spin echo technique with double balloon urethrography. J Urol, 1998. 159: 408.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9649250
45. Ryu, J., et al. MR imaging of the male and female urethra. Radiographics, 2001. 21: 1169.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11553824
46. Stewart, S.B., et al. Imaging tumors of the penis and urethra. Urol Clin North Am, 2010. 37: 353.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20674692
47. 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

48. 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

49. 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

50. 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

51. 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

52. 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

53. 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, Editors. 212, Saunders Elsevier: Philadelphia, PA, USA.

54. 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

55. 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

56. Gakis, G., et al. Impact of salvage surgery and radiotherapy on overall survival in patients with recurrent primary urethral cancer. J Clin Oncol (Meeting Abstracts), 2015. 33: 4568.
http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2015.33.15_suppl.4568

57. Dalbagni, G., et al. Male urethral carcinoma: analysis of treatment outcome. Urology, 1999. 53:1126.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10367840

58. 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

59. 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

60. 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

61. 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

62. 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

63. 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

64. Shim, J.S., et al. Anterior urethrectomy for primary carcinoma of the female urethra mimicking a urethral caruncle. Int Neurourol J, 2013. 17: 197.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24466468

65. 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

66. 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

67. 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

68. Dayyani, F., et al. Management of advanced primary urethral carcinomas. BJU Int, 2014. 114: 25.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24447439

69. 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

70. 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

71. 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

72. 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

73. 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

74. 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

75. 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

76. 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

77. 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

78. Gakis, G., et al. The prognostic effect of salvage surgery and radiotherapy in patients with recurrent primary urethral carcinoma. Urol Oncol, 2018. 36: 10 e7.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29055518

79. 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/16426729

80. 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

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. Drost, F.J.H., et al. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2019. In press.

2. Van den Broeck, T., et al. Prognostic Value of Biochemical Recurrence Following Treatment with Curative Intent for Prostate Cancer: A Systematic Review. Eur Urol, 2018. S0302: 30752.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30342843

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.
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. Van den Broeck T., et al. A systematic review of oncological effectiveness and harms of primary local interventions for high-risk localized and locally advanced prostate cancer. PROSPERO International prospective register of systematic reviews, 2017. CRD42017078862
https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=78862

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. 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

15. Stewart, R.W., et al. Screening for prostate cancer. Semin Oncol, 2017. 44: 47.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28395763

16. 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

17. 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

18. 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

19. 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

20. 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

21. 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

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. 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

24. 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

25. 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

26. 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

27. 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

28. 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

29. 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

30. 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

31. Preston, M.A., et al. Metformin use and prostate cancer risk. Eur Urol, 2014. 66: 1012. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24857538

32. 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

33. 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

34. 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

35. 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

36. 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

37. 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

38. 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

39. 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

40. 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

41. 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

42. 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

43. 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

44. 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

45. 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/26689289

46. 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

47. 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

48. 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

49. 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

50. 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

51. 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

52. 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

53. 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

54. 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

55. 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

56. 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

57. 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

58. 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

59. 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

60. 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

61. 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

62. 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

63. 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

64. 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

65. 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

66. 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

67. 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

68. 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

69. 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

70. 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

71. 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

72. 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

73. 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

74. 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

75. 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

76. 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

77. 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

78. 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

79. 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

80. 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

81. Loeb, S. Guideline of guidelines: prostate cancer screening. BJU Int, 2014. 114: 323.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24981126

82. Andriole, G.L., et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. N Engl J Med, 2009. 360: 1310.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19297565

83. Schroder, F.H., et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. N Engl J Med, 2009. 360: 1320.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19297566

84. Hugosson, J., et al. Mortality results from the Goteborg randomised population-based prostatecancer screening trial. Lancet Oncol, 2010. 11: 725.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20598634

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/23659877

86. Chou, R., et al. Screening for prostate cancer: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med, 2011. 155: 762.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21984740

87. Tsodikov, A., et al. Reconciling the Effects of Screening on Prostate Cancer Mortality in the ERSPC and PLCO Trials. Ann Intern Med, 2017. 167: 449.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28869989

88. 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

89. Auffenberg, G.B., et al. Application of the 2013 American Urological Association early detection of prostate cancer guideline: who will we miss? World J Urol, 2014. 32: 959.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24946729

90. Banerji, J.S., et al. Prostate Needle Biopsy Outcomes in the Era of the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation against Prostate Specific Antigen Based Screening. J Urol, 2016. 195: 66.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26254722

91. 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

92. U.S. Preventive Services, Task Force. Prostate Cancer Screening Draft Recommendations. 2017. https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementFinal/ prostate-cancer-screening1

93. 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

94. Ilic, D., et al. Screening for prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2013. 1: CD004720.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23440794

95. 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

96. 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

97. 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

98. 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

99. Schroder, F.H., et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. Lancet, 2014. 384: 2027.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25108889

100. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. Lancet, 2012. 380: 1778.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23117178

101. 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

102. 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

103. 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

104. 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

105. 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

106. 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

107. 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

108. 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

109. 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

110. 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/25079103

111. 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

112. 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

113. 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

114. 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

115. 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

116. 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

117. 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

118. 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

119. 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

120. 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

121. 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

122. 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

123. 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

124. 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

125. 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

126. 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

127. 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

128. 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

129. 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

130. 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

131. 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

132. 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

133. 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

134. 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

135. 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

136. 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

137. 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

138. 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

139. 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

140. 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

141. 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

142. 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

143. 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

144. 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

145. 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

146. 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/25385735

147. 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

148. 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

149. 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

150. 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

151. 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

152. 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

153. Lamy, P.J., et al. Prognostic Biomarkers Used for Localised Prostate Cancer Management: A Systematic Review. Eur Urol Focus, 2017.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28753865

154. 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

155. 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

156. 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

157. 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

158. 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

159. 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

160. 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

161. 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

162. 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

163. 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

164. 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

165. van Hove, A., et al. Comparison of image-guided targeted biopsies versus systematic randomized biopsies in the detection of prostate cancer: a systematic literature review of well-designed studies. World J Urol, 2014. 32: 847.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24919965

166. Schoots, I.G., et al. Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasoundguided biopsy: a systematic review and meta-analysis. Eur Urol, 2015. 68: 438.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25480312

167. 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

168. Rouvière O, et al. Added value of prostate systematic and targeted biopsy based on multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): a prospective multicentre paired diagnostic study. Lancet Oncol 2018.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30470502

169. 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, 2018. S0302: 30880.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30477981

170. 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

171. Rosenkrantz, A.B., et al. Interobserver Reproducibility of the PI-RADS Version 2 Lexicon: A Multicenter Study of Six Experienced Prostate Radiologists. Radiology, 2016. 280: 793.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27035179

172. Muller, B.G., et al. Prostate Cancer: Interobserver Agreement and Accuracy with the Revised Prostate Imaging Reporting and Data System at Multiparametric MR Imaging. Radiology, 2015. 277: 741.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26098458

173. Zhao, C., et al. The efficiency of multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) using PI-RADS Version 2 in the diagnosis of clinically significant prostate cancer. Clin Imaging, 2016. 40: 885.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27179959

174. Kasel-Seibert, M., et al. Assessment of PI-RADS v2 for the Detection of Prostate Cancer. Eur J Radiol, 2016. 85: 726.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26971415

175. 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.jurology.com/article/S2352-0779(17)30072-9/abstract

176. 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

177. 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

178. 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

179. 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

180. Puech, P., et al. Prostate cancer diagnosis: multiparametric MR-targeted biopsy with cognitive and transrectal US-MR fusion guidance versus systematic biopsy--prospective multicenter study. Radiology, 2013. 268: 461.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23579051

181. Wysock, J.S., et al. A prospective, blinded comparison of magnetic resonance (MR) imagingultrasound fusion and visual estimation in the performance of MR-targeted prostate biopsy: the PROFUS trial. Eur Urol, 2014. 66: 343.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24262102

182. Arsov, C., et al. Prospective randomized trial comparing magnetic resonance imaging (MRI)-guided in-bore biopsy to MRI-ultrasound fusion and transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in patients with prior negative biopsies. Eur Urol, 2015. 68: 713.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26116294

183. Cornud, F., et al. Precision Matters in MR Imaging-targeted Prostate Biopsies: Evidence from a Prospective Study of Cognitive and Elastic Fusion Registration Transrectal Biopsies. Radiology, 2018. 287: 534.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29361246

184. Moldovan, P., et al. Accuracy of Elastic Fusion of Prostate Magnetic Resonance and Transrectal Ultrasound Images under Routine Conditions: A Prospective Multi-Operator Study. PLoS One, 2016. 11: e0169120.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28033423

185. 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

186. 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

187. 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

188. 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

189. Panebianco, V., et al. Negative Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Prostate Cancer: What's Next? Eur Urol, 2018. 74: 48.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29566957

190. Wang, R.S., et al. Determination of the Role of Negative Magnetic Resonance Imaging of the Prostate in Clinical Practice: Is Biopsy Still Necessary? Urology, 2017. 102: 190.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27845218

191. Alberts, A.R., et al. Prediction of High-grade Prostate Cancer Following Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: Improving the Rotterdam European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer Risk Calculators. Eur Urol, 2018.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30082150

192. Lee, S.M., et al. Toward an MRI-based nomogram for the prediction of transperineal prostate biopsy outcome: A physician and patient decision tool. Urol Oncol, 2017. 35: 664.e11.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28801025

193. Mehralivand, S., et al. A Magnetic Resonance Imaging-Based Prediction Model for Prostate Biopsy Risk Stratification. JAMA Oncol, 2018. 4: 678.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29470570

194. Radtke, J.P., et al. Combined Clinical Parameters and Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Advanced Risk Modeling of Prostate Cancer-Patient-tailored Risk Stratification Can Reduce Unnecessary Biopsies. Eur Urol, 2017. 72: 888.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28400169

195. Truong, M., et al. Multi-institutional nomogram predicting benign prostate pathology on magnetic resonance/ultrasound fusion biopsy in men with a prior negative 12-core systematic biopsy. Cancer, 2018. 124: 278.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28976544

196. van Leeuwen, P.J., et al. A multiparametric magnetic resonance imaging-based risk model to determine the risk of significant prostate cancer prior to biopsy. BJU Int, 2017. 120: 774.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28207981

197. Wang, R., et al. Prebiopsy mp-MRI Can Help to Improve the Predictive Performance in Prostate Cancer: A Prospective Study in 1,478 Consecutive Patients. Clin Cancer Res, 2017. 23: 3692.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28143868

198. 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

199. 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

200. 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

201. 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

202. 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

203. 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

204. 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

205. 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

206. 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

207. 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

208. 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

209. Shariat, S.F., et al. Using biopsy to detect prostate cancer. Rev Urol, 2008. 10: 262.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19145270

210. 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

211. 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

212. 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

213. 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

214. 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

215. 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

216. 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

217. 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

218. 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

219. Kum, F., et al. Initial outcomes of local anaesthetic freehand transperineal biopsies in the outpatient setting. BJU Int, 2018.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30431694

220. NCCN Clinical practice Guidelines in OncologyTM: Prostate Cancer Early Detection, Version 2. 2015. 2015.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp

221. Loeb, S., et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. Eur Urol, 2013. 64: 876.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23787356

222. 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

223. 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

224. 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

225. 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

226. 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

227. 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

228. 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

229. 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

230. 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

231. 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

232. 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

233. 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

234. 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

235. 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

236. 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

237. 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

238. 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

239. 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

240. 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

241. Shore, N., et al. Clinical utility of a biopsy-based cell cycle gene expression assay in localized prostate cancer. Curr Med Res Opin, 2014. 30: 547.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24320750

242. Sommariva, S., et al. Prognostic Value of the Cell Cycle Progression Score in Patients with Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol, 2016. 69: 107.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25481455

243. 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/11381367

244. 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

245. 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

246. 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

247. 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

248. 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

249. 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

250. 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

251. 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

252. 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

253. 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

254. Hoedemaeker, R.F., et al. Staging prostate cancer. Microsc Res Tech, 2000. 51: 423.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11074612

255. 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

256. 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

257. 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

258. 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

259. 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

260. 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

261. 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

262. 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

263. Iremashvili, V., et al. A Comprehensive Analysis of the Association Between Gleason Score at a Positive Surgical Margin and the Risk of Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. Am J Surg Pathol, 2018.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30557174

264. 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

265. 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

266. 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

267. 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

268. 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

269. 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

270. 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

271. 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

272. 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

273. 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

274. 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

275. 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

276. 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

277. 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

278. 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

279. 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

280. 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

281. 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/26966038

282. 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

283. 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

284. 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

285. 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

286. 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

287. 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

288. 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

289. 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

290. 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

291. 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

292. 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

293. 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

294. 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

295. 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

296. 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

297. 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

298. 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

299. Perera, M., et al. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive 68Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol, 2016. 70: 926. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27363387

300. Obek, C., et al. The accuracy of (68)Ga-PSMA PET/CT in primary lymph node staging in high-risk prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2017. 44: 1806. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28624849

301. van Leeuwen, P.J., et al. Prospective evaluation of 68Gallium-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography for preoperative lymph node staging in prostate cancer. BJU Int, 2017. 119: 209. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27207581

302. 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

303. Zhang, Q., et al. Comparison of 68Ga-PSMA-11 PET-CT with mpMRI for preoperativelymph node staging in patients with intermediate to high-riskprostate cancer. J Transl Med, 2017. 15: 230. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29115970

304. 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

305. 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

306. 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

307. 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

308. 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

309. 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

310. 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

311. 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

312. 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

313. 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

314. 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

315. 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/24375774

316. 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

317. Roach, P.J., et al. The impact of 68Ga-PSMA PET/CT on management intent in prostate cancer: results of an Australian prospective multicenter study. J Nucl Med, 2017. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28646014

318. Eiber, M., et al. 68Ga-labeled Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography for Prostate Cancer Imaging: The New Kid on the Block-Early or Too Early to Draw Conclusions? Eur Urol, 2016. 70: 938. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27481174

319. Hicks, R.J., et al. Seduction by sensitivity; reality, illusion or delusion? The challenge of assessing outcomes following PSMA-imaging selection of patients for treatment. J Nucl Med, 2017. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28935839

320. 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

321. 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

322. 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

323. 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

324. 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

325. 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

326. 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

327. 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

328. Ries LAG, M.D., Krapcho M et al. eds. SEER cancer Statistics Review, 1975-2005. 2008.
https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2005/

329. 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

330. 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

331. 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

332. 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

333. Studenski, S., et al. Gait speed and survival in older adults. Jama, 2011. 305: 50.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21205966

334. Droz, J.P., et al. Management of Prostate Cancer in Elderly Patients: Recommendations of a Task Force of the International Society of Geriatric Oncology. Eur Urol, 2017. 72: 521.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28089304

335. 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

336. 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

337. 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

338. 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

339. 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

340. 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

341. 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

342. 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

343. 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

344. 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

345. 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

346. Katz, S., et al. Studies of Illness in the Aged. The Index of ADL: A Standardized Measure of Biological and Psychosocial Function. JAMA, 1963. 185: 914.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14044222

347. 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

348. 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

349. 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

350. 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

351. 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

352. 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

353. 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

354. 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

355. 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

356. 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

357. 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

358. 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

359. 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

360. 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

361. 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

362. 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

363. 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

364. 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

365. 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/15888698

366. 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

367. 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

368. 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

369. 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

370. 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/22808955

371. 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

372. Adolfsson, J. Watchful waiting and active surveillance: the current position. BJU Int, 2008. 102: 10.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18422774

373. 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

374. 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

375. 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

376. 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

377. 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

378. 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

379. 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

380. 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/23127367

381. 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

382. 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

383. 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

384. 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

385. 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

386. 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

387. 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

388. 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

389. 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

390. 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

391. 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

392. 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

393. 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

394. 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

395. 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

396. Steuber, T., et al. Validation of a nomogram for prediction of side specific extracapsular extension at radical prostatectomy. J Urol, 2006. 175: 939.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469587

397. Zorn, K.C., et al. External validation of a nomogram for prediction of side-specific extracapsular extension at robotic radical prostatectomy. J Endourol, 2007. 21: 1345.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18042028

398. Beyer, B., et al. A feasible and time-efficient adaptation of NeuroSAFE for da Vinci robot-assisted radical prostatectomy. Eur Urol, 2014. 66: 138.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24411279

399. Rud, E., et al. Does preoperative magnetic resonance imaging reduce the rate of positive surgical margins at radical prostatectomy in a randomised clinical trial? Eur Urol, 2015. 68: 487.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25813692

400. 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

401. 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

402. 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

403. 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

404. 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

405. 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

406. 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

407. 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

408. 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

409. 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

410. 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

411. 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

412. Ling, C.C., et al. From IMRT to IGRT: frontierland or neverland? Radiother Oncol, 2006. 78: 119.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16413622

413. 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

414. 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

415. 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

416. 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

417. 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

418. 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

419. 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

420. 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

421. 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

422. 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

423. 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

424. 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

425. 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

426. 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

427. 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

428. 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

429. 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

430. 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

431. 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

432. 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

433. 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

434. 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

435. 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

436. 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

437. 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

438. 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

439. 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

440. 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

441. 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

442. 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

443. 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

444. 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

445. 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

446. 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/28296582

447. 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

448. Hocht, S., et al. Hypofractionated radiotherapy for localized prostate cancer. Strahlenther Onkol, 2017. 193: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5203817/

449. 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

450. 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.
http://www.redjournal.org/article/S0360-3016(13)00738-4/abstract

451. Freeman, D., et al. Multi-institutional registry for prostate cancer radiosurgery: a prospective observational clinical trial. Front Oncol, 2014. 4: 369.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25657929

452. Katz, A.J., et al. Quality of Life and Toxicity after SBRT for Organ-Confined Prostate Cancer, a 7-Year Study. Front Oncol, 2014. 4: 301.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25389521

453. 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

454. 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

455. 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

456. 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

457. 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

458. 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

459. 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

460. 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

461. 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

462. 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

463. Fossa, S.D., et al. Ten- and 15-year prostate cancer-specific survival in patients with nonmetastatic high-risk prostate cancer randomized to lifelong hormone treatment alone or combined with radiotherapy (SPCG VII). ASCO Meeting Abstracts, 2014. 32: 4.
http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2014.32.4_suppl.4

464. 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

465. 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

466. Mottet, N., et al. Addition of radiotherapy to long-term androgen deprivation in locally advanced prostate cancer: an open randomised phase 3 trial. Eur Urol, 2012. 62: 213.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22502942

467. 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

468. 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

469. 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

470. 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

471. 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

472. 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

473. 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

474. 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

475. 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

476. 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

477. 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

478. 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

479. 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

480. 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/15711273

481. 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

482. 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

483. 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

484. 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

485. 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

486. 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

487. 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

488. 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

489. 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

490. 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

491. 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

492. 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

493. 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

494. 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

495. 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

496. 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

497. Klotz, L., et al. MP74-01 Nadir testosterone on ADT predicts for time to castrate resistant progression: a secondary analysis of the PR-7 intermittent vs continuous ADT trial. J Urol, 2014. 191: e855. https://www.jurology.com/article/S0022-5347(14)02593-2/pdf

498. 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

499. 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

500. 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

501. 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

502. 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

503. Bubley, G.J. Is the flare phenomenon clinically significant? Urology, 2001. 58: 5. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11502435

504. 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

505. 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

506. 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

507. 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

508. Crawford, E.D., et al. A phase III extension trial with a 1-arm crossover from leuprolide to degarelix: comparison of gonadotropin-releasing hormone agonist and antagonist effect on prostate cancer. J Urol, 2011. 186: 889.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21788033

509. 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

510. 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

511. 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

512. 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

513. 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

514. Iversen, P. Antiandrogen monotherapy: indications and results. Urology, 2002. 60: 64.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12231053

515. 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

516. 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/18519708

517. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) summary of positive opinion for Erleada. 2018.
https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/erleada

518. Fahmy, W.E., et al. Cryosurgery for prostate cancer. Arch Androl, 2003. 49: 397.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12893518

519. Rees, J., et al. Cryosurgery for prostate cancer. BJU Int, 2004. 93: 710.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15049977

520. 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

521. 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

522. 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

523. 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

524. 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

525. 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

526. 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

527. 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

528. 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

529. 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

530. 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

531. 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

532. 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, 2016.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28007457

533. 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

534. 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

535. 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

536. 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

537. 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

538. 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

539. 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

540. 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/29424578

541. 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

542. 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

543. 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

544. 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

545. 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

546. 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.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29679430

547. Klotz, L., et al. Active Surveillance Magnetic Resonance Imaging Study (ASIST): Results of a Randomized Multicenter Prospective Trial. Eur Urol, 2018.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30017404

548. Schoots, I.G., et al. Magnetic resonance imaging in active surveillance of prostate cancer: a systematic review. Eur Urol, 2015. 67: 627.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25511988

549. Meng, X., et al. Role of prostate magnetic resonance imaging in active surveillance. Transl Androl Urol, 2017. 6: 444.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5503957/

550. 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/28306604

551. Sanguedolce, F., et al. Baseline Multiparametric MRI for Selection of Prostate Cancer Patients Suitable for Active Surveillance: Which Features Matter? Clin Genitourin Cancer, 2018. 16: 155.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29198639

552. Lai, W.S., et al. Factors predicting prostate cancer upgrading on magnetic resonance imagingtargeted biopsy in an active surveillance population. Cancer, 2017. 123: 1941.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28140460

553. Schoots, I.G. MRI in early prostate cancer detection: how to manage indeterminate or equivocal PI-RADS 3 lesions? Transl Androl Urol, 2018. 7: 70.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29594022

554. Luzzago, S., et al. Multiparametric Magnetic-Resonance to Confirm Eligibility to an Active Surveillance Program for Low-Risk Prostate Cancer: Intermediate Time Results of a Third Referral High Volume Centre Active Surveillance Protocol. Urol Int, 2018. 101: 56.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29734177

555. 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

556. Chang, E., et al. Value of Tracking Biopsy in Men Undergoing Active Surveillance of Prostate Cancer. J Urol, 2018. 199: 98.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28728993

557. 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, 2018.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9331622

558. Moore, C.M., et al. Reporting Magnetic Resonance Imaging in Men on Active Surveillance for Prostate Cancer: The PRECISE Recommendations-A Report of a European School of Oncology Task Force. Eur Urol, 2017. 71: 648.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27349615

559. Walton Diaz, A., et al. Use of serial multiparametric magnetic resonance imaging in the management of patients with prostate cancer on active surveillance. Urol Oncol, 2015. 33: 202 e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25754621

560. Felker, E.R., et al. Serial Magnetic Resonance Imaging in Active Surveillance of Prostate Cancer: Incremental Value. J Urol, 2016. 195: 1421.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26674305

561. Nassiri, N., et al. Targeted Biopsy to Detect Gleason Score Upgrading during Active Surveillance for Men with Low versus Intermediate Risk Prostate Cancer. J Urol, 2017. 197: 632.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27639713

562. 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

563. 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

564. 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

565. Lam, T.B.L., et al. Study Protocol for the DETECTIVE Study: An International Collaborative Study To Develop Consensus Statements for Deferred Treatment with Curative Intent for Localised Prostate Cancer. Eur Urol, 2018.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30473433

566. Loeb, S., et al. Population based study of use and determinants of active surveillance and watchful waiting for low and intermediate risk prostate cancer. J Urol, 2013. 190: 1742.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23727309

567. 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

568. 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

569. 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

570. 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

571. 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

572. 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

573. 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

574. Chang, K., et al. Comparison of two adjuvant hormone therapy regimens in patients with highrisk 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

575. 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

576. 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

577. 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

578. 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

579. 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

580. 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

581. 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

582. 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

583. 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

584. 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

585. 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

586. 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

587. Freedland, S.J., et al. Radical prostatectomy for clinical stage T3a disease. Cancer, 2007. 109: 1273.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17315165

588. 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

589. Johnstone, P.A., et al. Radical prostatectomy for clinical T4 prostate cancer. Cancer, 2006. 106: 2603.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16700037

590. 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

591. 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

592. 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

593. 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

594. 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

595. 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/28433432

596. 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

597. 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

598. Surgery Versus Radiotherapy for Locally Advanced Prostate Cancer (SPCG-15). 2014, U.S. National library of Medicine: NCT02102477.
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02102477

599. 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

600. 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

601. 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

602. 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

603. 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

604. 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

605. 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

606. 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

607. 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, 2014. 90: S13.
http://www.redjournal.org/article/S0360-3016(14)00746-9/abstract

608. 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

609. 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

610. 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

611. 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

612. 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

613. 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

614. 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

615. 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/11148561

616. 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

617. 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

618. 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

619. 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

620. 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

621. 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

622. 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

623. 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

624. 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

625. 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

626. 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

627. 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

628. 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

629. 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

630. 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

631. 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

632. 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

633. 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

634. 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

635. 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

636. 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

637. Preisser F, et al. Persistent PSA after radical prostatectomy and its impact on oncologic outcomes. Eur Urol 2019. prior to print.

638. 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

639. 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.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15470681

640. Ceci, F., et al. (68)Ga-PSMA PET/CT for restaging recurrent prostate cancer: which factors are associated with PET/CT detection rate? Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2015. 42: 1284.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25975367

641. 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/26112024

642. 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

643. Sanli, Y., et al. Relationships between serum PSA levels, Gleason scores and results of 68Ga-PSMAPET/CT in patients with recurrent prostate cancer. Ann Nucl Med, 2017. 31: 709.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28900854

644. 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

645. 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

646. 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

647. 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

648. 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/28622831

649. 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

650. 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

651. 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

652. 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

653. 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.
http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.6_suppl.16

654. 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

655. 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

656. 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

657. 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

658. 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

659. 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

660. 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

661. 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

662. Tilki, D., et al. External Validation of the EAU BCR risk groups to predict metastasis and mortality after Radical Prostatectomy in a European Cohort. Prior to print 2019.

663. 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

664. 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

665. 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

666. 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

667. 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

668. 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

669. 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

670. 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

671. 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

672. 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

673. 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

674. 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

675. 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

676. 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

677. 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

678. 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

679. 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

680. 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

681. 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

682. 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.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29922948

683. 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, 2018.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29905907

684. Emmett, L., et al. Treatment outcomes from 68GaPSMA PET CT informed salvage radiation treatment in men with rising PSA following radical prostatectomy: Prognostic value of a negative PSMA PET. J Nucl Med, 2017.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28747524

685. 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/29269569

686. Verburg, F.A., et al. Extent of disease in recurrent prostate cancer determined by [(68)Ga]PSMAHBED-CC PET/CT in relation to PSA levels, PSA doubling time and Gleason score. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016. 43: 397.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26563121

687. 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

688. 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

689. 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

690. 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

691. 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

692. 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

693. 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

694. 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

695. 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

696. De Vischere, P. The role of imaging in patients with early recurrent prostate cancer: systematic review. Eur Urol Oncol 2018. Article in Press.
https://euoncology.europeanurology.com/article/S2588-9311(18)30170-6/fulltext

697. 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

698. 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

699. Pfister, D., et al. Early salvage radiotherapy following radical prostatectomy. Eur Urol, 2014. 65: 1034.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23972524

700. 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

701. 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

702. 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

703. 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

704. 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

705. 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

706. 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

707. 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

708. 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

709. 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

710. Shipley, W., et al. Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer. N Eng J Med, 2017. 376: 417.
https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1607529

711. Carrie, C., et al. Salvage radiotherapy with or without short-term hormone therapy for rising prostate-specific antigen concentration after radical prostatectomy (GETUG-AFU 16): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. Lancet Oncol, 2016. 17: 747.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27160475

712. 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

713. 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

714. 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

715. 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

716. 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

717. 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

718. 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

719. 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

720. 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

721. 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

722. 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

723. 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

724. 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

725. 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

726. 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

727. 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

728. 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

729. 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

730. 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

731. 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

732. 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

733. 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

734. 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

735. 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

736. 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

737. 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

738. 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

739. 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

740. 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

741. 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

742. 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

743. 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

744. 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

745. 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

746. 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

747. 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

748. 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

749. 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/28723532

750. 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

751. 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

752. 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

753. 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

754. 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

755. 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

756. 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

757. 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

758. 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

759. 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

760. 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

761. 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

762. 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

763. 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

764. 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

765. 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

766. Colombel M, et al. Clinical results of the prostate HIFU project. Eur Urol Suppl, 2006: 491.
https://www.eusupplements.europeanurology.com/article/S1569-9056(06)00023-6/abstract

767. Gelet, A., et al. Transrectal high-intensity focused ultrasound: minimally invasive therapy of localized prostate cancer. J Endourol, 2000. 14: 519.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10954310

768. Gelet, A., et al. Local recurrence of prostate cancer after external beam radiotherapy: early experience of salvage therapy using high-intensity focused ultrasonography. Urology, 2004. 63: 625.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10037389

769. 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

770. 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

771. 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

772. 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

773. 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

774. 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

775. 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

776. 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

777. 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

778. 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

779. 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

780. 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

781. 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

782. 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

783. 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

784. 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

785. 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

786. 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

787. 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

788. 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

789. 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

790. 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

791. 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

792. 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

793. 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

794. 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

795. 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

796. 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

797. 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

798. Sciarra, A., et al. A novel therapeutic option for castration-resistant prostate cancer: after or before chemotherapy? Eur Urol, 2014. 65: 905.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23838638

799. 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

800. 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

801. 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

802. 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

803. 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

804. 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

805. 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

806. Tsai, H.T., et al. Risks of Serious Toxicities from Intermittent versus Continuous Androgen Deprivation Therapy for Advanced Prostate Cancer: A Population Based Study. J Urol, 2017. 197: 1251.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27993663

807. Hershman, D.L., et al. Adverse Health Events Following Intermittent and Continuous Androgen Deprivation in Patients With Metastatic Prostate Cancer. JAMA Oncol, 2016. 2: 453.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26720308

808. Abrahamsson, P.A. Potential benefits of intermittent androgen suppression therapy in the treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. Eur Urol, 2010. 57: 49.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19683858

809. 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

810. 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

811. 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

812. 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

813. 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

814. Vale, C.L., et al. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. Lancet Oncol, 2016. 17: 243.
https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(15)00489-1/fulltext

815. 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

816. 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

817. 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/29529169

818. 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

819. 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

820. 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, 2018. S0302: 30658.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30266309

821. 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

822. 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

823. 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

824. 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

825. 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

826. 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

827. 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

828. 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

829. 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

830. 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

831. 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

832. 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

833. 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

834. 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

835. 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

836. 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

837. 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

838. 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

839. 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

840. 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

841. 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

842. 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

843. 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

844. 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/26774508

845. 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

846. 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

847. 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

848. 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

849. 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

850. 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

851. 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

852. 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

853. 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

854. 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

855. 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

856. 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

857. 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

858. 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.
http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.5006

859. 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

860. 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

861. 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

862. 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

863. Smith, M.R., et al. ERA 223: A phase 3 trial of radium-223 (Ra-223) in combination with abiraterone acetate and prednisone/prednisolone for the treatment of asymptomatic or mildly symptomatic chemotherapy-naïve patients with mCRPC. ESMO Congress Oct 19-23, 2018, Munich, Germany, 2018.
https://www.urotoday.com/conference-highlights/esmo-2018/esmo-2018-prostate-cancer/107706-esmo-2018-era-223-a-phase-3-trial-of-radium-223-in-combination-with-abiraterone-acetate-andprednisone-prednisolone-for-the-treatment-of-asymptomatic-or-mildly-symptomatic-chemotherapynaive-patients-with-bone-predominant-mcrpc.html

864. 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

865. 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

866. 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

867. 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

868. 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

869. 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

870. 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

871. 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

872. 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

873. 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.sciencedirect.com/science/article/pii/S2588931118300191

874. 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

875. 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

876. 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.
http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2005.23.16_suppl.4682

877. 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

878. Esper, P.S., et al. Supportive care in the patient with hormone refractory prostate cancer. Semin Urol Oncol, 1997. 15: 56.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9050140

879. Dy, S.M., et al. Evidence-based standards for cancer pain management. J Clin Oncol, 2008. 26: 3879.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18688056

880. Hartsell, W.F., et al. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. J Natl Cancer Inst, 2005. 97: 798.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15928300

881. 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

882. 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

883. 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

884. 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

885. 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

886. 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

887. 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

888. 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

889. 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

890. 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

891. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws, S. Otto, Editor. 2015, Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

892. 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

893. 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

894. 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

895. 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

896. 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

897. 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

898. 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

899. 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, 2018: e22693.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30365194

900. 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

901. 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

902. 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

903. 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

904. 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

905. 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

906. Brockman, J.A., et al. Nomogram Predicting Prostate Cancer-specific Mortality for Men with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. Eur Urol, 2015. 67: 1160.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25301759

907. Eggener, S.E., et al. Predicting 15-year prostate cancer specific mortality after radical prostatectomy. J Urol, 2011. 185: 869.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21239008

908. 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/28117385

909. 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

910. 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

911. 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

912. 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

913. 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

914. 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

915. 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

916. Conde, F.A., et al. Risk factors for male osteoporosis. Urol Oncol, 2003. 21: 380. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14670549

917. 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

918. 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

919. 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

920. 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

921. 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

922. 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

923. 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

924. 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

925. 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

926. Bourke, L., et al. Survivorship and Improving Quality of Life in Men with Prostate Cancer. Eur Urol 68(3):374-83., 2015.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25941049

927. 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

928. 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

929. 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

930. 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

931. 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

932. 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

933. 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

934. 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

935. 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

936. 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

937. 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

938. 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

939. 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

940. 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

941. 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/26372364

942. 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

943. 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

944. 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

945. 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

946. 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

947. 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

948. 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

949. 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

950. 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

951. 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

952. 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

953. 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

954. 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

955. 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

956. 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

957. 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

958. 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

959. Gonnelli, S., et al. Obesity and fracture risk. Clin Cases Miner Bone Metab, 2014. 11: 9. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25002873

960. 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

961. 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

962. 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

963. 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

964. 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

965. 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

966. 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

967. 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

968. 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

969. 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

970. 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

971. 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

972. 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

973. 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

974. 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

975. 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

976. 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

977. 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

978. 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/17925537

979. 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

980. 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

981. 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

982. 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

983. 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

984. 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

985. 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

986. 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

987. 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

988. 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

989. 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

990. 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

991. 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

992. 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

993. 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

994. 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

995. 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

996. 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

997. 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

998. 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

999. 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

1000. 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

1001. 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

1002. 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

1003. 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

1004. 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

1005. 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

1006. 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

1007. 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

1008. 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

1009. Hatzimouratidis K, et al., EAU Guidelines on Male Sexual Dysfunction, In: EAU Guidelines, E.G. Office, Editor. 2018.
https://uroweb.org/guideline/male-sexual-dysfunction/

1010. 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/24169342

1011. 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

1012. 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

1013. 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

1014. 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

1015. 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

1016. 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

1017. 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.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19912210

1018. 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. Renal cell carcinoma guideline. Eur Urol, 2007. 51: 1502.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17408850

2. Ljungberg, B., et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. Eur Urol, 2015. 67: 913.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25616710

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. Vogel, T., et al. Imaging in Suspected Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review. Clin Genitourin Cancer, 2018.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30528378

8. 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

9. Dabestani, S., et al. Long-term Outcomes of Follow-up for Initially Localised Clear Cell Renal Cell Carcinoma: RECUR Database Analysis. Eur Urol Focus, 2018.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29525381

10. American Cancer Society, Cancer Facts & Figures 2016.
https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-factsfigures-2016.html

11. 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

12. 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

13. King, S.C., et al. Continued increase in incidence of renal cell carcinoma, especially in young patients and high grade disease: United States 2001 to 2010. J Urol, 2014. 191: 1665.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24423441

14. 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

15. Lotan, Y., et al. Renal-cell carcinoma risk estimates based on participants in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial and national lung screening trial. Urol Oncol, 2016. 34: 167 e9.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26602092

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. Song, D.Y., et al. Alcohol intake and renal cell cancer risk: a meta-analysis. Br J Cancer, 2012. 106: 1881.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22516951

18. Karami, S., et al. A prospective study of alcohol consumption and renal cell carcinoma risk. Int J Cancer, 2015. 137: 238.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25431248

19. Antwi, S.O., et al. Alcohol consumption, variability in alcohol dehydrogenase genes and risk of renal cell carcinoma. Int J Cancer, 2018. 142: 747.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29023769

20. Donin, N.M., et al. Body Mass Index and Survival in a Prospective Randomized Trial of Localized High-Risk Renal Cell Carcinoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2016. 25: 1326.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27418270

21. 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

22. Kato, M., et al. Natural history of small renal cell carcinoma: evaluation of growth rate, histological grade, cell proliferation and apoptosis. J Urol, 2004. 172: 863.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15310984

23. 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

24. Brugarolas, J. Molecular genetics of clear-cell renal cell carcinoma. J Clin Oncol, 2014. 32: 1968.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24821879

25. 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

26. 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
27. 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
28. 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
29. 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
30. Steffens, S., et al. Incidence and long-term prognosis of papillary compared to clear cell renal cell carcinoma--a multicentre study. Eur J Cancer, 2012. 48: 2347. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22698386
31. 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
32. Urge, T., et al. Typical signs of oncocytic papillary renal cell carcinoma in everyday clinical praxis. World J Urol, 2010. 28: 513. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20454896
33. 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
34. 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
35. 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
36. 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
37. Alvarez, O., et al. Renal medullary carcinoma and sickle cell trait: A systematic review. Pediatr Blood Cancer, 2015. 62: 1694. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26053587
38. 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
39. 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
40. 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
41. 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
42. 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
43. Hora, M., et al. Tumours in end-stage kidney. Transplant Proc, 2008. 40: 3354. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19100388
44. 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
45. 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
46. 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
47. Eble J.N., et al. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. World Health Organization Classification of Tumours., Eble JN, Epstein JI, et al. Editors. 2004, IARC: Lyon.
48. 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
49. 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
50. 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
51. 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
52. 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
53. 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
54. 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
55. 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
56. 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. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26873836
57. 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

58. 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

59. 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

60. 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

61. Ouzaid, I., et al. Active surveillance for renal angiomyolipoma: outcomes and factors predictive of delayed intervention. BJU Int, 2014. 114: 412.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24325283

62. Hocquelet, A., et al. Long-term results of preventive embolization of renal angiomyolipomas: evaluation of predictive factors of volume decrease. Eur Radiol, 2014. 24: 1785.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24889998

63. 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

64. Murray, T.E., et al. Transarterial Embolization of Angiomyolipoma: A Systematic Review. J Urol, 2015. 194: 635.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25916674

65. Castle, S.M., et al. Radiofrequency ablation (RFA) therapy for renal angiomyolipoma (AML): an alternative to angio-embolization and nephron-sparing surgery. BJU Int, 2012. 109: 384.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22176671

66. 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

67. 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

68. 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

69. 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

70. 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

71. 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

72. 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

73. 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

74. 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

75. Husillos, A., et al. [Collecting duct renal cell carcinoma]. Actas Urol Esp, 2011. 35: 368. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21450372

76. 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

77. 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

78. 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

79. Kurup, A.N., et al. Renal oncocytoma growth rates before intervention. BJU Int, 2012. 110: 1444.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22520366

80. 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

81. 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.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28147450

82. 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

83. 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

84. 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

85. 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

86. 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

87. 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

88. 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

89. 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

90. 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

91. 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

92. 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

93. 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

94. Heidenreich, A., et al. Preoperative imaging in renal cell cancer. World J Urol, 2004. 22: 307.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15290202

95. 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

96. Wittekind Ch., et al. TNM supplement, A Commentary on Uniform Use. Wittekind Ch., Greene F., Henson D.E., Hutter R.V., Sobin L.H., Editors. 2012, Wiley-Blackwell.
https://www.uicc.org/tnm-supplement-commentary-uniform-use-3rd-edition

97. 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

98. 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

99. 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

100. Jayson, M., et al. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. Urology, 1998. 51: 203.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9495698

101. 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

102. Sacco, E., et al. Paraneoplastic syndromes in patients with urological malignancies. Urol Int, 2009. 83: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19641351

103. Kim, H.L., et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. J Urol, 2003. 170: 1742.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14532767

104. 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

105. 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

106. 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

107. Israel, G.M., et al. How I do it: evaluating renal masses. Radiology, 2005. 236: 441. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16040900

108. 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

109. 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

110. 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

111. 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

112. 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

113. 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

114. 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

115. Yamashita, Y., et al. The therapeutic value of lymph node dissection for renal cell carcinoma. Nishinihon J Urol, 1989: 777. [No abstract available].

116. 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

117. 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

118. 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

119. 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

120. 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

121. 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

122. 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

123. 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

124. 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

125. Capogrosso, P., et al. Follow-up After Treatment for Renal Cell Carcinoma: The Evidence Beyond the Guidelines. Eur Urol Focus, 2016. 1: 272.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28723399

126. 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

127. 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

128. 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

129. 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

130. 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

131. 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

132. 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

133. 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

134. 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

135. 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

136. 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

137. 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

138. 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

139. 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

140. 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

141. 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

142. 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

143. 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

144. 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

145. Yang, C.S., et al. Percutaneous biopsy of the renal mass: FNA or core needle biopsy? Cancer Cytopathol, 2017. 125: 407.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28334518

146. 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

147. Motzer, R.J., et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and secondline 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

148. 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

149. 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

150. 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

151. 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

152. 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

153. 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

154. 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

155. 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

156. 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

157. 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

158. 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

159. 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

160. 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

161. Sun, M., et al. A proposal for reclassification of the Fuhrman grading system in patients with clear cell renal cell carcinoma. Eur Urol, 2009. 56: 775. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19573980

162. 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

163. 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

164. 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

165. Wagener, N., et al. Outcome of papillary versus clear cell renal cell carcinoma varies significantly in non-metastatic disease. PLoS One, 2017. 12: e0184173. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28934212

166. 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

167. 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

168. Wahlgren, T., et al. Treatment and overall survival in renal cell carcinoma: a Swedish populationbased study (2000-2008). Br J Cancer, 2013. 108: 1541. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23531701

169. 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

170. 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

171. 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

172. 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

173. 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

174. 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://meetinglibrary.asco.org/record/106264/abstract

175. 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

176. 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

177. 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

178. Cho, D.S., et al. Prognostic significance of modified Glasgow Prognostic Score in patients with nonmetastatic clear cell renal cell carcinoma. Scand J Urol, 2016. 50: 186. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26878156

179. 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

180. 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. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22918393

181. Sabatino, M., et al. Serum vascular endothelial growth factor and fibronectin predict clinical response to high-dose interleukin-2 therapy. J Clin Oncol, 2009. 27: 2645. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19364969

182. 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

183. 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

184. 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

185. 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

186. 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

187. 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

188. 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

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 clear-cell renal cell carcinoma in a single European centre applying routine pathology. Eur Urol, 2010. 57: 102.
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. 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

203. Butler, B.P., et al. Management of small unilateral renal cell carcinomas: radical versus nephronsparing surgery. Urology, 1995. 45: 34.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7817478

204. 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

205. D'Armiento, M., et al. Elective conservative surgery for renal carcinoma versus radical nephrectomy: a prospective study. Br J Urol, 1997. 79: 15.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9043488

206. Lee J.H., et al. Comparison of the surgical outcome and renal function between radical and nephron-sparing surgery for renal cell carcinomas. Korean J Urol, 2007: 671.
https://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.4111/kju.2007.48.7.671&vmode=PUBREADER#!po=8.33333

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. 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

212. 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

213. 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

214. 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

215. 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.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22612472

216. 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

217. Weight, C.J., et al. Nephrectomy induced chronic renal insufficiency is associated with increased risk of cardiovascular death and death from any cause in patients with localized cT1b renal masses. J Urol, 2010. 183: 1317.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20171688

218. 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

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. Antonelli, A., et al. Elective partial nephrectomy is equivalent to radical nephrectomy in patients with clinical T1 renal cell carcinoma: results of a retrospective, comparative, multi-institutional study. BJU Int, 2012. 109: 1013.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21883829

221. Badalato, G.M., et al. Survival after partial and radical nephrectomy for the treatment of stage T1bN0M0 renal cell carcinoma (RCC) in the USA: a propensity scoring approach. BJU Int, 2012. 109: 1457.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21933334

222. 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

223. Shekarriz, B., et al. Comparison of costs and complications of radical and partial nephrectomy for treatment of localized renal cell carcinoma. Urology, 2002. 59: 211.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11834387

224. 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

225. 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

226. 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 follow-up. PLoS One, 2018. 13: e0196427.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29723225

227. 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

228. 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

229. Xu, C., et al. Adrenal sparing surgery for renal cell carcinoma. Chin Med J (Engl), 1998. 111: 877.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11189230

230. Scattoni, V., et al. Renal tumor and adrenal metastasis: The role of ipsilateral adrenalectomy. Acta Urologica Italica, 1993. 7: 299.

231. 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

232. 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

233. Capitanio, U., et al. Lymph node dissection in renal cell carcinoma. Eur Urol, 2011. 60: 1212.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21940096

234. 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

235. Peters, P.C., et al. The role of lymphadenectomy in the management of renal cell carcinoma. Urol Clin North Am, 1980. 7: 705.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7456182

236. Sullivan, L.D., et al. Surgical management of renal cell carcinoma at the Vancouver General Hospital: 20-year review. Can J Surg, 1979. 22: 427.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/497910

237. Siminovitch, J.P., et al. Lymphadenectomy in renal adenocarcinoma. J Urol, 1982. 127: 1090.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7087013

238. 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

239. Kim S, T.H., 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.
http://www.jurology.com/article/S0022-5347(12)01011-7/abstract

240. 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

241. 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

242. 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

243. 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

244. 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

245. 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

246. Kwon, T., et al. Reassessment of renal cell carcinoma lymph node staging: analysis of patterns of progression. Urology, 2011. 77: 373.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20817274

247. 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

248. Sherif, A.M., et al. Sentinel node detection in renal cell carcinoma. A feasibility study for detection of tumour-draining lymph nodes. BJU Int, 2012. 109: 1134.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21883833

249. 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

250. 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

251. 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

252. 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

253. 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

254. 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

255. 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

256. Peng B., et al. Retroperitoneal laparoscopic nephrectomy and open nephrectomy for radical treatment of renal cell carcinoma: A comparison of clinical outcomes. Acad J Second Mil Med Univ, 2006: 1167. https://www.researchgate.net/publication/283136329_Retroperitoneal_laparoscopic_nephrectomy_and_open_nephrectomy_for_radical_treatment_of_renal_cell_carcinoma_A_comparison_of_clinical_outcomes

257. 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

258. Hemal, A.K., et al. Laparoscopic versus open radical nephrectomy for large renal tumors: a longterm prospective comparison. J Urol, 2007. 177: 862. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296361

259. 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

260. 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

261. 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

262. 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

263. 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

264. 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

265. 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/20370595

266. 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

267. 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

268. 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

269. 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

270. 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

271. 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

272. 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

273. Minervini, A., et al. Simple enucleation versus radical nephrectomy in the treatment of pT1a and pT1b renal cell carcinoma. Ann Surg Oncol, 2012. 19: 694. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21861225

274. 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/21419454

275. 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

276. Rais-Bahrami, S., et al. Off-clamp versus complete hilar control laparoscopic partial nephrectomy: comparison by clinical stage. BJU Int, 2012. 109: 1376. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21992566

277. 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

278. 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

279. 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

280. 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

281. 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

282. 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

283. 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

284. 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

285. 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

286. 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

287. 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

288. 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

289. 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

290. 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

291. 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

292. 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

293. 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

294. 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

295. Huang WC, et al. Surveillance for the management of small renal masses: outcomes in a populationbased cohort. J Urol, 2013: e483.
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2013.31.6_suppl.343

296. Hyams ES, et al. Partial nephrectomy vs. Non-surgical management for small renal massess: a population-based comparison of disease-specific and overall survival. J Urol, 2012. 187: E678.
https://www.jurology.com/article/S0022-5347(12)01914-3/abstract

297. 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

298. Hollingsworth, J.M., et al. Five-year survival after surgical treatment for kidney cancer: a populationbased competing risk analysis. Cancer, 2007. 109: 1763.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17351954

299. 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

300. 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

301. 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

302. 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

303. 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

304. 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

305. 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

306. 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

307. 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

308. Rosales, J.C., et al. Active surveillance for renal cortical neoplasms. J Urol, 2010. 183: 1698.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20299038

309. Pierorazio P, et al. 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

310. 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

311. Kim EH, et al. Outcomes of laparoscopic and percutaneous cryoablation for renal masses. J Urol, 2013. 189: e492. [No abstract available].

312. 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

313. 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

314. 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

315. 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

316. 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

317. 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

318. 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

319. 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

320. 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

321. 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.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22633890

322. 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

323. 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

324. 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

325. 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

326. 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

327. 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

328. 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

329. 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

330. 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

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. 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

336. 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

337. 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

338. Haferkamp, A., et al. Renal cell carcinoma with tumor thrombus extension into the vena cava: prospective long-term followup. J Urol, 2007. 177: 1703.
https://4www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17437789

339. 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

340. 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

341. 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

342. 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

343. Skinner, D.G., et al. Vena caval involvement by renal cell carcinoma. Surgical resection provides meaningful long-term survival. Ann Surg, 1989. 210: 387.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2774709

344. 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

345. 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

346. 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

347. 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

348. Chan, AA, 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

349. 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

350. 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

351. 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

352. 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

353. 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

354. 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

355. Janowitz, T., et al. Adjuvant therapy in renal cell carcinoma-past, present, and future. Semin Oncol, 2013. 40: 482.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23972712

356. 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

357. 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

358. 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

359. 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

360. 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

361. 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

362. 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

363. 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

364. 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

365. 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

366. 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

367. 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

368. 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

369. Dabestani S, et al. EAU Renal Cell Carcinoma Guideline Panel. Systematic review methodology for the EAU RCC Guideline 2013 update. 2013.
https://uroweb.org/wp-content/uploads/Systematic_methodology_RCC_2014_update.pdf

370. Alt, A.L., et al. Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. Cancer, 2011. 117: 2873.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21692048

371. Brinkmann, O.A., et al. The role of residual tumor resection in patients with metastatic renal cell carcinoma and partial remission following immunotherapy. Eur Urol, 2007: 641.
https://www.eusupplements.europeanurology.com/article/S1569-9056(07)00097-8/pdf

372. 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

373. 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

374. 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

375. Russo, P., et al. Cytoreductive nephrectomy and nephrectomy/complete metastasectomy for metastatic renal cancer. ScientificWorldJournal, 2007. 7: 768.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17619759

376. 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

377. 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

378. 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

379. 379. 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

380. 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

381. 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

382. 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

383. 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

384. Amiraliev, A., et al. Treatment strategy in patients with pulmonary metastases of renal cell cancer. Int Cardiovasc Thor Surg, 2012: S20. [No abstract available].

385. 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

386. 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

387. 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

388. Stadler, W.M., et al. Prognostic factors for survival with gemcitabine plus 5-fluorouracil based regimens for metastatic renal cancer. J Urol, 2003. 170: 1141.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14501711

389. Gore, M.E., et al. Interferon alfa-2a versus combination therapy with interferon alfa-2a, interleukin-2, and fluorouracil in patients with untreated metastatic renal cell carcinoma (MRC RE04/EORTC GU 30012): an open-label randomised trial. Lancet, 2010. 375: 641.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20153039

390. Haas, N.B., et al. A phase II trial of doxorubicin and gemcitabine in renal cell carcinoma with sarcomatoid features: ECOG 8802. Med Oncol, 2012. 29: 761.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21298497

391. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Lancet, 1999. 353: 14.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10023944

392. 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

393. Coppin, C., et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2005: CD001425.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15674877

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. 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. Yang, J.C., et al. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. J Clin Oncol, 2003. 21: 3127.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12915604

402. Amato, R.J., et al. Vaccination of metastatic renal cancer patients with MVA-5T4: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. Clin Cancer Res, 2010. 16: 5539.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20881001

403. Brahmer, J.R., et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. N Engl J Med, 2012. 366: 2455.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22658128

404. Ribas, A. Tumor immunotherapy directed at PD-1. N Engl J Med, 2012. 366: 2517. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22658126

405. Study of Nivolumab (BMS-936558) vs. Everolimus in Pre-Treated Advanced or Metastatic Clear-cell Renal Cell Carcinoma (CheckMate 025). 2015. 2015.
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01668784

406. Escudier, B., et al. CheckMate 214: Efficacy and safety of nivolumab + ipilimumab (N+I) v sunitinib (S) for treatment-naïve advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC), including IMDC risk and PD-L1 expression subgroups. Annals Oncol, 2017. 28: mdx440.029.
https://academic.oup.com/annonc/article/28/suppl_5/mdx440.029/4109941

407. 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

408. 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

409. 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

410. Harshman, L.C., et al. Conditional survival of patients with metastatic renal-cell carcinoma treated with VEGF-targeted therapy: a population-based study. Lancet Oncol, 2012. 13: 927.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22877847

411. 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

412. Ko, J.J., et al. The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: a population-based study. Lancet Oncol, 2015. 16: 293.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25681967

413. 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

414. 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

415. 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. 24: 16.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16330672

416. 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

417. 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

418. 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

419. 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

420. 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

421. 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

422. Escudier BJ. et al. Patient preference between pazopanib (Paz) and sunitinib (Sun): Results of a randomized double-blind, placebo-controlled, cross-over study in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC)—PISCES study, NCT 01064310. J Clin Oncol 2012. 30.
http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2012.30.18_suppl.cra4502

423. 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

424. 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

425. 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

426. 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

427. 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

428. 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

429. 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): Progressionfree survival by independent review and overall survival update. Eur J Cancer, 2018. 94: 115.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29550566

430. 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

431. Escudier BJ, 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

432. 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

433. 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

434. 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

435. Hutson, T.E., et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol, 2014. 32: 760.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24297950

436. 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

437. Motzer, R.J., et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. Cancer, 2010. 116: 4256.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20549832

438. Calvo, E., et al. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma: Subgroup analysis of patients with 1 or 2 previous vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapies enrolled in the phase III RECORD-1 study. Eur J Cancer, 2012. 48: 333.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22209391

439. Motzer R.J., et al. Record-3: Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus (EVE) and second-line sunitinib (SUN) versus first-line SUN and second-line EVE in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). J Clin Oncol 2013 31.
http://meetinglibrary.asco.org/content/113103-132

440. 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

441. Albiges, L., et al. A systematic review of sequencing and combinations of systemic therapy in metastatic renal cancer. Eur Urol, 2015. 67: 100.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24841777

442. Powles, T., et al. Updated EAU Guidelines for Clear Cell Renal Cancer Patients Who Fail VEGF Targeted Therapy. Eur Urol, 2016. 69: 4.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26508312

443. 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

444. Gore, M.E., et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expandedaccess trial. Lancet Oncol, 2009. 10: 757.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19615940

445. 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

446. 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

447. 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

448. 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.

449. 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

450. Choueiri, T.K., et al. Phase II and Biomarker Study of the Dual MET/VEGFR2 Inhibitor Foretinib in Patients With Papillary Renal Cell Carcinoma. J Clin Oncol, 2013. 31: 181.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23213094

451. 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

452. 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.
http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2015.33.15_suppl.4507

453. 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

454. 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

455. 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

456. 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

457. 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

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. AJR Am J Roentgenol, 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. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26297604

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. 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

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-evidencemarch-2009/

5. Guyatt, G.H., et al. Going from evidence to recommendations. BMJ, 2008. 336: 1049.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18467413

6. La Vecchia, C., et al. Cancer mortality in Europe, 2000-2004, and an overview of trends since 1975. Ann Oncol, 2010. 21: 1323.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19948741

7. Jemal, A., et al. Cancer statistics, 2009. CA Cancer J Clin, 2009. 59: 225.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19474385

8. Nigam, M., et al. Increasing incidence of testicular cancer in the United States and Europe between 1992 and 2009. World J Urol, 2014. 33: 623.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25030752

9. Ghazarian, A.A., et al. Recent trends in the incidence of testicular germ cell tumors in the United States. Andrology, 2015. 3: 13.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25331158

10. Ghazarian, A.A., et al. Future of testicular germ cell tumor incidence in the United States: Forecast through 2026. Cancer, 2017. 123: 2320.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28241106

11. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23989709

12. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24788853

13. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10444129

14. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10340903

15. Capitanio, U., et al. Population-based study of perioperative mortality after retroperitoneal lymphadenectomy for nonseminomatous testicular germ cell tumors. Urology, 2009. 74: 373. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19501893

16. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20089110

17. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19931248

18. Bosl, G.J., et al. Testicular germ-cell cancer. N Engl J Med, 1997. 337: 242. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9227931

19. Kuczyk, M.A., et al. Alterations of the p53 tumor suppressor gene in carcinoma in situ of the testis. Cancer, 1996. 78: 1958. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8909317

20. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23639623

21. Loveday, C., et al. Validation of loci at 2q14.2 and 15q21.3 as risk factors for testicular cancer. Oncotarget, 2018. 9: 12630. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29560096

22. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29433971

23. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23666239

24. Reuter, V.E. Origins and molecular biology of testicular germ cell tumors. Mod Pathol, 2005. 18 Suppl 2: S51. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15761466

25. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20132348

26. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23193201

27. Peng, X., et al. The association risk of male subfertility and testicular cancer: a systematic review. PLoS One, 2009. 4: e5591. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19440348

28. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20228134

29. Lutke Holzik, M.F., et al. Genetic predisposition to testicular germ-cell tumours. Lancet Oncol, 2004. 5: 363. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15172357

30. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25913387

31. Schaapveld, M., et al. Risk and prognostic significance of metachronous contralateral testicular germ cell tumours. Br J Cancer, 2012. 107: 1637. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23059747

32. Lerro, C.C., et al. A systematic review and meta-analysis of the relationship between body size and testicular cancer. Br J Cancer, 2010. 103: 1467. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20978513

33. Brierley, J.E., et al., The TNM Classification of Malignant Tumours 8th edition. 2016. http://www.uicc.org/resources/tnm/publications-resources

34. Peyret, C. Tumeurs du testicule. Synthèse et recommandations en onco-urologie. [Testicular tumours. Summary of onco-urological recommendations] [Article in French]. Prog Urol 1993. 2: 60. [No abstract available].

35. Mead, G.M., et al. The International Germ Cell Consensus Classification: a new prognostic factorbased staging classification for metastatic germ cell tumours. Clin Oncol (R Coll Radiol), 1997. 9: 207. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9315391

36. 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 poor-prognosis metastatic germ cell tumors. J Clin Oncol, 2007. 25: 247. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17235042

37. Fizazi, K., et al. Early predicted time to normalization of tumor markers predicts outcome in poorprognosis nonseminomatous germ cell tumors. J Clin Oncol, 2004. 22: 3868. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15302906

38. Fizazi, K., et al. Personalised chemotherapy based on tumour marker decline in poor prognosis germcell tumours (GETUG 13): a phase 3, multicentre, randomised trial. Lancet Oncol, 2014. 15: 1442. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25456363

39. Smith, Z.L., et al. Testicular Cancer: Epidemiology, Diagnosis, and Management. Med Clin North Am, 2018. 102: 251. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29406056

40. Jing, B., et al. Metastases to retroperitoneal and pelvic lymph nodes: computed tomography and lymphangiography. Radiol Clin North Am, 1982. 20: 511. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7051132

41. Husband, J.E., et al. Evaluation of computed tomography in the management of testicular teratoma. Br J Urol, 1981. 53: 179. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7237052

42. Swanson, D.A., Role of retroperitoneal lymphadenectomy (RLDN) when patients with nonseminomatous germ cell testicular tumours are at high risk of needing lymph node surgery plus chemotherapy. In: Lymph Node Surgery in Urology. International Society of Urology Reports, D. J.P., Editor. 1996, Isis Medical Media: Oxford, UK.

43. Ellis, J.H., et al. Comparison of NMR and CT imaging in the evaluation of metastatic retroperitoneal lymphadenopathy from testicular carcinoma. J Comput Assist Tomogr, 1984. 8: 709. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6539790

44. Sohaib, S.A., et al. Prospective assessment of MRI for imaging retroperitoneal metastases from testicular germ cell tumours. Clin Radiol, 2009. 64: 362.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19264179

45. See, W.A., et al. Chest staging in testis cancer patients: imaging modality selection based upon risk assessment as determined by abdominal computerized tomography scan results. J Urol, 1993. 150: 874.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8345604

46. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18453520

47. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17634488

48. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15020605

49. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21460378

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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19018083

51. Amin, M.B. et al. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. AJCC Cancer Staging Manual. 2017. https://www.springer.com/la/book/9783319406176

52. Klepp, O., et al. Early clinical stages (CS1, CS1Mk+ and CS2A) of non-seminomatous testis cancer. Value of pre- and 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1702312

53. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12477650

54. Moul, J. Timely diagnosis of testicular cancer. Urol Clin North Am, 2007. 34: 109.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17484916

55. Richie, J.P., et al. Ultrasonography as a diagnostic adjunct for the evaluation of masses in the scrotum. Surg Gynecol Obstet, 1982. 154: 695.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7071705

56. Shaw, J. Diagnosis and treatment of testicular cancer. Am Fam Physician, 2008. 77: 469.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18326165

57. Angulo, J.C., et al. Clinicopathological study of regressed testicular tumors (apparent extragonadal germ cell neoplasms). J Urol, 2009. 182: 2303.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19762049

58. Mancini, M., et al. High prevalence of testicular cancer in azoospermic men without spermatogenesis. Hum Reprod, 2007. 22: 1042.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17220165

59. Kim, W., et al. US MR imaging correlation in pathologic conditions of the scrotum. Radiographics, 2007. 27: 1239.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17848688

60. Cassidy, F.H., et al. MR imaging of scrotal tumors and pseudotumors. Radiographics, 2010. 30: 665.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20462987

61. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20530278

62. Wanderas, E.H., et al. Trends in incidence of testicular cancer in Norway 1955-1992. Eur J Cancer, 1995. 31a: 2044.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8562163

63. Koshida, K., et al. Significance of placental alkaline phosphatase (PLAP) in the monitoring of patients with seminoma. Br J Urol, 1996. 77: 138.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8653285

64. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27495845

65. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27754472

66. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25168859

67. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28216275

68. 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

69. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28368923

70. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8955658

71. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25146646

72. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21626506

73. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9751353

74. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14665868

75. Albers, P., et al. Clinical course and histopathologic risk factor assessment in patients with bilateral testicular germ cell tumors. Urology, 1999. 54: 714.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10510934

76. Heidenreich, A., et al. Contralateral testicular biopsy procedure in patients with unilateral testis cancer: is it indicated? Semin Urol Oncol, 2002. 20: 234.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12489055

77. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2571738

78. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16814456

79. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12644817

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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16673063

81. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11896102

82. Heidenreich, A., et al. Testis-preserving surgery in bilateral testicular germ cell tumours. Br J Urol, 1997. 79: 253.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9052478

83. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23293116

84. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15821122

85. Screening for testicular cancer: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. Ann Intern Med, 2011. 154: 483.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21464350

86. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26778347

87. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12431967

88. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16260698

89. Chung, P., et al. Evaluation of a prognostic model for risk of relapse in stage I seminoma surveillance. Cancer Med, 2015. 4: 155.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25236854

90. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25064686

91. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25210015

92. Tandstad, T., et al. Treatment of stage I seminoma, with one course of adjuvant carboplatin or surveillance, risk-adapted recommendations implementing patient autonomy: a report from the Swedish and Norwegian Testicular Cancer Group (SWENOTECA). Ann Oncol, 2016. 27: 1299.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27052649

93. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29100813

94. Zengerling, F., et al. Prognostic factors for tumor recurrence in patients with clinical stage I seminoma undergoing surveillance-A systematic review. Urol Oncol, 2017.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28712790

95. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12697874

96. Alexandre, J., et al. Stage I non-seminomatous germ-cell tumours of the testis: identification of a subgroup of patients with a very low risk of relapse. Eur J Cancer, 2001. 37: 576.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11290432

97. Bandak, M., et al. Preorchiectomy Leydig Cell Dysfunction in Patients With Testicular Cancer. Clin Genitourin Cancer, 2017. 15: e37.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27524512

98. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20395037

99. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23169336

100. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29169844

101. Jacobsen, K.D., et al. Gonadal function and fertility in patients with bilateral testicular germ cell malignancy. Eur Urol, 2002. 42: 229.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12234507

102. Spermon, J.R., et al. Fertility in men with testicular germ cell tumors. Fertil Steril, 2003. 79 Suppl 3: 1543.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12801557

103. Nieschlag E, Pharmacology and clinical use of testosterone, In: Testosterone-Action, Deficiency, Substitution., Nieschlag E., Behre HM., Nieschlag S., Eds. 1999, Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York.

104. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20550599

105. Jungwirth A., et al. EAU Guidelines on Male Infertility. Edn presented at the 4th EAU Annual Meeting in Barcelona, in EAU Guidelines, E.G. Office, Editor. 2019, EAU Guidelines Office Arnhem, The Netherlands.

106. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25270123

107. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25135991

108. Groll, R.J., et al. A comprehensive systematic review of testicular germ cell tumor surveillance. Crit Rev Oncol Hematol, 2007. 64: 182.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17644403

109. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12796024

110. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21205748

111. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21282539

112. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16039331

113. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21212385

114. Schoffski P., et al. Health-related quality of life (QoL) in patients with seminoma stage I treated with either adjuvant radiotherapy (RT) or two cycles of carboplatinum chemotherapy (CT): Results of a randomized phase III trial of the German Interdisciplinary Working Party on Testicular Cancer. J Clin Oncol, 2007. 25.
http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2007.25.18_suppl.5050

115. Fischer, S., et al. Outcome of Men With Relapse After Adjuvant Carboplatin for Clinical Stage I Seminoma. J Clin Oncol, 2017. 35: 194.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27893332

116. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561173

117. Jones WG, F.S., Mead GM, et al. A randomized trial of two radiotherapy schedules in the adjuvant treatment of stage I seminoma (MRC TE 18). Eur J Cancer 2001. 37: abstr 572.
https://www.ejcancer.com/article/S0959-8049(01)81064-9/abstract

118. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11712799

119. Bieri, S., et al. Seminoma of the testis: is scrotal shielding necessary when radiotherapy is limited to the para-aortic nodes? Radiother Oncol, 1999. 50: 349.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10392822

120. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17906202

121. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24263066

122. Patel, H.D., et al. Radiotherapy for stage I and II testicular seminomas: Secondary malignancies and survival. Urol Oncol, 2017. 35: 606 e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28712791

123. Aparicio, J., et al. Risk-adapted treatment in clinical stage I testicular seminoma: the third Spanish Germ Cell Cancer Group study. J Clin Oncol, 2011. 29: 4677.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22042940

124. Freedman, L.S., et al. Histopathology in the prediction of relapse of patients with stage I testicular teratoma treated by orchidectomy alone. Lancet, 1987. 2: 294.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2886764

125. Read, G., et al. Medical Research Council prospective study of surveillance for stage I testicular teratoma. Medical Research Council Testicular Tumors Working Party. J Clin Oncol, 1992. 10: 1762.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1403057

126. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1689773

127. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19875756

128. Nichols, C.R., et al. Active surveillance is the preferred approach to clinical stage I testicular cancer. J Clin Oncol, 2013. 31: 3490.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24002502

129. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8648364

130. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8636755

131. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15245815

132. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11176393

133. Huddart, R.A., et al. Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer. J Clin Oncol, 2003. 21: 1513.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12697875

134. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18458040

135. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19307506

136. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25114021

137. Baniel, J., et al. Late relapse of testicular cancer. J Clin Oncol, 1995. 13: 1170.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8770308

138. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18001800

139. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8770308

140. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17416851

141. Maroto, P., et al. Multicentre risk-adapted management for stage I non-seminomatous germ cell tumours. Ann Oncol, 2005. 16: 1915.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16126737

142. Tandstad, T., et al. Long-term follow-up after risk-adapted treatment in clinical stage 1 (CS1) nonseminomatous germ-cell testicular cancer (NSGCT) implementing adjuvant CVB chemotherapy. A SWENOTECA study. Ann Oncol, 2010. 21: 1858.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20142410

143. Klepp, O., et al. Risk-adapted treatment of clinical stage 1 non-seminoma testis cancer. Eur J Cancer, 1997. 33: 1038.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9376184

144. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26620368

145. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12686815

146. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20817343

147. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28964782

148. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24094656

149. Foster, R.S., et al. Clinical stage I nonseminoma: surgery versus surveillance. Semin Oncol, 1998. 25: 145.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9562447

150. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18191324

151. Pizzocaro G, et al. Marker positive clinical stage I non seminomatous germ cell tumours (NSGCT) of the testis: which primary therapy? J Urol 1996. 155(Suppl):328A. [No abstract available].

152. Davis, B.E., et al. The management of patients with nonseminomatous germ cell tumors of the testis with serologic disease only after orchiectomy. J Urol, 1994. 152: 111.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7515445

153. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24613492

154. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12637477

155. Chung, P.W., et al. Stage II testicular seminoma: patterns of recurrence and outcome of treatment. Eur Urol, 2004. 45: 754.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15149748

156. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22537538

157. Horwich, A., et al. Neoadjuvant carboplatin before radiotherapy in stage IIA and IIB seminoma. Ann Oncol, 2013. 24: 2104.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23592702

158. Paly, J.J., et al. Management and outcomes of clinical stage IIA/B seminoma: Results from the National Cancer Data Base 1998-2012. Pract Radiat Oncol, 2016. 6: e249.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27345128

159. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23592702

160. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16254023

161. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18065732

162. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10765098

163. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2446132

164. Horwich, A., et al. Primary chemotherapy for stage II nonseminomatous germ cell tumors of the testis. J Urol, 1994. 151: 72.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8254836

165. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7966799

166. Bokemeyer, C., et al. Metastatic seminoma treated with either single agent carboplatin or cisplatinbased combination chemotherapy: a pooled analysis of two randomised trials. Br J Cancer, 2004. 91: 683.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15266338

167. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24560488

168. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17906198

169. Beyer, J., et al. [Chemotherapy for germ cell cancer]. Urologe A, 2004. 43: 1507.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15592707

170. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9164193

171. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9164194

172. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11250991

173. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20631341

174. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25254937

175. Culine, S., et al. Refining the optimal chemotherapy regimen for good-risk metastatic nonseminomatous germ-cell tumors: a randomized trial of the Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers (GETUG T93BP). Ann Oncol, 2007. 18: 917.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17351252

176. Kier, M.G., et al. Prognostic Factors and Treatment Results After Bleomycin, Etoposide, and Cisplatin in Germ Cell Cancer: A Population-based Study. Eur Urol, 2017. 71: 290.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27649970

177. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28327896

178. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9469362

179. Sheinfeld J, et al. Management of postchemotherapy residual masses in advanced germ cell tumours. Urol Clin North Am 1997: 18.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8381994

180. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9743309

181. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22271474

182. Seidel, C., et al. Intermediate prognosis in metastatic germ cell tumours-outcome and prognostic factors. Eur J Cancer, 2018. 94: 16.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29505967

183. de Wit, R., et al. Management of intermediate-prognosis germ-cell cancer: results of a phase I/II study of Taxol-BEP. Int J Cancer, 1999. 83: 831.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10597204

184. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9552027

185. Droz, J.P., et al. Failure of high-dose cyclophosphamide and etoposide combined with double-dose cisplatin and bone marrow support in patients with high-volume metastatic nonseminomatous germ-cell tumours: mature results of a randomised trial. Eur Urol, 2007. 51: 739.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17084512

186. 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 poorprognosis germ-cell cancer. An intergroup study of EORTC, GTCSG, and Grupo Germinal (EORTC 30974). Ann Oncol, 2011. 22: 1054.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21059637

187. Dieckmann, K.P., et al. Myocardial infarction and other major vascular events during chemotherapy for testicular cancer. Ann Oncol, 2010. 21: 1607.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20067918

188. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21482994

189. Oldenburg, J., et al. Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol, 2013. 24 Suppl 6: vi125.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24078656

190. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11919246

191. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11061604

192. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10550141

193. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20181575

194. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20164149

195. Woldu, S.L., et al. Impact of hospital case volume on testicular cancer outcomes and practice patterns. Urol Oncol, 2018. 36: 14.e7.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28935185

196. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7684597

197. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7513603

198. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10899652

199. de Wit, R., et al. Serum alpha-fetoprotein surge after the initiation of chemotherapy for nonseminomatous testicular cancer has an adverse prognostic significance. Br J Cancer, 1998. 78: 1350.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9823978

200. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9552028

201. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10424741

202. Hofmockel, G., et al. Chemotherapy in advanced seminoma and the role of postcytostatic retroperitoneal lymph node dissection. Urol Int, 1996. 57: 38.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8840489

203. Kamat, M.R., et al. Value of retroperitoneal lymph node dissection in advanced testicular seminoma. J Surg Oncol, 1992. 51: 65.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1381455

204. Loehrer, P.J., Sr., et al. Chemotherapy of metastatic seminoma: the Southeastern Cancer Study Group experience. J Clin Oncol, 1987. 5: 1212.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2442317

205. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3598610

206. Herr, H.W., et al. Surgery for a post-chemotherapy residual mass in seminoma. J Urol, 1997. 157: 860.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9072586

207. Mosharafa, A.A., et al. Is post-chemotherapy resection of seminomatous elements associated with higher acute morbidity? J Urol, 2003. 169: 2126.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771733

208. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8636757

209. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30285559

210. Miki, T., et al. Post-chemotherapy nerve-sparing retroperitoneal lymph node dissection for advanced germ cell tumor. Int J Urol, 2009. 16: 379.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19191930

211. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17998544

212. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20026807

213. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20026808

214. Leao, R., et al. A New Model to Predict Benign Histology in Residual Retroperitoneal Masses After Chemotherapy in Nonseminoma. Eur Urol Focus, 2018.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29428550

215. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9291803

216. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11920527

217. Sheinfeld, J. The role of adjunctive postchemotherapy surgery for nonseminomatous germ-cell tumors: current concepts and controversies. Semin Urol Oncol, 2002. 20: 262.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12489059

218. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10597211

219. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17261854

220. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12947067

221. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15365067

222. Baniel, J., et al. Late relapse of clinical stage I testicular cancer. J Urol, 1995. 154: 1370.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7658541

223. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18042838

224. Heidenreich, A., et al. Postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in advanced testicular cancer: radical or modified template resection. Eur Urol, 2009. 55: 217.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18926622

225. Beck, S.D., et al. Is full bilateral retroperitoneal lymph node dissection always necessary for postchemotherapy residual tumor? Cancer, 2007. 110: 1235.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17665498

226. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22651395

227. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22648291

228. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27533924

229. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9224327

230. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19185168

231. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22383152

232. Ehrlich, Y., et al. Vena caval reconstruction during postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for metastatic germ cell tumor. Urology, 2009. 73: 442 e17.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436290

233. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27831507

234. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22078334

235. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27353395

236. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17177200

237. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21704446

238. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19239440

239. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16135481

240. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11352956

241. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9762943

242. Miller, K.D., et al. Salvage chemotherapy with vinblastine, ifosfamide, and cisplatin in recurrent seminoma. J Clin Oncol, 1997. 15: 1427.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9193335

243. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24595454

244. Pico, J.L., et al. A randomised trial of high-dose chemotherapy in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumours. Ann Oncol, 2005. 16: 1152.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15928070

245. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17602082

246. Oechsle, K., et al. Patterns of relapse after chemotherapy in patients with high-risk nonseminomatous germ cell tumor. Oncology, 2010. 78: 47.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20215785

247. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20523207

248. Berger, L.A., et al. First salvage treatment in patients with advanced germ cell cancer after cisplatinbased chemotherapy: analysis of a registry of the German Testicular Cancer Study Group (GTCSG). J Cancer Res Clin Oncol, 2014. 140: 1211.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24696231

249. Massard, C., et al. Tumor marker kinetics predict outcome in patients with relapsed disseminated non-seminomatous germ-cell tumors. Ann Oncol, 2013. 24: 322.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23104726

250. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26642334

251. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22291076

252. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29703969

253. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15999102

254. Segal, R., et al. Surveillance programs for early stage non-seminomatous testicular cancer: a practice guideline. Can J Urol, 2001. 8: 1184.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11268306

255. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23388561

256. Mego, M., et al. Phase II study of everolimus in refractory testicular germ cell tumors. Urol Oncol, 2016. 34: 122 e17.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26612480

257. Oing, C., et al. Investigational targeted therapies for the treatment of testicular germ cell tumors. Expert Opin Investig Drugs, 2016. 25: 1033.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27286362

258. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24161525

259. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29222199

260. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29045540

261. Necchi, A., et al. Combination of paclitaxel, cisplatin, and gemcitabine (TPG) for multiple relapses or platinum-resistant germ cell tumors: long-term outcomes. Clin Genitourin Cancer, 2014. 12: 63.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24161525

262. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26214082

263. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23152360

264. Oldenburg, J., et al. Late relapses of germ cell malignancies: incidence, management, and prognosis. J Clin Oncol, 2006. 24: 5503.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17158535

265. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12506179

266. Oldenburg, J., et al. Late recurrences of germ cell malignancies: a population-based experience over three decades. Br J Cancer, 2006. 94: 820.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16508636

267. Lee, A.H., et al. The value of central histopathological review of testicular tumours before treatment. BJU Int, 1999. 84: 75.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10444128

268. Lipphardt, M.E., et al. Late relapse of testicular cancer. World J Urol, 2004. 22: 47. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15064970

269. Fossa, S.D., et al. Treatment outcome of patients with brain metastases from malignant germ cell tumors. Cancer, 1999. 85: 988.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10091779

270. Bokemeyer, C., et al. Treatment of brain metastases in patients with testicular cancer. J Clin Oncol, 1997. 15: 1449.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9193339

271. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26460295

272. Hartmann JT., 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].

273. Cathomas, R., et al. Interdisciplinary evidence-based recommendations for the follow-up of testicular germ cell cancer patients. Onkologie, 2011. 34: 59.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21346388

274. Daugaard, G., et al. Surveillance for stage I nonseminoma testicular cancer: outcomes and longterm follow-up in a population-based cohort. J Clin Oncol, 2014. 32: 3817.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25267754

275. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26037797

276. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26786931

277. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29381453

278. Oldenburg, J., et al. Appendix 9: Testicular seminoma and non-seminoma: eUpdate published online 29 June 2017 (www.esmo.org/Guidelines/Genitourinary-Cancers). Ann Oncol, 2017. 28: iv165.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28881930

279. Brenner, D.J., et al. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. N Engl J Med, 2007. 357: 2277.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18046031

280. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7678749

281. Mortensen, M.S., et al. Late Relapses in Stage I Testicular Cancer Patients on Surveillance. Eur Urol, 2016. 70: 365.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26996661

282. Travis, L.B., et al. Testicular cancer survivorship: research strategies and recommendations. J Natl Cancer Inst, 2010. 102: 1114. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20585105

283. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25378299

284. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25392157

285. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23008318

286. Fossa, S.D., et al. Short- and long-term morbidity after treatment for testicular cancer. BJU Int, 2009. 104: 1418. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19840023

287. Hemminki, K., et al. Second cancers after testicular cancer diagnosed after 1980 in Sweden. Ann Oncol, 2010. 21: 1546. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20019089

288. Richiardi, L., et al. Second malignancies among survivors of germ-cell testicular cancer: a pooled analysis between 13 cancer registries. Int J Cancer, 2007. 120: 623. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17096341

289. Travis, L.B., et al. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. J Natl Cancer Inst, 2005. 97: 1354. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16174857

290. Wanderas, E.H., et al. Risk of subsequent non-germ cell cancer after treatment of germ cell cancer in 2006 Norwegian male patients. Eur J Cancer, 1997. 33: 253. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9135497

291. Bokemeyer, C., et al. Treatment of testicular cancer and the development of secondary malignancies. J Clin Oncol, 1995. 13: 283. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7799032

292. Hauptmann, M., et al. Increased stomach cancer risk following radiotherapy for testicular cancer. Br J Cancer, 2015. 112: 44. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25349972

293. Fung, C., et al. Solid tumors after chemotherapy or surgery for testicular nonseminoma: a population-based study. J Clin Oncol, 2013. 31: 3807. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24043737

294. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29367713

295. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18433667

296. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9779717

297. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7677934

298. Fossa, S.D., et al. Noncancer causes of death in survivors of testicular cancer. J Natl Cancer Inst, 2007. 99: 533. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17405998

299. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12488299

300. Haugnes, H.S., et al. Pulmonary function in long-term survivors of testicular cancer. J Clin Oncol, 2009. 27: 2779. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19414680

301. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27692810

302. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26903578

303. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16205699

304. Gizzi, M., et al. Predicting and preventing thromboembolic events in patients receiving cisplatinbased chemotherapy for germ cell tumours. Eur J Cancer, 2016. 69: 151. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27821318

305. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14760372

306. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29617189

307. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16421423

308. Haugnes, H.S., et al. Components of the metabolic syndrome in long-term survivors of testicular cancer. Ann Oncol, 2007. 18: 241. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17060482

309. Alberti, K.G., et al. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. Lancet, 2005. 366: 1059. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16182882

310. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28544654

311. Sprauten, M., et al. Impact of long-term serum platinum concentrations on neuro- and ototoxicity in Cisplatin-treated survivors of testicular cancer. J Clin Oncol, 2012. 30: 300. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22184390

312. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27538802

313. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28708930

314. Thorsen, L., et al. Thromboembolic events after high-intensity training during cisplatin-based chemotherapy for testicular cancer. J Clin Oncol, 2017. 35: 4551.
http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4551

315. Feldman, D.R., et al. Predicting Cardiovascular Disease Among Testicular Cancer Survivors After Modern Cisplatin-based Chemotherapy: Application of the Framingham Risk Score. Clin Genitourin Cancer, 2018. 16: e761.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29534941

316. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/70274

317. Adoue, D., et al. Bleomycin and Raynaud's phenomenon. Ann Intern Med, 1984. 100: 770.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6201095

318. Vogelzang, N.J., et al. Raynaud's phenomenon: a common toxicity after combination chemotherapy for testicular cancer. Ann Intern Med, 1981. 95: 288.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6168223

319. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19940282

320. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29775128

321. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27240852

322. Bauer, C.A., et al. Cochlear structure and function after round window application of ototoxins. Hear Res, 2005. 201: 121.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15721567

323. Bokemeyer, C., et al. Analysis of risk factors for cisplatin-induced ototoxicity in patients with testicular cancer. Br J Cancer, 1998. 77: 1355.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9579846

324. Osanto, S., et al. Long-term effects of chemotherapy in patients with testicular cancer. J Clin Oncol, 1992. 10: 574.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1372350

325. Oldenburg, J., et al. Genetic variants associated with cisplatin-induced ototoxicity. Pharmacogenomics, 2008. 9: 1521.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18855538

326. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17228018

327. Perry, D.J., et al. Enhanced bleomycin toxicity during acute renal failure. Cancer Treat Rep, 1982. 66: 592.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6174233

328. Bennett, W.M., et al. Fatal pulmonary bleomycin toxicity in cisplatin-induced acute renal failure. Cancer Treat Rep, 1980. 64: 921.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6160913

329. Sprauten, M., et al. Longitudinal serum testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone levels in a population-based sample of long-term testicular cancer survivors. J Clin Oncol, 2014. 32: 571.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24419125

330. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28753832

331. Wiechno, P.J., et al. Dynamics of hormonal disorders following unilateral orchiectomy for a testicular tumor. Med Oncol, 2017. 34: 84.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28389909

332. Bandak, M., et al. Leydig cell dysfunction, systemic inflammation and metabolic syndrome in longterm testicular cancer survivors. Eur J Cancer, 2017. 84: 9.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28772110

333. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28673265

334. Orre, I.J., et al. Chronic cancer-related fatigue in long-term survivors of testicular cancer. J Psychosom Res, 2008. 64: 363.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18374735

335. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12637478

336. Sprauten 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.
http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2014.32.15_suppl.4564

337. Albers P, et al. Chemotherapy compared to surgery: Quality-of-life analysis of the German prospective multicenter trial in clinical stage I NSGCT (AUO AH 01/94). J Clin Oncol, 2014. 32: (suppl; abstr 4563).
http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2014.32.15_suppl.4563

338. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29171109

339. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26178326

340. Vehling, S., et al. Anxiety and depression in long-term testicular germ cell tumor survivors. Gen Hosp Psychiatry, 2016. 38: 21.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26439320

341. Dahl, A.A., et al. Aspects of posttraumatic stress disorder in long-term testicular cancer survivors: cross-sectional and longitudinal findings. J Cancer Surviv, 2016. 10: 842.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26920871

342. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27036305

343. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27594555

344. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29382456

345. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29230496

346. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27890492

347. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3993830

348. 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/abs/10.1002/1096-9896%28200010%29192%3A2%3C273%3A%3AAID-PATH683%3E3.0.CO%3B2-0

349. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9808128

350. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9822927

351. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8392454

352. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18990169

353. Bozzini, G., et al. Long-term follow-up using testicle-sparing surgery for Leydig cell tumor. Clin Genitourin Cancer, 2013. 11: 321.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23317518

354. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15292565

355. Isidori, A.M., et al. Differential diagnosis of nonpalpable testicular lesions: qualitative and quantitative contrast-enhanced US of benign and malignant testicular tumors. Radiology, 2014. 273: 606.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24968192

356. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25981218

357. Matveev, B.P., et al. [Leydig-cell tumors of the testis]. Urol Nefrol (Mosk), 1997: 34.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9381620

358. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19322000

359. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21631694

360. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9630178

361. Giglio, M., et al. Testicular sertoli cell tumours and relative sub-types. Analysis of clinical and prognostic features. Urol Int, 2003. 70: 205.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12660458

362. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9351565

363. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11979085

364. Proppe, K.H., et al. Large-cell calcifying Sertoli cell tumor of the testis. Am J Clin Pathol, 1980. 74: 607.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7446466

365. Plata, C., et al. Large cell calcifying Sertoli cell tumour of the testis. Histopathology, 1995. 26: 255.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7541015

366. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1719830

367. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24552667

368. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8037034

369. Washecka, R., et al. Testicular tumors in Carney's complex. J Urol, 2002. 167: 1299.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11832717

370. Young, S., et al. Feminizing Sertoli cell tumors in boys with Peutz-Jeghers syndrome. Am J Surg Pathol, 1995. 19: 50.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7802138

371. Giannarini, G., et al. Organ-sparing surgery for adult testicular tumours: a systematic review of the literature. Eur Urol, 2010. 57: 780.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20116165

372. 372. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12910519

373. 373. Silberstein, J.L., et al. Clinical outcomes of local and metastatic testicular sex cord-stromal tumors. J Urol, 2014. 192: 415.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24518791

374. 374. Featherstone, J.M., et al. Sex cord stromal testicular tumors: a clinical series--uniformly stage I disease. J Urol, 2009. 181: 2090.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19286222

375. 375. Shukla, A.R., et al. Juvenile granulosa cell tumor of the testis:: contemporary clinical management and pathological diagnosis. J Urol, 2004. 171: 1900.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15076304

376. 376. Zugor, V., et al. Congenital juvenile granulosa cell tumor of the testis in newborns. Anticancer Res, 2010. 30: 1731.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20592370

377. 377. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24705318

378. 378. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23762714

379. 379. Zhang, M., et al. Testicular fibrothecoma: a morphologic and immunohistochemical study of 16 cases. Am J Surg Pathol, 2013. 37: 1208. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23715159

380. 380. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1512847

381. 381. Pleskacova, J., et al. Tumor risk in disorders of sex development. Sex Dev, 2010. 4: 259. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20558977

382. 382. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25129544

383. 383. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10757400

384. 384. Klotz, T., et al. [Carcinoma of the rete testis with lymphogenous metastasis: multimodal treatment]. Urologe A, 2012. 51: 409. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/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/18456631

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

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. 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
57. - 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).
http://www.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. 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/12656901
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. 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

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).
http://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.
http://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. 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

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/24262497

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/27050716

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.
http://meetinglibrary.asco.org/content/124205-142

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. 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/17125480

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. 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/

208. Yu, C., et al. Sexual Function after Partial Penectomy: A Prospectively Study From China. Scientific Reports, 2016. 6: 21862.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22922734

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-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. 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., Chapple C. & Abrams P., Editors. 2013. https://www.siu-urology.org/themes/web/assets/files/ICUD/pdf/Male%20Lower%20Urinary%20Tract%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. 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/22415907

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/23871759

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/11377314

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 Barcelona 2019. ISBN 978-94-92671-04-2.
http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/

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. 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

62. 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

63. 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

64. 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

65. 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

66. 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

67. 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

68. 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

69. 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

70. 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

71. 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

72. 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

73. 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

74. 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/16145411

75. 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

76. 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

77. 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

78. 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

79. Kranse, R., et al. Causes for variability in repeated pressure-flow measurements. Urology, 2003. 61: 930.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12736007

80. 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

81. 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

82. Siroky, M.B., et al. The flow rate nomogram: I. Development. J Urol, 1979. 122: 665.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/159366

83. 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

84. 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

85. Thorpe, A., et al. Benign prostatic hyperplasia. Lancet, 2003. 361: 1359.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12711484

86. 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

87. 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

88. 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

89. 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

90. 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

91. 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

92. 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

93. 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

94. 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

95. 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

96. 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

97. 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

98. 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

99. Blok, B., et al. EAU Guidelines on Neuro-urology. In: EAU Guidelines, edition presented at the annual EAU Congress Barcelona 2019. ISBN 978-94-92671-04-2.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19403235

100. 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

101. 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

102. 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

103. 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

104. 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

105. 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

106. 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

107. 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

108. 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

109. 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/20432327

110. 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

111. 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

112. 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

113. 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

114. 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

115. 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

116. 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

117. 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

118. 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

119. 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

120. 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

121. 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

122. 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

123. 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

124. 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

125. 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

126. 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

127. 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

128. 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

129. 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

130. 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

131. 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

132. 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

133. 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

134. 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

135. 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

136. 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

137. 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

138. 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

139. 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

140. 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

141. Nickel, J.C., et al. A meta-analysis of the vascular-related safety profile and efficacy of alphaadrenergic blockers for symptoms related to benign prostatic hyperplasia. Int J Clin Pract, 2008. 62: 1547.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18822025

142. 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

143. 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

144. 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

145. 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

146. 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/21168223

147. 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

148. 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

149. 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

150. 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

151. 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

152. 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

153. 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

154. 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

155. 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

156. 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

157. 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

158. 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

159. 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

160. 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

161. 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

162. 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

163. 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

164. 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

165. 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

166. 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

167. 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

168. 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

169. Khwaja, M.A., et al. The Effect of Two Weeks Preoperative Finasteride Therapy in Reducing Prostate Vascularity. J Coll Physicians Surg Pak, 2016. 26: 213. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26975954

170. 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

171. 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

172. 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

173. 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

174. 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

175. 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

176. 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

177. 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

178. 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

179. Baldwin, C.M., et al. Transdermal oxybutynin. Drugs, 2009. 69: 327. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19275276

180. 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

181. 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

182. 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/25798911

183. 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

184. 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

185. 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

186. 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

187. 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

188. 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

189. 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

190. 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

191. 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

192. 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

193. 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

194. 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

195. 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

196. 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

197. 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

198. 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

199. 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

200. 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

201. 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

202. 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

203. 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

204. 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 Int, 2017. 119: 793.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27988986

205. 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

206. 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

207. 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

208. Madersbacher, S., et al. Plant extracts: sense or nonsense? Curr Opin Urol, 2008. 18: 16.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18090484

209. 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

210. 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

211. 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

212. 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

213. 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

214. Tacklind, J., et al. Serenoa repens for benign prostatic hyperplasia. Cochrane Database Syst Rev, 2012. 12: Cd001423.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23235581

215. Novara, G., et al. Efficacy and Safety of Hexanic Lipidosterolic Extract of Serenoa repens (Permixon) in the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Due to Benign Prostatic Hyperplasia: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Eur Urol Focus, 2016. 2: 553.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28723522

216. Vela-Navarrete, R., et al. Efficacy and safety of a hexanic extract of Serenoa repens (Permixon((R))) for the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. BJU Int, 2018.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29694707

217. Wilt, T., et al. Pygeum africanum for benign prostatic hyperplasia. Cochrane Database Syst Rev, 2002: CD001044.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11869585

218. Wilt, T., et al. Cernilton for benign prostatic hyperplasia. Cochrane Database Syst Rev, 2000: CD001042.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10796739

219. 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

220. 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

221. 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

222. 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

223. 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

224. 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

225. 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

226. 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

227. 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

228. 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

229. 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

230. 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

231. 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

232. 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

233. Wagg, A., et al. Oral pharmacotherapy for overactive bladder in older patients: mirabegron as a potential alternative to antimuscarinics. Curr Med Res Opin, 2016. 32: 621.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26828974

234. 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

235. 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

236. 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. Int J Clin Pharmacol Ther, 2014. 52: 693.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24755125

237. 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

238. 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

239. 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

240. 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/12771763

241. 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

242. 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

243. 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

244. 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

245. 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

246. 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

247. 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

248. 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

249. 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].

250. 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

251. 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

252. 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. Int J Clin Pract, 2015. 69: 444.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25363606

253. 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

254. 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

255. 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

256. 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

257. 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

258. 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

259. 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

260. 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

261. 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

262. 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

263. 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

264. 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

265. Ahyai, S.A., et al. Meta-analysis of functional outcomes and complications following transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic enlargement. Eur Urol, 2010. 58: 384.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20825758

266. 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

267. Dorflinger, T., et al. Transurethral prostatectomy compared with incision of the prostate in the treatment of prostatism caused by small benign prostate glands. Scand J Urol Nephrol, 1992. 26: 333.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1284003

268. Jahnson, S., et al. Transurethral incision versus resection of the prostate for small to medium benign prostatic hyperplasia. Br J Urol, 1998. 81: 276.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9488072

269. 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

270. Riehmann, M., et al. Transurethral resection versus incision of the prostate: a randomized, prospective study. Urology, 1995. 45: 768.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7538238

271. Saporta, L., et al. Objective and subjective comparison of transurethral resection, transurethral incision and balloon dilatation of the prostate. A prospective study. Eur Urol, 1996. 29: 439.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8791051

272. Soonawalla, P.F., et al. Transurethral incision versus transurethral resection of the prostate. A subjective and objective analysis. Br J Urol, 1992. 70: 174.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1382793

273. Tkocz, M., et al. Comparison of long-term results of transurethral incision of the prostate with transurethral resection of the prostate, in patients with benign prostatic hypertrophy. Neurourol Urodyn, 2002. 21: 112.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11857663

274. Yang, Q., et al. Transurethral incision compared with transurethral resection of the prostate for bladder outlet obstruction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Urol, 2001. 165: 1526.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11342911

275. 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

276. 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

277. 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

278. Roos, N.P., et al. Mortality and reoperation after open and transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med, 1989. 320: 1120.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2469015

279. Hahn, R.G., et al. Incidence of acute myocardial infarction and cause-specific mortality after transurethral treatments of prostatic hypertrophy. Urology, 2000. 55: 236.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10688086

280. Holman, C.D., et al. Mortality and prostate cancer risk in 19,598 men after surgery for benign prostatic hyperplasia. BJU Int, 1999. 84: 37.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10444122

281. Shalev, M., et al. Long-term incidence of acute myocardial infarction after open and transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia. J Urol, 1999. 161: 491.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9915433

282. 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/16469429

283. 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

284. 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

285. 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, 2014. 1.
https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009629.pub3/full

286. 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

287. 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

288. 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

289. 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

290. Inzunza, G., et al. Bipolar or monopolar transurethral resection for benign prostatic hyperplasia? 2018. 18: e7134.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29351269

291. 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

292. 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

293. 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

294. 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

295. 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

296. 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

297. 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

298. 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

299. 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

300. 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. Low Urin Tract Sympt, 2018. 10: 17.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27168018

301. 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

302. 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

303. 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

304. 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

305. 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

306. 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

307. 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

308. 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

309. 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

310. 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

311. 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

312. 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

313. 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

314. 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

315. 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

316. 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

317. 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/23106879

318. 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

319. 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

320. 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

321. 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

322. 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

323. 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

324. 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

325. 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

326. 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

327. 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

328. 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

329. 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

330. Zhang, Y., et al. [Transurethral holmium laser enucleation for prostate adenoma greater than 100 g]. Zhonghua Nan Ke Xue, 2007. 13: 1091.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18284057

331. Geavlete, B., et al. Bipolar plasma enucleation of the prostate vs open prostatectomy in large benign prostatic hyperplasia cases - a medium term, prospective, randomized comparison. BJU Int, 2013. 111: 793.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23469933

332. 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

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. 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

339. 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

340. 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

341. Westenberg, A., et al. Holmium laser resection of the prostate versus transurethral resection of the prostate: results of a randomized trial with 4-year minimum long-term followup. J Urol, 2004. 172: 616.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15247745

342. 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

343. 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

344. 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

345. 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

346. 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

347. Gilling, P.J., et al. Holmium: YAG laser resection of the prostate (HoLRP) versus transurethral electrocautery resection of the prostate (TURP): a prospective randomized, urodynamic based clinical trial. J Urol, 1997. 157: 149A. [No abstract available].

348. 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

349. 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

350. 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

351. Elzayat, E.A., et al. Holmium laser enucleation of prostate for patients in urinary retention. Urology, 2005. 66: 789.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16230139

352. Peterson, M.D., et al. Holmium laser enucleation of the prostate for men with urinary retention. J Urol, 2005. 174: 998.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16094022

353. Johnsen, N.V., et al. Comparison of Holmium Laser Prostate Enucleation Outcomes in Patients with or without Preoperative Urinary Retention. J Urol, 2016. 195: 1021.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26518109

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. Int 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.
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. Guo, S., et al. The 80-W KTP GreenLight laser vaporization of the prostate versus transurethral resection of the prostate (TURP): adjusted analysis of 5-year results of a prospective nonrandomized bi-center study. Lasers Med Sci, 2015. 30: 1147. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25698433

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. 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

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

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 Int, 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 Med Sci, 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. 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/20806388

393. 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

394. 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

395. 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

396. 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

397. 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

398. 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

399. 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

400. 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

401. Zhao, C., et al. Thulium Laser Resection Versus Plasmakinetic Resection of Prostates in the Treatment of Benign Prostate Hyperplasia: A Meta-Analysis. J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2016. 26: 789.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27500451

402. 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

403. 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

404. Bach, T., et al. Thulium:YAG vapoenucleation in large volume prostates. J Urol, 2011. 186: 2323.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22014812

405. 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

406. Netsch, C., et al. Comparison of 120-200 W 2 mum thulium:yttrium-aluminum-garnet vapoenucleation of the prostate. J Endourol, 2012. 26: 224. [No abstract available].

407. 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

408. 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

409. 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

410. 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

411. 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

412. 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

413. 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

414. Sener, T.E., et al. Thulium laser vaporesection of the prostate: Can we operate without interrupting oral antiplatelet/ anticoagulant therapy? Investigative and Clinical Urology, 2017. 58: 192.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28480345

415. 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

416. 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/26886719

417. 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

418. 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

419. 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

420. 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

421. 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 Med Sci, 2017. 32: 1517.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28685201

422. 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

423. Vanderbrink, B.A., et al. Prostatic stents for the treatment of benign prostatic hyperplasia. Curr Opin Urol, 2007. 17: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17143103

424. Corica, A.P., et al. A novel temporary prostatic stent for the relief of prostatic urethral obstruction. BJU Int, 2004. 93: 346.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14764134

425. Guazzoni, G., et al. A modified prostatic UroLume Wallstent for healthy patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia: a European Multicenter Study. Urology, 1994. 44: 364.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7521092

426. Gesenberg, A., et al. Management of benign prostatic hyperplasia in high risk patients: long-term experience with the Memotherm stent. J Urol, 1998. 160: 72.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9628608

427. Kaplan, S.A., et al. Long-term experience utilizing a new balloon expandable prostatic endoprosthesis: the Titan stent. North American Titan Stent Study Group. Urology, 1995. 45: 234.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7855972

428. Perry, M.J., et al. Thermo-expandable intraprostatic stents in bladder outlet obstruction: an 8-year study. BJU Int, 2002. 90: 216.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12133055

429. Kijvikai, K., et al. Clinical utility of "blind placement" prostatic stent in patients with benign prostatic obstruction: a prospective study. Urology, 2006. 68: 1025.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17113894

430. Sethi, K., et al. Thermo-expandable prostatic stents for bladder outlet obstruction in the frail and elderly population: An underutilized procedure? Investig Clin Urol, 2017. 58: 447.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29124245

431. Armitage, J.N., et al. Epithelializing stent for benign prostatic hyperplasia: a systematic review of the literature. J Urol, 2007. 177: 1619.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17437773

432. Masood, S., et al. The 12-year outcome analysis of an endourethral wallstent for treating benign prostatic hyperplasia. BJU Int, 2004. 94: 1271.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15610103

433. Armitage, J.N., et al. The thermo-expandable metallic stent for managing benign prostatic hyperplasia: a systematic review. BJU Int, 2006. 98: 806.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16879446

434. 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

435. 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

436. 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

437. 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/21554526

438. 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

439. 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

440. 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

441. 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

442. Gratzke, C., et al. Prostatic urethral lift vs transurethral resection of the prostate: 2-year results of the BPH6 prospective, multicentre, randomized study. BJU Int, 2017. 119: 767.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27862831

443. 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/25937539

444. 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

445. 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/9610579

446. 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

447. 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

448. 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

449. 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

450. 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

451. Sotelo, R., et al. Robotic simple prostatectomy. J Urol, 2008. 179: 513. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18076926

452. 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

453. 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

454. Martin Garzon, O.D., et al. One-Year Outcome Comparison of Laparoscopic, Robotic, and Robotic Intrafascial Simple Prostatectomy for Benign Prostatic Hyperplasia. J Endourol, 2016. 30: 312.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26463701

455. 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

456. 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

457. 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

458. 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

459. 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

460. Gilling, P., et al. Aquablation - image-guided robot-assisted waterjet ablation of the prostate: initial clinical experience. BJU Int, 2016. 117: 923.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26477826

461. Gilling, P., et al. Aquablation of the Prostate for Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia: 1-Year Results. J Urol, 2017. 197: 1565.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28111300

462. 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

463. Dixon, C., et al. Efficacy and Safety of Rezum System Water Vapor Treatment for Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia. Urology, 2015. 86: 1042.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26216644

464. 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

465. 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

466. Pisco, J.M., et al. Embolisation of prostatic arteries as treatment of moderate to severe lower urinary symptoms (LUTS) secondary to benign hyperplasia: results of short- and mid-term follow-up. Eur Radiol, 2013. 23: 2561.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23370938

467. 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

468. 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/26506952

469. Russo, G.I., et al. Prostatic Arterial Embolization vs Open Prostatectomy: A 1-Year Matched-pair Analysis of Functional Outcomes and Morbidities. Urology, 2015. 86: 343.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26199151

470. 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

471. 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

472. 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

473. 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

474. 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

475. 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

476. 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

477. 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

478. 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

479. 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

480. 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

481. 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

482. 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

483. 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

484. 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

485. 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

486. 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

487. 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

488. 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

489. 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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ К КЛИНИЧЕСКИМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ ПО ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ, ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ ЭЯКУЛЯЦИИ, ИСКРИВЛЕНИЮ ПОЛОВОГО ЧЛЕНА И ПРИАПИЗМУ

1. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17715410

2. Rosenberg, M.T., et al. Identification and diagnosis of premature ejaculation. Int J Clin Pract, 2007. 61: 903.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17504352

3. Tekgül, S., et al. European Association of Urology guidelines on Paediatric Urology. Edn. presented at the EAU Annual Congress London, 2017.

4. Montague, D.K., et al. American Urological Association guideline on the management of priapism. J Urol, 2003. 170: 1318.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14501756

5. Eland, I.A., et al. Incidence of priapism in the general population. Urology, 2001. 57: 970.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11337305

6. Kulmala, R.V., et al. Priapism, its incidence and seasonal distribution in Finland. Scand J Urol Nephrol, 1995. 29: 93.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7618054

7. Furtado, P.S., et al. The prevalence of priapism in children and adolescents with sickle cell disease in Brazil. Int J Hematol, 2012. 95: 648.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22539365

8. Adeyoju, A.B., et al. Priapism in sickle-cell disease; incidence, risk factors and complications - an international multicentre study. BJU Int, 2002. 90: 898.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12460353

9. Emond, A.M., et al. Priapism and impotence in homozygous sickle cell disease. Arch Intern Med, 1980. 140: 1434.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6159833

10. Lionnet, F., et al. Hemoglobin sickle cell disease complications: a clinical study of 179 cases. Haematologica, 2012. 97: 1136.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22315500

11. Olujohungbe, A.B., et al. A prospective diary study of stuttering priapism in adolescents and young men with sickle cell anemia: report of an international randomized control trial--the priapism in sickle cell study. J Androl, 2011. 32: 375.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21127308

12. Wespes, E., et al., EAU Guidelines Panel on Male Sexual Dysfunction. EAU Guidelines on Male Sexual Dysfunction (Erectile Dysfunction and premature ejaculation). Edn. presented at the EAU Annual congress Stockholm. 2009: Arnhem, The Netherlands.
http://uroweb.org/guideline/male-sexual-dysfunction/

13. Hatzimouratidis, K., et al., EAU Guidelines Panel on Male Sexual Dysfunction. EAU guidelines on Penile Curvature. Edn. presented at the EAU Annual Congress Paris. 2012: Arnhem, The Netherlands.
http://uroweb.org/guideline/penile-curvature/

14. Salonia, A., et al., EAU Guidelines Panel on Male Sexual Dysfunction. EAU guidelines on priapism. Edn. presented at the EAU Annual Congress Stockholm. 2014: Arnhem, The Netherlands
http://uroweb.org/guideline/priapism/

15. Hatzimouratidis, K., et al., EAU Guidelines Panel on Male Sexual Dysfunction. EAU guidelines on Male Sexual Dysfunction. Edn. presented at the EAU Annual Congress Munich 2016.
http://uroweb.org/guideline/male-sexual-dysfunction/

16. Hatzimouratidis, K., et al. Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation. Eur Urol, 2010. 57: 804.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/

17. Hatzimouratidis, K., et al. EAU guidelines on penile curvature. Eur Urol, 2012. 62: 543.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22658761

18. Salonia, A., et al. European Association of Urology guidelines on priapism. Eur Urol, 2014. 65: 480.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24314827

19. Wespes, E., et al. EAU Guidelines on erectile dysfunction: an update. Eur Urol, 2006. 49: 806.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16530932

20. Wespes, E., et al. Guidelines on erectile dysfunction. Eur Urol, 2002. 41: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11999460

21. 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

22. 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

23. Phillips, B. 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-march-2009/

24. Guyatt, G.H., et al. Going from evidence to recommendations. Bmj, 2008. 336: 1049.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18467413

25. Van den Broeck T, et al. What are the benefits and harms of testosterone treatment for male sexual dysfunction? PROSPERO: International prospective register of systematic reviews, 2015.
http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42015028029

26. Gratzke, C., et al. Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction. J Sex Med, 2010. 7: 445.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20092448

27. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. JAMA, 1993. 270: 83.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8510302

28. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8254833

29. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19694926

30. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22897643

31. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21920268

32. Gandaglia, G., et al. A systematic review of the association between erectile dysfunction and cardiovascular disease. Eur Urol, 2014. 65: 968.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24011423

33. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21911624

34. Braun, M., et al. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the 'Cologne Male Survey'. Int J Impot Res, 2000. 12: 305.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11416833

35. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10647654

36. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15510192

37. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23651423

38. 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(6)1309.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25872648

39. Buvat, J., et al. Endocrine aspects of male sexual dysfunctions. J Sex Med, 2010. 7: 1627.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20388162

40. Jackson, G., et al. Cardiovascular aspects of sexual medicine. J Sex Med, 2010. 7: 1608.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20388161

41. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26981254

42. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22971247

43. Taken, K., et al. Erectile dysfunction is a marker for obstructive sleep apnea. Aging Male, 2016. 19: 102.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26758960

44. Lahoz, C., et al. Peripheral Atherosclerosis in Patients With Erectile Dysfunction: A Population- Based Study. J Sex Med, 2016. 13: 63.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26755088

45. Zhang, Z., et al. Elevated serum homocysteine level as an independent risk factor for erectile dysfunction: a prospective pilot case-control study. Andrologia, 2017. 49.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27709655

46. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27505344

47. Caretta, N., et al. Hypovitaminosis D is associated with erectile dysfunction in type 2 diabetes. Endocrine, 2016. 53: 831.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26758995

48. Glina, S., et al. Modifying risk factors to prevent and treat erectile dysfunction. J Sex Med, 2013. 10: 115.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22971247

49. Vlachopoulos, C., et al. Erectile dysfunction in the cardiovascular patient. Eur Heart J, 2013. 34: 2034.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23616415

50. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23082930

51. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14644114

52. Zhang, Y., et al. Erectile Dysfunction in Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome: Outcomes from a Multi-Center Study and Risk Factor Analysis in a Single Center. PLoS One, 2016. 11: e0153054.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27120096

53. 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

54. Molina Leyva, A., et al. Sexual dysfunction in psoriasis: a systematic review. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2015. 29: 649.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25424331

55. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26865100

56. Egeberg, A., et al. Erectile Dysfunction in Male Adults With Atopic Dermatitis and Psoriasis. J Sex Med, 2017. 14: 380.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28109691

57. Hsu, C.Y., et al. Gout is associated with organic and psychogenic erectile dysfunction. Eur J Intern Med, 2015. 26: 691.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26089189

58. Chen, Y.F., et al. Gout and a Subsequent Increased Risk of Erectile Dysfunction in Men Aged 64 and Under: A Nationwide Cohort Study in Taiwan. J Rheumatol, 2015. 42: 1898.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26077405

59. Fan, D., et al. Male sexual dysfunction and ankylosing spondylitis: a systematic review and metaanalysis. J Rheumatol, 2015. 42: 252.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25448789

60. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26853046

61. Kim, M., et al. Erectile dysfunction in patients with liver disease related to chronic hepatitis B. Clin Mol Hepatol, 2015. 21: 352.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26770923

62. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27829669

63. Law, G., et al. Correlation in Severity Between Glaucoma and Erectile Dysfunction. J Glaucoma, 2016. 25: 716.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27552506

64. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26863266

65. Murray, K.S., et al. A prospective study of erectile function after transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy. BJU Int, 2015. 116(2)190.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25430505

66. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27568654

67. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22575910

68. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22575909

69. Sanda, M.G., et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. N Engl J Med, 2008. 358: 1250.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18354103

70. 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(4)661.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26198796

71. 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

72. 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(2)241.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25560809

73. 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

74. 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

75. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27784540

76. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28262099

77. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24752607

78. Glickman, L., et al. Changes in continence and erectile function between 2 and 4 years after radical prostatectomy. J Urol, 2009. 181: 731.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19091349

79. Incrocci, L., et al. Pelvic radiotherapy and sexual function in men and women. J Sex Med, 2013. 10 Suppl 1: 53.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23387912

80. Morgia, G., et al. Association between long-term erectile dysfunction and biochemical recurrence after permanent seed I(125) implant brachytherapy for prostate cancer. A longitudinal study of a single-institution. Aging Male, 2016. 19: 15.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26376010

81. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22330103

82. Cordeiro, E.R., et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU) for definitive treatment of prostate cancer. BJU Int, 2012. 110: 1228.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22672199

83. Williams, S.B., et al. Comparative effectiveness of cryotherapy vs brachytherapy for localised prostate cancer. BJU Int, 2012. 110: E92.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22192688

84. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27436074

85. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10356665

86. Althof, S.E., et al. Standard operating procedures for taking a sexual history. J Sex Med, 2013. 10: 26.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22970717

87. 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

88. Rosen, R.C., et al. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. Int J Impot Res, 1999. 11: 319.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10637462

89. Mulhall, J.P., et al. Validation of the erection hardness score. J Sex Med, 2007. 4: 1626.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17888069

90. Whooley, M.A., et al. Case-finding instruments for depression. Two questions are as good as many. J Gen Intern Med, 1997. 12: 439.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9229283

91. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27914560

92. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7879338

93. Ghanem, H.M., et al. SOP: physical examination and laboratory testing for men with erectile dysfunction. J Sex Med, 2013. 10: 108.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23343170

94. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20525905

95. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24050791

96. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21849522

97. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24207135

98. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22524444

99. Laumann, E.O., et al. The epidemiology of erectile dysfunction: results from the National Health and Social Life Survey. Int J Impot Res, 1999. 11 Suppl 1: S60.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10554933

100. 100. Miner, M., et al. Cardiometabolic risk and female sexual health: the Princeton III summary. J Sex Med, 2012. 9: 641.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22372651

101. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21861245

102. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23780949

103. Vlachopoulos, C., et al. Prediction of cardiovascular events with aortic stiffness in patients with erectile dysfunction. Hypertension, 2014. 64: 672.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24980671

104. Omland, T., et al. Relation of Erectile Dysfunction to Subclinical Myocardial Injury. Am J Cardiol, 2016. 118: 1821.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27780552

105. 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(1)100.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25293632

106. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22862865

107. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10913479

108. Kostis, J.B., et al. Sexual dysfunction and cardiac risk (the Second Princeton Consensus Conference). Am J Cardiol, 2005. 96: 313.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16018863

109. Hatzichristou, D.G., et al. Nocturnal penile tumescence and rigidity monitoring in young potent volunteers: reproducibility, evaluation criteria and the effect of sexual intercourse. J Urol, 1998. 159: 1921.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10364657

110. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10364657

111. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22970798

112. Pathak, R.A., et al. Novel Evidence-Based Classification of Cavernous Venous Occlusive Disease. J Urol, 2016. 196: 1223.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27164516

113. Glina, S., et al. SOP: corpus cavernosum assessment (cavernosography/cavernosometry). J Sex Med, 2013. 10: 111.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22971225

114. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27629440

115. Montorsi, F., et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. J Sex Med, 2010. 7: 3572.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422979

116. Hatzichristou, D., et al. Recommendations for the clinical evaluation of men and women with sexual dysfunction. J Sex Med, 2010. 7: 337.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20092443

117. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27045254

118. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15123406

119. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28262100

120. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26947602

121. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422824

122. Schwartz, E.J., et al. Sildenafil preserves intracorporeal smooth muscle after radical retropubic prostatectomy. J Urol, 2004. 171: 771.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14713808

123. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18650827

124. 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(1)27.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26663669

125. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15311032

126. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14501741

127. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15879836

128. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24169081

129. Moncada, I., et al. Effects of tadalafil once daily or on demand versus placebo on time to recovery of erectile function in patients after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. World J Urol, 2015. 33(7)1031.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25155034

130. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25879460

131. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18640769

132. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23219537

133. Corona, G., et al. The safety and efficacy of Avanafil, a new 2nd generation PDE5i: Comprehensive review and meta-analysis. Expert Opin Drug Saf, 2016. 15(2)237.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26646748

134. 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(1)20.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24387078

135. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9302132

136. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17850385

137. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16107868

138. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27225711

139. Hellstrom, W.J., et al. Implants, mechanical devices, and vascular surgery for erectile dysfunction. J Sex Med, 2010. 7: 501.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20092450

140. Tal, R., et al. Penile implant utilization following treatment for prostate cancer: analysis of the SEERMedicare database. J Sex Med, 2011. 8: 1797.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21426495

141. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26944466

142. Kim, J.H., et al. Mesenchymal stem cell-based gene therapy for erectile dysfunction. Int J Impot Res, 2016. 28: 81.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26888355

143. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22419720

144. Lee, J.C., et al. Do men with mild erectile dysfunction have the same risk factors as the general erectile dysfunction clinical trial population? BJU Int, 2011. 107: 956.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20950304

145. Wang, C., et al. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. J Androl, 2009. 30: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18772485

146. Wang, C., et al. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. Eur Urol, 2009. 55: 121.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18762364

147. Khera, M., et al. A new era of testosterone and prostate cancer: from physiology to clinical implications. Eur Urol, 2014. 65: 115.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24011426

148. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25139126

149. Baillargeon, J., et al. Risk of Myocardial Infarction in Older Men Receiving Testosterone Therapy. Ann Pharmacother, 2014. 48: 1138.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24989174

150. Basaria, S., et al. Adverse events associated with testosterone administration. N Engl J Med, 2010. 363: 109.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20592293

151. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16339333

152. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20525906

153. Haddad, R.M., et al. Testosterone and cardiovascular risk in men: a systematic review and metaanalysis of randomized placebo-controlled trials. Mayo Clin Proc, 2007. 82: 29.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17285783

154. Vigen, R., et al. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. JAMA, 2013. 310: 1829.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24193080

155. Sohn, M., et al. Standard operating procedures for vascular surgery in erectile dysfunction: revascularization and venous procedures. J Sex Med, 2013. 10: 172.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23171072

156. Trost, L.W., et al. External Mechanical Devices and Vascular Surgery for Erectile Dysfunction. J Sex Med, 2016. 13: 1579.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27770853

157. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26806083

158. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26311340

159. Rosen, R.C. Psychogenic erectile dysfunction. Classification and management. Urol Clin North Am, 2001. 28: 269.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11402580

160. Lue, T.F. Erectile dysfunction. N Engl J Med, 2000. 342: 1802.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10853004

161. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23395275

162. Goldstein, I., et al. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. Sildenafil Study Group. N Engl J Med, 1998. 338: 1397.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9580646

163. Moncada, I., et al. Efficacy of sildenafil citrate at 12 hours after dosing: re-exploring the therapeutic window. Eur Urol, 2004. 46: 357.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15306108

164. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19900167

165. Tsertsvadze, A., et al. Oral sildenafil citrate (viagra) for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of harms. Urology, 2009. 74: 831.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19592078

166. Goldstein, I., et al. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. 1998. J Urol, 2002. 167: 1197.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11905901

167. Goldstein, I., et al. Efficacy and Safety of Sildenafil by Age in Men With Erectile Dysfunction. J Sex Med, 2016. 13: 852.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27114196

168. Curran, M., et al. Tadalafil. Drugs, 2003. 63: 2203.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14498756

169. Ventimiglia, E., et al. The safety of phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction. Expert Opin Drug Saf, 2016. 15: 141.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26752541

170. 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

171. Keating, G.M., et al. Vardenafil: a review of its use in erectile dysfunction. Drugs, 2003. 63: 2673.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14636086

172. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26806655

173. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26765325

174. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28129714

175. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21548725

176. Sanford, M. Vardenafil orodispersible tablet. Drugs, 2012. 72: 87.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21548725

177. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21883954

178. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20456213

179. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20233275

180. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22759639

181. Kyle, J.A., et al. Avanafil for erectile dysfunction. Ann Pharmacother, 2013. 47: 1312.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24259695

182. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22248153

183. 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.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25591992

184. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24701971

185. 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(3)720.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25615445

186. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15582254

187. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16904479

188. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17287493

189. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17888043

190. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16681467

191. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24119319

192. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16681467

193. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27114197

194. Alberti, L., et al. Erectile dysfunction in heart failure patients: a critical reappraisal. Andrology, 2013. 1: 177.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23339018

195. Giannetta, E., et al. Is chronic inhibition of phosphodiesterase type 5 cardioprotective and safe? A meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Med, 2014. 12: 185.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25330139

196. Jackson, G. Hemodynamic and exercise effects of phosphodiesterase 5 inhibitors. Am J Cardiol, 2005. 96: 32m.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16387564

197. Swearingen, D., et al. Hemodynamic effect of avanafil and glyceryl trinitrate coadministration. Drugs Context, 2013. 2013: 212248.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24432037

198. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15607620

199. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15540759

200. McCullough, A.R., et al. Achieving treatment optimization with sildenafil citrate (Viagra) in patients with erectile dysfunction. Urology, 2002. 60: 28.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12414331

201. Forgue, S.T., et al. Tadalafil pharmacokinetics in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol, 2006. 61: 280.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16487221

202. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11879254

203. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422974

204. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422971

205. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12946731

206. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12638394

207. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16527391

208. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16564127

209. Hatzimouratidis, K., et al. Treatment strategy for "non-responders" to tadalafil and vardenafil: a reallife study. Eur Urol, 2006. 50: 126.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16564127

210. Park, N.C., et al. Treatment Strategy for Non-Responders to PDE5 Inhibitors. World J Mens Health, 2013. 31: 31.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23658863

211. Porst, H., et al. SOP conservative (medical and mechanical) treatment of erectile dysfunction. J Sex Med, 2013. 10: 130.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23343170

212. Marchal Escalona, C., et al. PDE5A Polymorphisms Influence on Sildenafil Treatment Success. J Sex Med, 2016. 13: 1104.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27235284

213. Yuan, J.Q., et al. A meta-regression evaluating the effectiveness and prognostic factors of oral phosphodiesterase type 5 inhibitors for the treatment of erectile dysfunction. Asian J Androl, 2016. 18: 60.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25966626

214. Corona, G., et al. First-generation phosphodiesterase type 5 inhibitors dropout: a comprehensive review and meta-analysis. Andrology, 2016. 4: 1002.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27636710

215. Greco, E.A., et al. Combining testosterone and PDE5 inhibitors in erectile dysfunction: basic rationale and clinical evidences. Eur Urol, 2006. 50: 940.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16979814

216. Spitzer, M., et al. The effect of testosterone on mood and well-being in men with erectile dysfunction in a randomized, placebo-controlled trial. Andrology, 2013. 1: 475.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23494931

217. Spitzer, M., et al. Effect of testosterone replacement on response to sildenafil citrate in men with erectile dysfunction: a parallel, randomized trial. Ann Intern Med, 2012. 157: 681.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23165659

218. Mulhall, J., et al. Impact of Baseline Total Testosterone Level on Successful Treatment of Sexual Dysfunction in Men Taking Once-Daily Tadalafil 5 mg for Lower Urinary Tract Symptoms and Benign Prostatic Hyperplasia: An Integrated Analysis of Three Randomized Controlled Trials. J Sex Med, 2016. 13: 843.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27017071

219. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17552960

220. 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, 2014.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24387078

221. Park, M.G., et al. The efficacy of combination treatment with injectable testosterone undecanoate and daily tadalafil for erectile dysfunction with testosterone deficiency syndrome. J Sex Med, 2015. 12: 966
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25648342

222. 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

223. Yuan, J., et al. Vacuum therapy in erectile dysfunction--science and clinical evidence. Int J Impot Res, 2010. 22: 211.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20410903

224. 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

225. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27690728

226. Anaissie, J., et al. Clinical use of alprostadil topical cream in patients with erectile dysfunction: a review. Res Rep Urol, 2016. 8: 123.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27536559

227. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19138370

228. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16904458

229. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8970933

230. Costa, P., et al. Intraurethral alprostadil for erectile dysfunction: a review of the literature. Drugs, 2012. 72: 2243.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23170913

231. Mulhall, J.P., et al. Analysis of the consistency of intraurethral prostaglandin E(1) (MUSE) during at-home use. Urology, 2001. 58: 262.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11489714

232. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10654905

233. 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. BJU Int, 2015. 5: 46.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25828173

234. Gruenwald, I., et al. Shockwave treatment of erectile dysfunction. Ther Adv Urol, 2013. 5: 95.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23554844

235. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22008059

236. Olsen, A.B., et al. Can low-intensity extracorporeal shockwave therapy improve erectile dysfunction? A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Scand J Urol, 2015. 49: 329.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25470423

237. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20451317

238. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26694904

239. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26501992

240. Clavijo, R.I., et al. Effects of Low-Intensity Extracorporeal Shockwave Therapy on Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Sex Med, 2017. 14: 27.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27986492

241. Lu, Z., et al. Low-intensity Extracorporeal Shock Wave Treatment Improves Erectile Function: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol, 2016.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27321373

242. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27444215

243. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27938990

244. Coombs, P.G., et al. A review of outcomes of an intracavernosal injection therapy programme. BJU Int, 2012. 110: 1787.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22564343

245. Eardley, I., et al. Pharmacotherapy for erectile dysfunction. J Sex Med, 2010. 7: 524.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20092451

246. Lakin, M.M., et al. Intracavernous injection therapy: analysis of results and complications. J Urol, 1990. 143: 1138.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2342174

247. Moriel, E.Z., et al. Sodium bicarbonate alleviates penile pain induced by intracavernous injections for erectile dysfunction. J Urol, 1993. 149: 1299.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8386779

248. Gupta, R., et al. Predictors of success and risk factors for attrition in the use of intracavernous injection. J Urol, 1997. 157: 1681.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9112505

249. Sundaram, C.P., et al. Long-term follow-up of patients receiving injection therapy for erectile dysfunction. Urology, 1997. 49: 932.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9187703

250. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10647656

251. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9400450

252. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9334594

253. Bechara, A., et al. Comparative study of papaverine plus phentolamine versus prostaglandin E1 in erectile dysfunction. J Urol, 1997. 157: 2132.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9146599

254. 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].

255. 255. Dinsmore, W.W., et al. Vasoactive intestinal polypeptide/phentolamine for intracavernosal injection in erectile dysfunction. BJU Int, 2008. 102: 933.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18485029

256. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10569554

257. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26657316

258. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21492405

259. Montague, D.K. Penile prosthesis implantation in the era of medical treatment for erectile dysfunction. Urol Clin North Am, 2011. 38: 217.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11402587

260. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27557609

261. Mulcahy, J.J., et al. The penile implant for erectile dysfunction. J Sex Med, 2004. 1: 98.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422990

262. Montague, D.K., et al. Penile prosthesis implantation. Urol Clin North Am, 2001. 28: 355.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11402587

263. Bettocchi, C., et al. Patient and partner satisfaction after AMS inflatable penile prosthesis implant. J Sex Med, 2010. 7: 304.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19758282

264. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22457032

265. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23791218

266. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22568579

267. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20384938

268. Lux, M., et al. Outcomes and satisfaction rates for the redesigned 2-piece penile prosthesis. J Urol, 2007. 177: 262.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17162061

269. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18410306

270. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26806085

271. Lee, D., et al. Simultaneous penile prosthesis and male sling/artificial urinary sphincter. Asian J Androl, 2013. 15: 10.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23202702

272. Lee, D., et al. Combination surgery for erectile dysfunction and male incontinence. Curr Urol Rep, 2011. 12: 461.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21956147

273. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23831315

274. 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(5)197.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26268774

275. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10893589

276. Wilson, S.K., et al. Comparison of mechanical reliability of original and enhanced Mentor Alpha I penile prosthesis. J Urol, 1999. 162: 715.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10458350

277. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22999690

278. Mulcahy, J.J. Long-term experience with salvage of infected penile implants. J Urol, 2000. 163: 481.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10647660

279. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23668707

280. Carson, C.C., 3rd, et al. Long-term infection outcomes after original antibiotic impregnated inflatable penile prosthesis implants: up to 7.7 years of followup. J Urol, 2011. 185: 614.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21168870

281. Darouiche, R.O., et al. North American consensus document on infection of penile prostheses. Urology, 2013. 82: 937.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23958508

282. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22759917

283. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24628707

284. Christodoulidou, M., et al. Infection of Penile Prostheses in Patients with Diabetes Mellitus. Surg Infect (Larchmt), 2016. 17: 2.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26426099

285. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22082149

286. Levine, L.A., et al. Standard operating procedures for Peyronie's disease. J Sex Med, 2013. 10: 230.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23211057

287. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26343986

288. Pineda, M., et al. Penile Prosthesis Infections-A Review of Risk Factors, Prevention, and Treatment. Sex Med Rev, 2016. 4: 389.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27872031

289. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27162191

290. Levine, L.A., et al. Penile Prosthesis Surgery: Current Recommendations From the International Consultation on Sexual Medicine. J Sex Med, 2016. 13: 489.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27045255

291. Akakpo, W., et al. Critical Analysis of Satisfaction Assessment After Penile Prosthesis Surgery. Sex Med Rev, 2017. 5: 244.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28143706

292. Waldinger, M.D. The neurobiological approach to premature ejaculation. J Urol, 2002. 168: 2359.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12441918

293. Laumann, E.O., et al. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. JAMA, 1999. 281: 537.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10022110

294. Porst, H., et al. The Premature Ejaculation Prevalence and Attitudes (PEPA) survey: prevalence, comorbidities, and professional help-seeking. Eur Urol, 2007. 51: 816.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16934919

295. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18331260

296. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21054799

297. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24848686

298. McMahon, C.G., et al. Disorders of orgasm and ejaculation in men. J Sex Med, 2004. 1: 58.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422984

299. Corona, G., et al. Interplay Between Premature Ejaculation and Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Sex Med, 2015. 12(12)2291.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26552599

300. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15215881

301. Carson, C., et al. Premature ejaculation: definition and prevalence. Int J Impot Res, 2006. 18 Suppl 1: S5.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16953247

302. Richardson, D., et al. Premature ejaculation--does country of origin tell us anything about etiology? J Sex Med, 2005. 2: 508.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422845

303. Waldinger, M.D., et al. Familial occurrence of primary premature ejaculation. Psychiatr Genet, 1998. 8: 37.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9564687

304. Lee, J.H., et al. Relationship between premature ejaculation and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. J Sex Med, 2015. 12(3)697.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25475760

305. Screponi, E., et al. Prevalence of chronic prostatitis in men with premature ejaculation. Urology, 2001. 58: 198.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11489699

306. Shamloul, R., et al. Chronic prostatitis in premature ejaculation: a cohort study in 153 men. J Sex Med, 2006. 3: 150.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16409229

307. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16204360

308. Majzoub, A., et al. Premature ejaculation in type II diabetes mellitus patients: Association with glycemic control. Transl Androl Urol, 2016. 5: 248.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27141454

309. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28179637

310. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27590186

311. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10396490

312. Xia, Y., et al. Relationship between premature ejaculation and depression: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore), 2016. 95:e4620.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27583879

313. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17367444

314. Palmieri, A., et al. Ejaculatory abstinence influences intravaginal ejaculatory latency time: results from a prospective randomized trial. Urol Int, 2012. 88: 459.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22456105

315. Rowland, D., et al. Self-reported premature ejaculation and aspects of sexual functioning and satisfaction. J Sex Med, 2004. 1: 225.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16429622

316. Rowland, D.L., et al. The psychological burden of premature ejaculation. J Urol, 2007. 177: 1065.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16429622

317. Symonds, T., et al. How does premature ejaculation impact a man s life? J Sex Marital Ther, 2003. 29: 361.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14504007

318. Riley, A., et al. Treatment of premature ejaculation. Int J Clin Pract, 2006. 60: 694.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16805755

319. Byers, E.S., et al. Premature or rapid ejaculation: heterosexual couples' perceptions of men's ejaculatory behavior. Arch Sex Behav, 2003. 32: 261.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12807298

320. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14551576

321. Sotomayor, M. The burden of premature ejaculation: the patient's perspective. J Sex Med, 2005. 2 Suppl 2: 110.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422797

322. American Psychiatric Association., Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th edn. Text Revision. [Access date February 2014] Revision. 2000, American Psychiatric Publishing Inc: Washington, DC.
http://dsm.psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425596

323. DSM, V., American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. 2013, Arlington, VA [access date: 1 June 2013].
http://www.dsm5.org/psychiatrists/practice/dsm

324. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24848805

325. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24848805

326. Waldinger, M.D. Premature ejaculation: state of the art. Urol Clin North Am, 2007. 34: 591.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17352514

327. Shabsigh, R. Diagnosing premature ejaculation: a review. J Sex Med, 2006. 3 Suppl 4: 318.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16939476

328. Sharlip, I. Diagnosis and treatment of premature ejaculation: the physician's perspective. J Sex Med, 2005. 2 Suppl 2: 103.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422796

329. Rowland, D.L., et al. Premature ejaculation: psychophysiological considerations in theory, research, and treatment. Annu Rev Sex Res, 1997. 8: 224.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10051895

330. Althof, S.E. Prevalence, characteristics and implications of premature ejaculation/rapid ejaculation. J Urol, 2006. 175: 842.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469562

331. Althof, S.E., et al. Patient reported outcomes used in the assessment of premature ejaculation. Urol Clin North Am, 2007. 34: 581.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17983898

332. Giuliano, F., et al. Premature ejaculation: results from a five-country European observational study. Eur Urol, 2008. 53: 1048.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17950985

333. Patrick, D.L., et al. Premature ejaculation: an observational study of men and their partners. J Sex Med, 2005. 2: 358.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422867

334. Patrick, D.L., et al. Interrelationships among measures of premature ejaculation: the central role of perceived control. J Sex Med, 2007. 4: 780.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17419817

335. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21050394

336. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296411

337. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25623693

338. Kempeneers, P., et al. Functional and psychological characteristics of belgian men with premature ejaculation and their partners. Arch Sex Behav, 2013. 42: 51.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22695640

339. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17568761

340. Symonds, T., et al. Development and validation of a premature ejaculation diagnostic tool. Eur Urol, 2007. 52: 565.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16681472

341. Arafa, M., et al. Development and evaluation of the Arabic Index of Premature Ejaculation (AIPE). J Sex Med, 2007. 4: 1750.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17970977

342. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22023395

343. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17445975

344. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16681472

345. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17482908

346. Semans, J.H. Premature ejaculation: a new approach. South Med J, 1956. 49: 353.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13311629

347. Masters, H.M., et al., Human Sexual Inadequacy. 1970. [No abstract available].

348. 348. de Carufel, F., et al. Effects of a new functional-sexological treatment for premature ejaculation. J Sex Marital Ther, 2006. 32: 97.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16418103

349. Grenier, G., et al. Rapid ejaculation: a review of conceptual, etiological, and treatment issues. Arch Sex Behav, 1995. 24: 447.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7661658

350. Metz, M.E., et al. Premature ejaculation: a psychophysiological review. J Sex Marital Ther, 1997. 23: 3.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9094032

351. Cooper, K., et al. Behavioral Therapies for Management of Premature Ejaculation: A Systematic Review. Sex Med, 2015. 3(3)174.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26468381

352. Abdel-Hamid, I.A., et al. Assessment of as needed use of pharmacotherapy and the pause-squeeze technique in premature ejaculation. Int J Impot Res, 2001. 13: 41.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11313839

353. De Amicis, L.A., et al. Clinical follow-up of couples treated for sexual dysfunction. Arch Sex Behav, 1985. 14: 467.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4084048

354. Hawton, K., et al. Long-term outcome of sex therapy. Behav Res Ther, 1986. 24: 665.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3800838

355. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26077706

356. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16490806

357. McMahon, C.G. Dapoxetine: a new option in the medical management of premature ejaculation. Ther Adv Urol, 2012. 4: 233.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23024705

358. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21771283

359. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20412423

360. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26944775

361. 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, 2015. 85: 856.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25817107

362. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21059176

363. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26805941

364. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23845016

365. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23993257

366. Giuliano, F. 5-Hydroxytryptamine in premature ejaculation: opportunities for therapeutic intervention. Trends Neurosci, 2007. 30: 79.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17169440

367. Borgdorff, A.J., et al. Ejaculation elicited by microstimulation of lumbar spinothalamic neurons. Eur Urol, 2008. 54: 449.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18394782

368. Truitt, W.A., et al. Identification of a potential ejaculation generator in the spinal cord. Science, 2002. 297: 1566.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12202834

369. Olivier, B., et al. Serotonin, serotonergic receptors, selective serotonin reuptake inhibitors and sexual behaviour. Int Clin Psychopharmacol, 1998. 13 Suppl 6: S9.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9728669

370. Waldinger, M.D. Premature ejaculation: definition and drug treatment. Drugs, 2007. 67: 547.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8067497

371. Waldinger, M.D., et al. Paroxetine treatment of premature ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Am J Psychiatry, 1994. 151: 1377.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14961051

372. Castiglione, F., et al. Current Pharmacological Management of Premature Ejaculation: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol, 2016. 69: 904.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26749092

373. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14961051

374. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9690692

375. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11763001

376. Waldinger, M.D., et al. On-demand treatment of premature ejaculation with clomipramine and paroxetine: a randomized, double-blind fixed-dose study with stopwatch assessment. Eur Urol, 2004. 46: 510.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15363569

377. Kim, S.W., et al. Short-term analysis of the effects of as needed use of sertraline at 5 PM for the treatment of premature ejaculation. Urology, 1999. 54: 544.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10475369

378. McMahon, C.G., et al. Treatment of premature ejaculation with paroxetine hydrochloride as needed: 2 single-blind placebo controlled crossover studies. J Urol, 1999. 161: 1826.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10332446

379. Morales, A., et al. A review of the current status of topical treatments for premature ejaculation. BJU Int, 2007. 100: 493.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17608824

380. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1875517

381. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10840108

382. Martyn- St. James, M., et al. Topical anaesthetics for premature ejaculation: A systematic review and meta-analysis. Sex Health, 2016. 13: 114.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26599522

383. Atikeler, M.K., et al. Optimum usage of prilocaine-lidocaine cream in premature ejaculation. Andrologia, 2002. 34: 356.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12472618

384. Mark, K.P., et al. Event-level impact of Promescent on quality of sexual experience in men with subjective premature ejaculation. Int J Impot Res, 2016. 28: 216.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27557610

385. Wyllie, M.G., et al. The role of local anaesthetics in premature ejaculation. BJU Int, 2012. 110: E943.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22758648

386. Frink, M.C., et al. Influence of tramadol on neurotransmitter systems of the rat brain. Arzneimittelforschung, 1996. 46: 1029.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8955860

387. 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

388. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21889833

389. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25835132

390. Kirby, E.W., et al. Tramadol for the management of premature ejaculation: A timely systematic review. Int J Impot Res, 2015. 27: 121.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25971856

391. Martyn-St James, M., et al. Tramadol for premature ejaculation: a systematic review and metaanalysis. [Review]. BMC Urol, 2015. 15: 6.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25636495

392. McMahon, C.G., et al. Efficacy of sildenafil citrate (Viagra) in men with premature ejaculation. J Sex Med, 2005. 2: 368.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422868

393. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12441946

394. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16078671

395. Chen, J., et al. Efficacy of sildenafil as adjuvant therapy to selective serotonin reuptake inhibitor in alleviating premature ejaculation. Urology, 2003. 61: 197.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12559295

396. 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, 2017.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28497478

397. Polat, E.C., et al. Combination therapy with selective serotonin reuptake inhibitors and phosphodiesterase-5 inhibitors in the treatment of premature ejaculation. Andrologia, 2015. 47: 487.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24811578

398. Tang, W., et al. [Clinical efficacy of Viagra with behavior therapy against premature ejaculation]. Zhonghua Nan Ke Xue, 2004. 10: 366.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15190831

399. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16879663

400. Wang, W.F., et al. Phosphodiesterase 5 inhibitors in the treatment of premature ejaculation. Int J Androl, 2006. 29: 503.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16573707

401. 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

402. Moudi, E., et al. Comparison Between Tadalafil Plus Paroxetine and Paroxetine Alone in the Treatment of Premature Ejaculation. Nephrourol Mon, 2016. 8: e32286.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26981497

403. 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

404. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26791333

405. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27729995

406. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27151339

407. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27049323

408. Lue, T.F., et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. J Sex Med, 2004. 1: 6.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422979

409. Yachia, D., et al. The incidence of congenital penile curvature. J Urol, 1993. 150: 1478.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8411431

410. Montag, S., et al. Abnormalities of penile curvature: chordee and penile torsion. ScientificWorldJournal, 2011. 11: 1470.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21805016

411. Baskin, L.S., et al. Penile curvature. Urology, 1996. 48: 347.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8804484

412. Menon, V., et al. Do adult men with untreated ventral penile curvature have adverse outcomes? J Pediatr Urol, 2016. 12: 31.e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26776946

413. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18624969

414. 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

415. Bar Yosef, Y., et al. Midline dorsal plication technique for penile curvature repair. J Urol, 2004. 172: 1368.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15371846

416. Ebbehoj, J., et al. Congenital penile angulation. Br J Urol, 1987. 60: 264.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3676675

417. Hayashi, Y., et al. Modified technique of dorsal plication for penile curvature with or without hypospadias. Urology, 2002. 59: 584.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11927319

418. Arafa, M., et al. The prevalence of Peyronie's disease in diabetic patients with erectile dysfunction. Int J Impot Res, 2007. 19: 213.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16915304

419. Kumar, B., et al. A clinico-aetiological and ultrasonographic study of Peyronie's disease. Sex Health, 2006. 3: 113.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16800397

420. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11752860

421. Lindsay, M.B., et al. The incidence of Peyronie's disease in Rochester, Minnesota, 1950 through 1984. J Urol, 1991. 146: 1007.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1895413

422. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126819

423. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11890516

424. Schwarzer, U., et al. The prevalence of Peyronie's disease: results of a large survey. BJU Int, 2001. 88: 727.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11890244

425. Sommer, F., et al. Epidemiology of Peyronie's disease. Int J Impot Res, 2002. 14: 379.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12454689

426. Stuntz, M., et al. The Prevalence of Peyronie's Disease in the United States: A Population-Based Study. PLoS One, 2016. 11: e0150157.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26907743

427. Devine, C.J., Jr., et al. Proposal: trauma as the cause of the Peyronie's lesion. J Urol, 1997. 157: 285.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26907743

428. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16474811

429. Jarow, J.P., et al. Penile trauma: an etiologic factor in Peyronie's disease and erectile dysfunction. J Urol, 1997. 158: 1388.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9302127

430. Kadioglu, A., et al. A retrospective review of 307 men with Peyronie's disea se. J Urol, 2002. 168: 1075.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12187226

431. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19912489

432. Bjekic, M.D., et al. Risk factors for Peyronie's disease: a case-control study. BJU Int, 2006. 97: 570.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469028

433. Carrieri, M.P., et al. A case-control study on risk factors for Peyronie's disease. J Clin Epidemiol, 1998. 51: 511.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9636000

434. Deveci, S., et al. Defining the clinical characteristics of Peyronie's disease in young men. J Sex Med, 2007. 4: 485.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17081219

435. Ralph, D., et al. The management of Peyronie's disease: evidence-based 2010 guidelines. J Sex Med, 2010. 7: 2359.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20497306

436. Gelbard, M.K., et al. The natural history of Peyronie's disease. J Urol, 1990. 144: 1376.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2231932

437. Mulhall, J.P., et al. An analysis of the natural history of Peyronie's disease. J Urol, 2006. 175: 2115.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16697815

438. Pryor, J.P., et al. Clinical presentations of Peyronie's disease. Int J Impot Res, 2002. 14: 414.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12454695

439. Nelson, C.J., et al. The chronology of depression and distress in men with Peyronie's disease. J Sex Med, 2008. 5: 1985.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18554257

440. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23376705

441. Hellstrom, W.J., et al. Self-report and Clinical Response to Peyronie's Disease Treatment: Peyronie's Disease Questionnaire Results From 2 Large Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase 3 Studies. Urology, 2015. 86: 291.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26199168

442. Bekos, A., et al. The natural history of Peyronie's disease: an ultrasonography-based study. Eur Urol, 2008. 53: 644.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17673362

443. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16406919

444. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14551586

445. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11424963

446. Porst, H., et al. Standards for clinical trials in male sexual dysfunctions. J Sex Med, 2010. 7: 414.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20092447

447. Hellstrom, W.J., et al. Peyronie's disease: etiology, medical, and surgical therapy. J Androl, 2000. 21: 347.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10819440

448. Muller, A., et al. Peyronie's disease intervention trials: methodological challenges and issues. J Sex Med, 2009. 6: 848.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19138374

449. Shindel, A.W., et al. Urologist practice patterns in the management of Peyronie's disease: a nationwide survey. J Sex Med, 2008. 5: 954.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18042214

450. Pryor, J., et al. Controlled clinical trial of Vitamin E in Peyronie's disease. Prog Reprod Biol, 1983. 9.
http://www.jsm.jsexmed.org/article/S1743-6095(15)30053-9/fulltext

451. Abner, E.L., et al. Vitamin E and all-cause mortality: a meta-analysis. Curr Aging Sci, 2011. 4: 158.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21235492

452. Griffiths, M.R., et al. A comparison of morphoea and lichen sclerosus et atrophicus in vitro: the effects of para-aminobenzoate on skin fibroblasts. Acta Derm Venereol, 1992. 72: 15.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1350132

453. Zarafonetis, C.J., et al. Treatment of Peyronie's disease with potassium para-aminobenzoate (potaba). J Urol, 1959. 81: 770.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13655401

454. Shah, P., et al. A multicentre double-blind controlled clinical trial of potassium para-amino-benzoate (POTABA1) in Peyronie's disease. Progr Reprod Biol Med, 1983. 9. [No abstract available].

455. 455. Weidner, W., et al. Potassium paraaminobenzoate (POTABA) in the treatment of Peyronie's disease: a prospective, placebo-controlled, randomized study. Eur Urol, 2005. 47: 530.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/

456. [No abstract available]. 456. Gur, S., et al. Current status and new developments in Peyronie's disease: medical, minimally invasive and surgical treatment options. Expert Opin Pharmacother, 2011. 12: 931.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21405946

457. Ralph, D.J., et al. The treatment of Peyronie's disease with tamoxifen. Br J Urol, 1992. 70: 648.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1486392

458. Teloken, C., et al. Tamoxifen versus placebo in the treatment of Peyronie's disease. J Urol, 1999. 162: 2003.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10569556

459. Kadioglu, A., et al. Treatment of Peyronie's disease with oral colchicine: long-term results and predictive parameters of successful outcome. Int J Impot Res, 2000. 12: 169.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11045911

460. Akkus, E., et al. Is colchicine effective in Peyronie's disease? A pilot study. Urology, 1994. 44: 291.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8048212

461. Akman, T., et al. The most commonly altered type of Peyronie's disease deformity under oral colchicine treatment is lateral curvature that mostly shifts to the dorsal side. Andrologia, 2011. 43: 28.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21219379

462. Prieto Castro, R.M., et al. Combined treatment with vitamin E and colchicine in the early stages of Peyronie's disease. BJU Int, 2003. 91: 522.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12656907

463. Biagiotti, G., et al. Acetyl-L-carnitine vs tamoxifen in the oral therapy of Peyronie's disease: a preliminary report. BJU Int, 2001. 88: 63.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11446848

464. Cavallini, G., et al. Oral propionyl-l-carnitine and intraplaque verapamil in the therapy of advanced and resistant Peyronie's disease. BJU Int, 2002. 89: 895.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12010235

465. Shindel, A.W., et al. Pentoxifylline attenuates transforming growth factor-beta1-stimulated collagen deposition and elastogenesis in human tunica albuginea-derived fibroblasts part 1: impact on extracellular matrix. J Sex Med, 2010. 7: 2077.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12010235

466. Brant, W.O., et al. Treatment of Peyronie's disease with oral pentoxifylline. Nat Clin Pract Urol, 2006. 3: 111.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16470210

467. Smith, J.F., et al. Pentoxifylline treatment and penile calcifications in men with Peyronie's disease. Asian J Androl, 2011. 13: 322.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21102473

468. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469038

469. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21324095

470. Tranchant, C., et al. [Mechanism of action of glucocorticoids: role of lipocortins]. Rev Neurol (Paris), 1989. 145: 813.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2533385

471. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6016195

472. Winter, C.C., et al. Peyronie's disease: results with dermo-jet injection of dexamethasone. J Urol, 1975. 114: 898.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1195471

473. Cipollone, G., et al. [Betamethasone versus placebo in Peyronie's disease]. Arch Ital Urol Androl, 1998. 70: 165.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9823662

474. Mulhall, J.P., et al. Peyronie's disease cell culture models: phenotypic, genotypic and functional analyses. Int J Impot Res, 2002. 14: 397.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12454692

475. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8643600

476. Anderson, M.S., et al. Inhibition of Peyronie's plaque fibroblast proliferation by biologic agents. Int J Impot Res, 2000. 12 Suppl 3: S25.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11002396

477. Bennett, N.E., et al. Intralesional verapamil prevents the progression of Peyronie's disease. Urology, 2007. 69: 1181.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17572211

478. Cavallini, G., et al. Open preliminary randomized prospective clinical trial of efficacy and safety of three different verapamil dilutions for intraplaque therapy of Peyronie's disease. Urology, 2007. 69: 950.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17482941

479. Levine, L.A., et al. Experience with intraplaque injection of verapamil for Peyronie's disease. J Urol, 2002. 168: 621.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12131321

480. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9586617

481. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19199072

482. Moskovic, D.J., et al. Defining predictors of response to intralesional verapamil injection therapy for Peyronie's disease. BJU Int, 2011. 108: 1485. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21733073

483. Ehrlich, H.P. Scar contracture: cellular and connective tissue aspects in Peyronie's disease. J Urol, 1997. 157: 316. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8976288

484. Gelbard, M.K., et al. Collagenase versus placebo in the treatment of Peyronie's disease: a doubleblind study. J Urol, 1993. 149: 56. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8976288

485. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18173766

486. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25711400

487. EMA, et al. Assessement Report - Xiapex (Collagenase Clostridium Histolyticum). 2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/

488. human/002048/WC500187327.pdf 488. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25818264

489. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1651559

490. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16753449

491. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422829

492. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26984291

493. Gennaro, R., et al. Intralesional hyaluronic acid: an innovative treatment for Peyronie's disease. Int Urol Nephrol, 2015. 47: 1595. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25267044

494. Martin, D.J., et al. Transdermal application of verapamil gel to the penile shaft fails to infiltrate the tunica albuginea. J Urol, 2002. 168: 2483. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12441945

495. Di Stasi, S.M., et al. Transdermal electromotive administration of verapamil and dexamethasone for Peyronie's disease. BJU Int, 2003. 91: 825. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12780842

496. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296390

497. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26700214

498. Husain, J., et al. Extracorporeal shock wave therapy in the management of Peyronie's disease: initial experience. BJU Int, 2000. 86: 466. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10971273

499. Hauck, E.W., et al. Questionable efficacy of extracorporeal shock wave therapy for Peyronie's disease: results of a prospective approach. J Urol, 2004. 171: 296. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14665898

500. Srirangam, S.J., et al. Long-term results of extracorporeal shockwave therapy for Peyronie's disease. J Endourol, 2006. 20: 880. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17144855

501. Strebel, R.T., et al. Extracorporeal shockwave therapy for Peyronie's disease does not correct penile deformity. Int J Impot Res, 2004. 16: 448. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14973523

502. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19473751

503. Bailey, A.J., et al. The continuous elongation technique for severe Dupuytren's disease. A biochemical mechanism. J Hand Surg Br, 1994. 19: 522. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19473751

504. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24261900

505. Kendirci, M., et al. Critical analysis of surgery for Peyronie's disease. Curr Opin Urol, 2004. 14: 381. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15626883

506. Langston, J.P., et al. Peyronie disease: plication or grafting. Urol Clin North Am, 2011. 38: 207. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21621087

507. Garaffa, G., et al. Circumcision is not mandatory in penile surgery. BJU Int, 2010. 105: 222. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19594732

508. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422916

509. Smith, J.F., et al. Peyronie's disease: a critical appraisal of current diagnosis and treatment. Int J Impot Res, 2008. 20: 445. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18650828

510. Nesbit, R.M. Congenital curvature of the phallus: report of three cases with description of corrective operation. J Urol, 1965. 93: 230. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14260875

511. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/501814

512. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9647952

513. Ralph, D.J., et al. The Nesbit operation for Peyronie's disease: 16-year experience. J Urol, 1995. 154: 1362. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7658538

514. Savoca, G., et al. Long-term results with Nesbit's procedure as treatment of Peyronie's disease. Int J Impot Res, 2000. 12: 289.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11424968

515. 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

516. Ebbehoj, J., et al. New operation for "krummerik" (penile curvature). Urology, 1985. 26: 76.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3892851

517. Essed, E., et al. New surgical treatment for Peyronie disease. Urology, 1985. 25: 582.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4012950

518. Lemberger, R.J., et al. Nesbit's operation for Peyronie's disease. Br J Urol, 1984. 56: 721.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6534497

519. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9224323

520. Sassine, A.M., et al. Modified corporoplasty for penile curvature: 10 years' experience. Urology, 1994. 44: 419.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8073558

521. Yachia, D. Modified corporoplasty for the treatment of penile curvature. J Urol, 1990. 143: 80.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2294269

522. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11956440

523. Dalkin, B.L., et al. Venogenic impotence following dermal graft repair for Peyronie's disease. J Urol, 1991. 146: 849.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1843616

524. Devine, C.J., Jr., et al. Surgical treatment of Peyronie's disease with a dermal graff. J Urol, 1974. 111: 44.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4273261

525. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15215882

526. Burnett, A.L. Fascia lata in penile reconstructive surgery: a reappraisal of the fascia lata graft. Plast Reconstr Surg, 1997. 99: 1061.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9091903

527. Cormio, L., et al. Surgical treatment of Peyronie's disease by plaque incision and grafting with buccal mucosa. Eur Urol, 2009. 55: 1469.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19084325

528. Das, S. Peyronie's disease: excision and autografting with tunica vaginalis. J Urol, 1980. 124: 818.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7441830

529. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15541152

530. El-Sakka, A.I., et al. Venous patch graft for Peyronie's disease. Part II: outcome analysis. J Urol, 1998. 160: 2050.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9817321

531. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8479026

532. Fallon, B. Cadaveric dura mater graft for correction of penile curvature in Peyronie disease. Urology, 1990. 35: 127.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2305535

533. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2005698

534. Hatzichristou, D.G., et al. Corporoplasty using tunica albuginea free grafts for penile curvature: surgical technique and long-term results. J Urol, 2002. 167: 1367.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11832734

535. Kadioglu, A., et al. Surgical treatment of Peyronie's disease with incision and venous patch technique. Int J Impot Res, 1999. 11: 75.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10356666

536. Knoll, L.D. Use of porcine small intestinal submucosal graft in the surgical management of Peyronie's disease. Urology, 2001. 57: 753.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11306396

537. Leungwattanakij, S., et al. Comparison of cadaveric pericardial, dermal, vein, and synthetic grafts for tunica albuginea substitution using a rat model. BJU Int, 2003. 92: 119.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12823395

538. Montorsi, F., et al. Evidence based assessment of long-term results of plaque incision and vein grafting for Peyronie's disease. J Urol, 2000. 163: 1704.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10799165

539. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18637996

540. Garcia-Gomez, B., et al. Grafts for Peyronie's disease: a comprehensive review. Andrology, 2018. 6: 117.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29266877

541. Kadioglu, A., et al. Surgical treatment of Peyronie's disease: a critical analysis. Eur Urol, 2006. 50: 235.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16716495

542. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11435853

543. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23446807

544. Taylor, F.L., et al. Peyronie's Disease. Urol Clin North Am, 2007. 34: 517.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17983892

545. Wilson, S.K. Surgical techniques: modeling technique for penile curvature. J Sex Med, 2007. 4: 231.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17233788

546. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8072079

547. Carson, C.C. Penile prosthesis implantation in the treatment of Peyronie's disease. Int J Impot Res, 1998. 10: 125.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9647951

548. Chaudhary, M., et al. Peyronie's disease with erectile dysfunction: penile modeling over inflatable penile prostheses. Urology, 2005. 65: 760.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15833523

549. Montague, D.K., et al. AMS 3-piece inflatable penile prosthesis implantation in men with Peyronie's disease: comparison of CX and Ultrex cylinders. J Urol, 1996. 156: 1633.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8863557

550. Rolle, L., et al. A prospective multicentric international study on the surgical outcomes and patients' satisfaction rates of the 'sliding' technique for end-stage Peyronie's disease with severe shortening of the penis and erectile dysfunction. BJU Int, 2016. 117: 814. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26688436

551. Berger, R., et al. Report of the American Foundation for Urologic Disease (AFUD) Thought Leader Panel for evaluation and treatment of priapism. Int J Impot Res, 2001. 13 Suppl 5: S39. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11781746

552. Broderick, G.A., et al. Priapism: pathogenesis, epidemiology, and management. J Sex Med, 2010. 7: 476. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20092449

553. von Stempel, C., et al. Mean velocity and peak systolic velocity can help determine ischaemic and non-ischaemic priapism. Clin Radiol, 2017. 72: 611.e9. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28351471

554. Muneer, A., et al. Investigation of cavernosal smooth muscle dysfunction in low flow priapism using an in vitro model. Int J Impot Res, 2005. 17: 10. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15071490

555. El-Bahnasawy, M.S., et al. Low-flow priapism: risk factors for erectile dysfunction. BJU Int, 2002. 89: 285. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11856112

556. Spycher, M.A., et al. The ultrastructure of the erectile tissue in priapism. J Urol, 1986. 135: 142. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3941454

557. Zacharakis, E., et al. Penile prosthesis insertion in patients with refractory ischaemic priapism: early vs delayed implantation. BJU Int, 2014. 114: 576. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25383397

558. Pohl, J., et al. Priapism: a three-phase concept of management according to aetiology and prognosis. Br J Urol, 1986. 58: 113. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3516294

559. Junemann, K.P., et al. Pathophysiology of erectile dysfunction. Semin Urol, 1990. 8: 80. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2191403

560. Porst, H. The rationale for prostaglandin E1 in erectile failure: a survey of worldwide experience. J Urol, 1996. 155: 802. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8583582

561. Nelson, J.H., 3rd, et al. Priapism: evolution of management in 48 patients in a 22-year series. J Urol, 1977. 117: 455. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15137

562. Ateyah, A., et al. Intracavernosal irrigation by cold saline as a simple method of treating iatrogenic prolonged erection. J Sex Med, 2005. 2: 248. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422893

563. Bivalacqua, T.J., et al. New insights into the pathophysiology of sickle cell disease-associated priapism. J Sex Med, 2012. 9: 79. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21554553

564. Lagoda, G., et al. Molecular analysis of erection regulatory factors in sickle cell disease associated priapism in the human penis. J Urol, 2013. 189: 762. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22982429

565. Alwaal, A., et al. Future prospects in the treatment of erectile dysfunction: focus on avanafil. Drug Des Devel Ther, 2011. 5: 435. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22087063

566. Kropman, R.F., et al. Hematoma or "partial priapism" in the proximal part of the corpus cavernosum. J Sex Med, 2014. 11: 2618. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24308665

567. Weyne, E., et al. Idiopathic Partial Thrombosis (IPT) of the Corpus Cavernosum: A Hypothesis- Generating Case Series and Review of the Literature. J Sex Med, 2015. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26553854

568. Burnett, A.L., et al. Priapism: new concepts in medical and surgical management. Urol Clin North Am, 2011. 38: 185. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21621085

569. Broderick, G.A. Priapism and sickle-cell anemia: diagnosis and nonsurgical therapy. J Sex Med, 2012. 9: 88. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21699659

570. Bertolotto, M., et al. Color Doppler imaging of posttraumatic priapism before and after selective embolization. Radiographics, 2003. 23: 495. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12640162

571. Bertolotto, M., et al. Color Doppler appearance of penile cavernosal-spongiosal communications in patients with high-flow priapism. Acta Radiol, 2008. 49: 710. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18568565

572. Hakim, L.S., et al. Evolving concepts in the diagnosis and treatment of arterial high flow priapism. J Urol, 1996. 155: 541. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8558656

573. Bastuba, M.D., et al. Arterial priapism: diagnosis, treatment and long-term followup. J Urol, 1994. 151: 1231. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8158765

574. Ralph, D.J., et al. The use of high-resolution magnetic resonance imaging in the management of patients presenting with priapism. BJU Int, 2010. 106: 1714. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20438564

575. Hoyerup, P., et al. Partial priapism. BMJ Case Rep, 2013. 2013. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23933863

576. Burnett, A.L., et al. Standard operating procedures for priapism. J Sex Med, 2013. 10: 180. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23211057

577. 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

578. Davila, H.H., et al. Subarachnoid hemorrhage as complication of phenylephrine injection for the treatment of ischemic priapism in a sickle cell disease patient. J Sex Med, 2008. 5: 1025. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18194188

579. Mantadakis, E., et al. Outpatient penile aspiration and epinephrine irrigation for young patients with sickle cell anemia and prolonged priapism. Blood, 2000. 95: 78. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10607688

580. Miller, S.F., et al. Posttraumatic arterial priapism in children: management with embolization. Radiology, 1995. 196: 59. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7784590

581. Munarriz, R., et al. Management of ischemic priapism with high-dose intracavernosal phenylephrine: from bench to bedside. J Sex Med, 2006. 3: 918. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16942536

582. Muneer, A., et al. Investigating the effects of high-dose phenylephrine in the management of prolonged ischaemic priapism. J Sex Med, 2008. 5: 2152. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18466270

583. Muruve, N., et al. Intracorporeal phenylephrine in the treatment of priapism. J Urol, 1996. 155: 141. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7490814

584. Roberts, J.R., et al. Intracavernous epinephrine: a minimally invasive treatment for priapism in the emergency department. J Emerg Med, 2009. 36: 285.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18996674

585. Keskin, D., et al. Intracavernosal adrenalin injection in priapism. Int J Impot Res, 2000. 12: 312.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11416834

586. Hubler, J., et al. Methylene blue as a means of treatment for priapism caused by intracavernous injection to combat erectile dysfunction. Int Urol Nephrol, 2003. 35: 519.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15198160

587. Martinez Portillo, F., et al. Methylene blue as a successful treatment alternative for pharmacologically induced priapism. Eur Urol, 2001. 39: 20.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11173934

588. Gupta, A., et al. Successful use of terbutaline in persistent priapism in a 12-year-old boy with chronic myeloid leukemia. Pediatr Hematol Oncol, 2009. 26: 70.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19206011

589. Lowe, F.C., et al. Placebo-controlled study of oral terbutaline and pseudoephedrine in management of prostaglandin E1-induced prolonged erections. Urology, 1993. 42: 51.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8392235

590. Priyadarshi, S. Oral terbutaline in the management of pharmacologically induced prolonged erection. Int J Impot Res, 2004. 16: 424.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14999218

591. Bartolucci, P., et al. Clinical management of adult sickle-cell disease. Curr Opin Hematol, 2012. 19: 149.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22357165

592. Levey, H.R., et al. Medical management of ischemic stuttering priapism: a contemporary review of the literature. Asian J Androl, 2012. 14: 156.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22057380

593. Rogers, Z.R. Priapism in sickle cell disease. Hematol Oncol Clin North Am, 2005. 19: 917.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16214652

594. Morrison, B.F., et al. Priapism in hematological and coagulative disorders: an update. Nat Rev Urol, 2011. 8: 223.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21403660

595. Ballas, S.K., et al. Safety and efficacy of blood exchange transfusion for priapism complicating sickle cell disease. J Clin Apher, 2016. 31(1)5.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25809639

596. Marouf, R. Blood transfusion in sickle cell disease. Hemoglobin, 2011. 35: 495.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21981466

597. Merritt, A.L., et al. Myth: blood transfusion is effective for sickle cell anemia-associated priapism. CJEM, 2006. 8: 119.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17175874

598. Burnett, A.L. Surgical management of ischemic priapism. J Sex Med, 2012. 9: 114.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22221308

599. Bennett, N., et al. Sickle cell disease status and outcomes of African-American men presenting with priapism. J Sex Med, 2008. 5: 1244.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18312286

600. Nixon, R.G., et al. Efficacy of shunt surgery for refractory low flow priapism: a report on the incidence of failed detumescence and erectile dysfunction. J Urol, 2003. 170: 883.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12913722

601. Zacharakis, E., et al. The efficacy of the T-shunt procedure and intracavernous tunneling (snake maneuver) for refractory ischemic priapism. J Urol, 2014. 191: 164.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23892191

602. Lue, T.F., et al. Distal cavernosum-glans shunts for ischemic priapism. J Sex Med, 2006. 3: 749.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16839333

603. Winter, C.C. Cure of idiopathic priapism: new procedure for creating fistula between glans penis and corpora cavernosa. Urology, 1976. 8: 389.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/973296

604. Macaluso, J.N., Jr., et al. Priapism: review of 34 cases. Urology, 1985. 26: 233.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4035837

605. Ebbehoj, J. A new operation for priapism. Scand J Plast Reconstr Surg, 1974. 8: 241.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4458048

606. Lund, K., et al. Results of glando-cavernous anastomosis in 18 cases of priapism. Scand J Plast Reconstr Surg, 1980. 14: 269.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7209413

607. Brant, W.O., et al. T-shaped shunt and intracavernous tunneling for prolonged ischemic priapism. J Urol, 2009. 181: 1699.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19233430

608. Ercole, C.J., et al. Changing surgical concepts in the treatment of priapism. J Urol, 1981. 125: 210.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7206057

609. Hanafy, H.M., et al. Ancient Egyptian medicine: contribution to urology. Urology, 1974. 4: 114.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21323001

610. Burnett, A.L., et al. Corporal "snake" maneuver: corporoglanular shunt surgical modification for ischemic priapism. J Sex Med, 2009. 6: 1171.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19207268

611. Segal, R.L., et al. Corporal Burnett "Snake" surgical maneuver for the treatment of ischemic priapism: long-term followup. J Urol, 2013. 189: 1025.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23017524

612. Quackels, R. [Treatment of a case of priapism by cavernospongious anastomosis]. Acta Urol Belg, 1964. 32: 5.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14111379

613. Grayhack, J.T., et al. Venous bypass to control priapism. Invest Urol, 1964. 1: 509.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14130594

614. Kandel, G.L., et al. Pulmonary embolism: a complication of corpus-saphenous shunt for priapism. J Urol, 1968. 99: 196.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5641077

615. Kihl, B., et al. Priapsim: evaluation of treatment with special reference to saphenocavernous shunting in 26 patients. Scand J Urol Nephrol, 1980. 14: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7375831

616. Ralph, D.J., et al. The immediate insertion of a penile prosthesis for acute ischaemic priapism. Eur Urol, 2009. 56: 1033.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18930579

617. Salem, E.A., et al. Management of ischemic priapism by penile prosthesis insertion: prevention of distal erosion. J Urol, 2010. 183: 2300.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20400140

618. Sedigh, O., et al. Early insertion of inflatable prosthesis for intractable ischemic priapism: our experience and review of the literature. Int J Impot Res, 2011. 23: 158.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21654814

619. Upadhyay, J., et al. Penile implant for intractable priapism associated with sickle cell disease. Urology, 1998. 51: 638.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9586621

620. Zacharakis, E., et al. Early insertion of a malleable penile prosthesis in ischaemic priapism allows later upsizing of the cylinders. Scan J Urol, 2015. 26: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26116193

621. Burnett, A.L., et al. Evaluation of erectile function in men with sickle cell disease. Urology, 1995. 45: 657.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7716848

622. Datta, N.S. Megalophallus in sickle cell disease. J Urol, 1977. 117: 672.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/859210

623. Broderick, G.A., et al. Pharmacologic erection: time-dependent changes in the corporal environment. Int J Impot Res, 1994. 6: 9.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8019618

624. Monga, M., et al. Priapism in sickle cell disease: the case for early implantation of the penile prosthesis. Eur Urol, 1996. 30: 54.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8854068

625. Hatzichristou, D., et al. Management strategy for arterial priapism: therapeutic dilemmas. J Urol, 2002. 168: 2074.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12394712

626. Witt, M.A., et al. Traumatic laceration of intracavernosal arteries: the pathophysiology of nonischemic, high flow, arterial priapism. J Urol, 1990. 143: 129.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2294241

627. Kuefer, R., et al. Changing diagnostic and therapeutic concepts in high-flow priapism. Int J Impot Res, 2005. 17: 109.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15229624

628. Steers, W.D., et al. Use of methylene blue and selective embolization of the pudendal artery for high flow priapism refractory to medical and surgical treatments. J Urol, 1991. 146: 1361.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1942293

629. Ricciardi, R., Jr., et al. Delayed high flow priapism: pathophysiology and management. J Urol, 1993. 149: 119.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8417190

630. Dubocq, F.M., et al. High flow malignant priapism with isolated metastasis to the corpora cavernosa. Urology, 1998. 51: 324.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9495721

631. Inamoto, T., et al. A rare case of penile metastasis of testicular cancer presented with priapism. Hinyokika Kiyo, 2005. 51: 639.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16229380

632. Todd, N.V. Priapism in acute spinal cord injury. Spinal Cord, 2011. 49: 1033.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21647168

633. Lutz, A., et al. Conversion of low-flow to high-flow priapism: a case report and review (CME). J Sex Med, 2012. 9: 951.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22462585

634. McMahon, C.G. High flow priapism due to an arterial-lacunar fistula complicating initial venoocclusive priapism. Int J Impot Res, 2002. 14: 195.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12058247

635. Karagiannis, A.A., et al. High flow priapism secondary to internal urethrotomy treated with embolization. J Urol, 2004. 171: 1631.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15017242

636. Liguori, G., et al. High-flow priapism (HFP) secondary to Nesbit operation: management by percutaneous embolization and colour Doppler-guided compression. Int J Impot Res, 2005. 17: 304.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15690066

637. Ramos, C.E., et al. High flow priapism associated with sickle cell disease. J Urol, 1995. 153: 1619.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7714988

638. Kang, B.C., et al. Post-traumatic arterial priapism: colour Doppler examination and superselective arterial embolization. Clin Radiol, 1998. 53: 830.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9833787

639. Kolbenstvedt, A., et al. Arterial high flow priapism role of radiology in diagnosis and treatment. Scand J Urol Nephrol Suppl, 1996. 179: 143.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8908681

640. Eracleous, E., et al. Use of Doppler ultrasound and 3-dimensional contrast-enhanced MR angiography in the diagnosis and follow-up of post-traumatic high-flow priapism in a child. Pediatr Radiol, 2000. 30: 265.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10789908

641. Arango, O., et al. Complete resolution of post-traumatic high-flow priapism with conservative treatment. Int J Impot Res, 1999. 11: 115.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10356672

642. Ilkay, A.K., et al. Conservative management of high-flow priapism. Urology, 1995. 46: 419.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7660524

643. Corbetta, J.P., et al. High flow priapism: diagnosis and treatment in pediatric population. Pediatr Surg Int, 2011. 27: 1217.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21544645

644. Mwamukonda, K.B., et al. Androgen blockade for the treatment of high-flow priapism. J Sex Med, 2010. 7: 2532.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20456623

645. Zacharakis, E., et al. Distal corpus cavernosum fibrosis and erectile dysfunction secondary to nonischaemic priapism. Arch Ital Urol Androl, 2015. 87: 258.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26428655

646. Cakan, M., et al. Is the combination of superselective transcatheter autologous clot embolization and duplex sonography-guided compression therapy useful treatment option for the patients with high-flow priapism? Int J Impot Res, 2006. 18: 141.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16079900

647. Kim, K.R., et al. Treatment of high-flow priapism with superselective transcatheter embolization in 27 patients: a multicenter study. J Vasc Interv Radiol, 2007. 18: 1222.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17911511

648. Numan, F., et al. Posttraumatic nonischemic priapism treated with autologous blood clot embolization. J Sex Med, 2008. 5: 173.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18173765

649. Gorich, J., et al. Interventional treatment of traumatic priapism. J Endovasc Ther, 2002. 9: 614.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12431145

650. Kerlan, R.K., Jr., et al. Superselective microcoil embolization in the management of high-flow priapism. J Vasc Interv Radiol, 1998. 9: 85.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12431145

651. Liu, B.X., et al. High-flow priapism: superselective cavernous artery embolization with microcoils. Urology, 2008. 72: 571.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18619653

652. Numan, F., et al. Posttraumatic high-flow priapism treated by N-butyl-cyanoacrylate embolization. Cardiovasc Intervent Radiol, 1996. 19: 278.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8755084

653. Pryor, J., et al. Priapism. J Sex Med, 2004. 1: 116.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422992

654. Sandock, D.S., et al. Perineal abscess after embolization for high-flow priapism. Urology, 1996. 48: 308.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8753749

655. Savoca, G., et al. Sexual function after highly selective embolization of cavernous artery in patients with high flow priapism: long-term followup. J Urol, 2004. 172: 644.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15247752

656. Alexander Tonseth, K., et al. Evaluation of patients after treatment of arterial priapism with selective micro-embolization. Scand J Urol Nephrol, 2006. 40: 49.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/164520563

657. Cantasdemir, M., et al. Posttraumatic high-flow priapism in children treated with autologous blood clot embolization: long-term results and review of the literature. Pediatr Radiol, 2011. 41: 627.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21127852

658. Shapiro, R.H., et al. Post-traumatic priapism treated with selective cavernosal artery ligation. Urology, 1997. 49: 638.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9111644

659. Virag, R., et al. Preventive treatment of priapism in sickle cell disease with oral and self-administered intracavernous injection of etilefrine. Urology, 1996. 47: 777.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8650886

660. Fowler, J.E., Jr., et al. Priapism associated with the sickle cell hemoglobinopathies: prevalence, natural history and sequelae. J Urol, 1991. 145: 65.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1984102

661. Mantadakis, E., et al. Prevalence of priapism in children and adolescents with sickle cell anemia. J Pediatr Hematol Oncol, 1999. 21: 518.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10598664

662. Morrison, B.F., et al. Stuttering priapism: insights into pathogenesis and management. Curr Urol Rep, 2012. 13: 268.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22648304

663. Roizenblatt, M., et al. Priapism is associated with sleep hypoxemia in sickle cell disease. J Urol, 2012. 188: 1245.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22902014

664. Mocniak, M., et al. The use of sudafed for priapism in pediatric patients with sickle cell disease. J Pediatr Nurs, 2012. 27: 82.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22041221

665. Gbadoe, A.D., et al. Management of sickle cell priapism with etilefrine. Arch Dis Child, 2001. 85: 52.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11420201

666. Okpala, I., et al. Etilefrine for the prevention of priapism in adult sickle cell disease. Br J Haematol, 2002. 118: 918.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12181066

667. Yuan, J., et al. Insights of priapism mechanism and rationale treatment for recurrent priapism. Asian J Androl, 2008. 10: 88.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18087648

668. Levine, L.A., et al. Gonadotropin-releasing hormone analogues in the treatment of sickle cell anemia-associated priapism. J Urol, 1993. 150: 475.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8326584

669. Rachid-Filho, D., et al. Treatment of recurrent priapism in sickle cell anemia with finasteride: a new approach. Urology, 2009. 74: 1054.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19616292

670. DeCastro, B.J., et al. Oral ketoconazole for prevention of postoperative penile erection: a placebo controlled, randomized, double-blind trial. J Urol, 2008. 179: 1930.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18353393

671. Gupta, S., et al. A possible mechanism for alteration of human erectile function by digoxin: inhibition of corpus cavernosum sodium/potassium adenosine triphosphatase activity. J Urol, 1998. 159: 1529.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9554348

672. Daoud, A.S., et al. The effect of Vigabatrin, Lamotrigine and Gabapentin on the fertility, weights, sex hormones and biochemical profiles of male rats. Neuro Endocrinol Lett, 2004. 25: 178.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15349082

673. Perimenis, P., et al. Gabapentin in the management of the recurrent, refractory, idiopathic priapism. Int J Impot Res, 2004. 16: 84.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14963477

674. D'Aleo, G., et al. Favorable response to intrathecal, but not oral, baclofen of priapism in a patient with spinal cord injury. Spine (Phila Pa 1976), 2009. 34: E127.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19179913

675. Moreira, D.M., et al. Recurrent priapism in the young patient treated with baclofen. J Pediatr Urol, 2006. 2: 590.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18947688

676. Vaidyanathan, S., et al. Management of recurrent priapism in a cervical spinal cord injury patient with oral baclofen therapy. Spinal Cord, 2004. 42: 134.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14765150

677. Kato, G.J. Priapism in sickle-cell disease: a hematologist's perspective. J Sex Med, 2012. 9: 70.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21554552

678. Meier, E.R., et al. Sickle cell disease in children. Drugs, 2012. 72: 895.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22519940

679. Saad, S.T., et al. Follow-up of sickle cell disease patients with priapism treated by hydroxyurea. Am J Hematol, 2004. 77: 45.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15307105

680. Bivalacqua, T.J., et al. Establishment of a transgenic sickle-cell mouse model to study the pathophysiology of priapism. J Sex Med, 2009. 6: 2494.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19523035

681. Burnett, A.L., et al. Long-term oral phosphodiesterase 5 inhibitor therapy alleviates recurrent priapism. Urology, 2006. 67: 1043.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16698365

682. Burnett, A.L., et al. Feasibility of the use of phosphodiesterase type 5 inhibitors in a pharmacologic prevention program for recurrent priapism. J Sex Med, 2006. 3: 1077.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17100941

683. Champion, H.C., et al. Phosphodiesterase-5A dysregulation in penile erectile tissue is a mechanism of priapism. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005. 102: 1661.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15668387

684. Pierorazio, P.M., et al. Daily phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy as rescue for recurrent ischemic priapism after failed androgen ablation. J Androl, 2011. 32: 371.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21127306

685. Rutchik, S., et al. Successful treatment of recalcitrant priapism using intercorporeal injection of tissue plasminogen activator. J Urol, 2001. 166: 628.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11458096

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ К КЛИНИЧЕСКИМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ ПО МУЖСКОМУ БЕСПЛОДИЮ

1. Dohle, G.R., et al. EAU Guidelines on Male Infertility. Eur Urol, 2005. 48: 703.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16005562

2. Jungwirth, A., et al. European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 update. Eur Urol, 2012. 62: 324.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22591628

3. 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

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. 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-march-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. Bruins M., et al. What is the effectiveness and harm of medical and/or nutritional therapy on the pregnancy rate in couples with idiopathic male infertility? PROSPERO: International prospective register of systematic reviews, 2016.
http://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.asp?src=trip&ID=CRD42016032976

8. WHO, WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. 2000, Cambridge University Press: Cambridge.
http://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/9780521431361/en/

9. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2245856

10. 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.

11. 11. Snick, H.K., et al. The spontaneous pregnancy prognosis in untreated subfertile couples: the Walcheren primary care study. Hum Reprod, 1997. 12: 1582.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9262301

12. Rowe, T. Fertility and a woman's age. J Reprod Med, 2006. 51: 157.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16674009

13. Lotti, F., et al. Ultrasound of the male genital tract in relation to male reproductive health. Human Reprod Update, 2015. 21: 56.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25038770

14. WHO, WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen, in 5th edn. 2010.
http://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/9789241547789/en/

15. Hauser, R., et al. Fertility in cases of hypergonadotropic azoospermia. Fertil Steril, 1995. 63: 631.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7851598

16. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8567817

17. Abdel-Meguid, T.A. Predictors of sperm recovery and azoospermia relapse in men with nonobstructive azoospermia after varicocele repair. J Urol, 2012. 187: 222.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22100001

18. Colpi, G.M., et al. Sperm retrieval for intra-cytoplasmic sperm injection in non-obstructive azoospermia. Minerva Urol Nefrol, 2005. 57: 99.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15951734

19. Kim, E.D., et al. Testis biopsies frequently demonstrate sperm in men with azoospermia and significantly elevated follicle-stimulating hormone levels. J Urol, 1997. 157: 144.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8976237

20. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26263080

21. Deruyver, Y., et al. Outcome of microdissection TESE compared with conventional TESE in nonobstructive azoospermia: a systematic review. Andrology, 2014. 2: 20.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24193894

22. Marconi, M., et al. Combined trifocal and microsurgical testicular sperm extraction is the best technique for testicular sperm retrieval in "low-chance" nonobstructive azoospermia. Eur Urol, 2012. 62: 713.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22521095

23. Schlegel, P.N. Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. Hum Reprod, 1999. 14: 131.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10374109

24. Schwarzer, J.U., et al. No relationship between biopsy sites near the main testicular vessels or rete testis and successful sperm retrieval using conventional or microdissection biopsies in 220 nonobstructive azoospermic men. Asian J Androl, 2013. 15: 795.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24013619

25. Ben-Yosef, D., et al. Testicular sperm retrieval and cryopreservation prior to initiating ovarian stimulation as the first line approach in patients with non-obstructive azoospermia. Hum Reprod, 1999. 14: 1794.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10402392

26. Borges, E., Jr., et al. Testicular sperm results in elevated miscarriage rates compared to epididymal sperm in azoospermic patients. Sao Paulo Med J, 2002. 120: 122.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12436160

27. Ghanem, M., et al. Comparison of the outcome of intracytoplasmic sperm injection in obstructive and non-obstructive azoospermia in the first cycle: a report of case series and meta-analysis. Int J Androl, 2005. 28: 16.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15679616

28. Gil Salom, M. [Spermatic recovery techniques for intracytoplasmic spermatozoid injection (ICSI) in male infertility]. Arch Esp Urol, 2004. 57: 1035.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15624403

29. Schwarzer, J.U., et al. Sperm retrieval procedures and intracytoplasmatic spermatozoa injection with epididymal and testicular sperms. Urol Int, 2003. 70: 119.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12592040

30. Colpi, G.M., et al. Is transrectal ultrasonography a reliable diagnostic approach in ejaculatory duct sub-obstruction? Hum Reprod, 1997. 12: 2186.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9402280

31. Vernaeve, V., et al. Intracytoplasmic sperm injection with testicular spermatozoa is less successful in men with nonobstructive azoospermia than in men with obstructive azoospermia. Fertil Steril, 2003. 79: 529.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12620435

32. Vloeberghs, V., et al. How successful is TESE-ICSI in couples with non-obstructive azoospermia? Hum Reprod, 2015. 30: 1790.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26082482

33. Belva, F., et al. Neonatal outcome of 724 children born after ICSI using non-ejaculated sperm. Hum Reprod, 2011. 26: 1752.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21511713

34. Carrell, D.T. The clinical implementation of sperm chromosome aneuploidy testing: pitfalls and promises. J Androl, 2008. 29: 124.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17881765

35. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9757865

36. Clementini, E., et al. Prevalence of chromosomal abnormalities in 2078 infertile couples referred for assisted reproductive techniques. Hum Reprod, 2005. 20: 437.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15567875

37. Vincent, M.C., et al. Cytogenetic investigations of infertile men with low sperm counts: a 25-year experience. J Androl, 2002. 23: 18. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11780918
38. Dul, E.C., et al. The prevalence of chromosomal abnormalities in subgroups of infertile men. Hum Reprod, 2012. 27: 36. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22081244
39. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23587797
40. Wang, C., et al. Hormonal studies in Klinefelter's syndrome. Clin Endocrinol (Oxf), 1975. 4: 399. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1157343
41. Staessen, C., et al. PGD in 47,XXY Klinefelter's syndrome patients. Hum Reprod Update, 2003. 9: 319. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12926526
42. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8566948
43. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8921108
44. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8270252
45. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9512242
46. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9435442
47. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9099836
48. Aksglaede, L., et al. Testicular function and fertility in men with Klinefelter syndrome: a review. Eur J Endocrinol, 2013. 168: R67. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23504510
49. Groth, K.A., et al. Clinical review: Klinefelter syndrome--a clinical update. J Clin Endocrinol Metab, 2013. 98: 20. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23118429
50. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22608314
51. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27412247
52. Nguyen, M.H., et al. Balanced complex chromosome rearrangement in male infertility: case report and literature review. Andrologia, 2015. 47: 178. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24612408
53. Siffroi, J.P., et al. Assisted reproductive technology and complex chromosomal rearrangements: the limits of ICSI. Mol Hum Reprod, 1997. 3: 847. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9395262
54. Gianaroli, L., et al. Frequency of aneuploidy in sperm from patients with extremely severe male factor infertility. Hum Reprod, 2005. 20: 2140. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15845594
55. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15734753
56. Tempest, H.G., et al. Cytogenetic risks in chromosomally normal infertile men. Curr Opin Obstet Gynecol, 2009. 21: 223. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19424064
57. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15878922
58. Miyagawa, Y., et al. Outcome of gonadotropin therapy for male hypogonadotropic hypogonadism at university affiliated male infertility centers: a 30-year retrospective study. J Urol, 2005. 173: 2072. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15879837
59. Ferlin, A., et al. Male infertility and androgen receptor gene mutations: clinical features and identification of seven novel mutations. Clin Endocrinol (Oxf), 2006. 65: 606. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17054461
60. Gottlieb, B., et al. Molecular pathology of the androgen receptor in male (in)fertility. Reprod Biomed Online, 2005. 10: 42. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15705293
61. Rajender, S., et al. Phenotypic heterogeneity of mutations in androgen receptor gene. Asian J Androl, 2007. 9: 147. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17334586
62. Tincello, D.G., et al. Preliminary investigations on androgen receptor gene mutations in infertile men. Mol Hum Reprod, 1997. 3: 941. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9433918
63. Giwercman, A., et al. Preserved male fertility despite decreased androgen sensitivity caused by a mutation in the ligand-binding domain of the androgen receptor gene. J Clin Endocrinol Metab, 2000. 85: 2253. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10852459
64. Wang, P.J. X chromosomes, retrogenes and their role in male reproduction. Trends Endocrinol Metab, 2004. 15: 79. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15036254
65. Nuti, F., et al. Gene polymorphisms/mutations relevant to abnormal spermatogenesis. Reprod Biomed Online, 2008. 16: 504. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18413059
66. Stouffs, K., et al. Male infertility and the involvement of the X chromosome. Hum Reprod Update, 2009. 15: 623. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19515807
67. Krausz, C., et al. High resolution X chromosome-specific array-CGH detects new CNVs in infertile males. PLoS One, 2012. 7: e44887. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23056185
68. Tuttelmann, F., et al. Copy number variants in patients with severe oligozoospermia and Sertoli-cellonly syndrome. PLoS One, 2011. 6: e19426. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21559371
69. Vogt, P.H., et al. Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. Hum Mol Genet, 1996. 5: 933. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8817327
70. Krausz, C., et al. Spermatogenic failure and the Y chromosome. Hum Genet, 2017. 136: 637. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16720375
71. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12815422

72. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19246366

73. Krausz, C., et al. The Y chromosome and male fertility and infertility. Int J Androl, 2003. 26: 70.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12641824

74. Krausz, C., et al. Y chromosome and male infertility: update, 2006. Front Biosci, 2006. 11: 3049.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16720375

75. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24357628

76. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9654206

77. Le Bourhis, C., et al. Y chromosome microdeletions and germinal mosaicism in infertile males. Mol Hum Reprod, 2000. 6: 688.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10908277

78. Siffroi, J.P., et al. Sex chromosome mosaicism in males carrying Y chromosome long arm deletions. Hum Reprod, 2000. 15: 2559.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11098026

79. Patsalis, P.C., et al. Effects of transmission of Y chromosome AZFc deletions. Lancet, 2002. 360: 1222.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12401251

80. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14528305

81. Giachini, C., et al. Partial AZFc deletions and duplications: clinical correlates in the Italian population. Hum Genet, 2008. 124: 399.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18807255

82. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20304777

83. Stouffs, K., et al. What about gr/gr deletions and male infertility? Systematic review and metaanalysis. Hum Reprod Update, 2011. 17: 197.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20959348

84. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16380914

85. Pavlovich, C.P., et al. Fertility options after vasectomy: a cost-effectiveness analysis. Fertil Steril, 1997. 67: 133.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8986698

86. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17412880

87. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9043501

88. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7739684

89. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9239681

90. Krausz, C., et al. Genetic risk factors in male infertility. Arch Androl, 2007. 53: 125.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17612870

91. Augarten, A., et al. Congenital bilateral absence of vas deferens in the absence of cystic fibrosis. Lancet, 1994. 344: 1473.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7968122

92. Drake, M.J., et al. Absent vas deferens and ipsilateral multicystic dysplastic kidney in a child. Br J Urol, 1996. 77: 756.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8689131

93. Tuttelmann, F., et al. Gene polymorphisms and male infertility--a meta-analysis and literature review. Reprod Biomed Online, 2007. 15: 643.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18062861

94. Davies, M.J., et al. Reproductive technologies and the risk of birth defects. N Engl J Med, 2012. 366: 1803.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22559061

95. Van Steirteghem, A., et al. Follow-up of children born after ICSI. Hum Reprod Update, 2002. 8: 111.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12099626

96. Krausz, C., et al. Genetics of male infertility: from research to clinic. Reproduction, 2015. 150: R159.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26447148

97. Zini, A., et al. Are tests of sperm DNA damage clinically useful? Pros and cons. J Androl, 2009. 30: 219.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19059901

98. Hendry, W., Azoospermia and surgery for testicular obstruction. In: Hargreave TB (ed). Male Infertility, in Hargreave TB (ed). Male Infertility. 1997, Springer Verlag: Berlin.
https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-1-4471-1029-3_17#page-1

99. Hendry, W.F., et al. Exploratory scrototomy in 168 azoospermic males. Br J Urol, 1983. 55: 785.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6652453

100. Jequier, A.M. Obstructive azoospermia: a study of 102 patients. Clin Reprod Fertil, 1985. 3: 21.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3978535

101. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8188533

102. Pierik, F.H., et al. Serum inhibin B as a marker of spermatogenesis. J Clin Endocrinol Metab, 1998. 83: 3110.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9745412

103. Handelsman, D.J., et al. Young's syndrome. Obstructive azoospermia and chronic sinopulmonary infections. N Engl J Med, 1984. 310: 3.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6689737

104. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2132475

105. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15477352

106. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9751365

107. Matthews, G.J., et al. Patency following microsurgical vasoepididymostomy and vasovasostomy: temporal considerations. J Urol, 1995. 154: 2070.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7500460

108. Borovikov, A., Treatment of large vasal defects. In: Goldstein M (ed). Surgery of Male Infertility. 1995, WB Saunders: Philadelphia.
109. 109. Shin, D., et al. Herniorrhaphy with polypropylene mesh causing inguinal vasal obstruction: a preventable cause of obstructive azoospermia. Ann Surg, 2005. 241: 553.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15798455
110. Schlegel, P.N., et al. Urogenital anomalies in men with congenital absence of the vas deferens. J Urol, 1996. 155: 1644.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8627844
111. Elder, J.S., et al. Cyst of the ejaculatory duct/urogenital sinus. J Urol, 1984. 132: 768.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6471229
112. Schuhrke, T.D., et al. Prostatic utricle cysts (mullerian duct cysts). J Urol, 1978. 119: 765.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26814
113. Surya, B.V., et al. Cysts of the seminal vesicles: diagnosis and management. Br J Urol, 1988. 62: 491.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3208033
114. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10831570
115. Kuligowska, E., et al. Male infertility: role of transrectal US in diagnosis and management. Radiology, 1992. 185: 353.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1410338
116. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3125711
117. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3410105
118. Esteves, S.C., et al. Sperm retrieval techniques for assisted reproduction. Int Braz J Urol, 2011. 37: 570.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22099268
119. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11098022
120. Van Peperstraten, A., et al. Techniques for surgical retrieval of sperm prior to ICSI for azoospermia. Cochrane Database Syst Rev, 2006: CD002807.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16855991
121. Peng, J., et al. Pregnancy and live birth rates after microsurgical vasoepididymostomy for azoospermic patients with epididymal obstruction. Hum Reprod, 2017. 32: 284.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24218402
122. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9224325
123. Ruiz-Romero, J., et al. A new device for microsurgical sperm aspiration. Andrologia, 1994. 26: 119.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8042769
124. Fisch, H., et al. Management of ejaculatory duct obstruction: etiology, diagnosis, and treatment. World J Urol, 2006. 24: 604.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17077974
125. WHO, WHO Manual for the Standardized Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male. 2000, Cambridge University Press: Cambridge.
http://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/0521774748/en/
126. 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
127. Agarwal, A., et al. Efficacy of varicocelectomy in improving semen parameters: new meta-analytical approach. Urology, 2007. 70: 532.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17905111
128. Zini, A., et al. Are varicoceles associated with increased deoxyribonucleic acid fragmentation? Fertil Steril, 2011. 96: 1283.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22035729
129. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21733620
130. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26680033
131. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8627841
132. Kroese, A.C., et al. Surgery or embolization for varicoceles in subfertile men. Cochrane Database Syst Rev, 2012. 10: CD000479.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23076888
133. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27526630
134. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22642226
135. Tauber, R., et al. Antegrade scrotal sclerotherapy for the treatment of varicocele: technique and late results. J Urol, 1994. 151: 386.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8283530
136. Sigmund, G., et al. Idiopathic varicoceles: feasibility of percutaneous sclerotherapy. Radiology, 1987. 164: 161.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3588899
137. Lenk, S., et al. Comparison of different methods of treating varicocele. J Androl, 1994. 15 Suppl: 34S.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7721674
138. Seyferth, W., et al. Percutaneous sclerotherapy of varicocele. Radiology, 1981. 139: 335.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7220877
139. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13718224
140. Palomo, A. Radical cure of varicocele by a new technique; preliminary report. J Urol, 1949. 61: 604.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18114752
141. 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
142. Jungwirth, A., et al. Clinical outcome of microsurgical subinguinal varicocelectomy in infertile men. Andrologia, 2001. 33: 71.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11350369

143. Miersch, W.D., et al. Laparoscopic varicocelectomy: indication, technique and surgical results. Br J Urol, 1995. 76: 636.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8535687

144. Tan, S.M., et al. Laparoscopic varicocelectomy: technique and results. Br J Urol, 1995. 75: 523.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7788264

145. Bianco, S.D., et al. The genetic and molecular basis of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. Nat Rev Endocrinol, 2009. 5: 569.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19707180

146. Krausz, C. Genetic aspects of male infertility. Eur Urol Rev, 2009. 3.
http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-540-48461-5_1

147. Dwyer, A.A., et al. Gonadotrophin replacement for induction of fertility in hypogonadal men. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2015. 29: 91.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25617175

148. Rastrelli, G., et al. Factors affecting spermatogenesis upon gonadotropin-replacement therapy: a meta-analytic study. Andrology, 2014. 2: 794.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25271205

149. Schopohl, J., et al. Comparison of gonadotropin-releasing hormone and gonadotropin therapy in male patients with idiopathic hypothalamic hypogonadism. Fertil Steril, 1991. 56: 1143.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1743335

150. Andersson, A.M., et al. Impaired Leydig cell function in infertile men: a study of 357 idiopathic infertile men and 318 proven fertile controls. J Clin Endocrinol Metab, 2004. 89: 3161.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15240588

151. Lanfranco, F., et al. Klinefelter's syndrome. Lancet, 2004. 364: 273.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15262106

152. Manning, M., et al. Decrease in testosterone blood concentrations after testicular sperm extraction for intracytoplasmic sperm injection in azoospermic men. Lancet, 1998. 352: 37.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9800753

153. Finkelstein, J., Androgens and bone metabolism. In: Nieschlag E, Behre HM (eds). Testosterone: Action, Deficiency, Substitution. 2nd edition, in Testosterone: Action, Deficiency, Substitution. 1998, Springer Verlag: Berlin. p. 187.

154. 154. Dohle, G., et al., Guidelines on Male Hypogonadism, in In: EAU Guidelines, edn. presented on the 27th EAU Annual Congress, Paris 2012. 2012.

155. Berkowitz, G.S., et al. Prevalence and natural history of cryptorchidism. Pediatrics, 1993. 92: 44.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8100060

156. Skakkebaek, N.E., et al. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. Hum Reprod, 2001. 16: 972.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11331648

157. Gracia, J., et al. Clinical and anatomopathological study of 2000 cryptorchid testes. Br J Urol, 1995. 75: 697.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7613821

158. Hadziselimovic, F., et al. Infertility in cryptorchidism is linked to the stage of germ cell development at orchidopexy. Horm Res, 2007. 68: 46.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17356291

159. Kolon, T.F., et al. Evaluation and treatment of cryptorchidism: AUA guideline. J Urol, 2014. 192 (2): 337.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24857650

160. Tekgül, S., et al. EAU/ESPU Guidelines on Paediatric Urology. EAU Guidelines edn. presented at the 31st EAU Annual Congress, London 2017.
https://uroweb.org/guideline/paediatric-urology/

161. Yavetz, H., et al. Cryptorchidism: incidence and sperm quality in infertile men. Andrologia, 1992. 24: 293.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1356318

162. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11423737

163. Giwercman, A., et al. Initiation of sperm production after bilateral orchiopexy: clinical and biological implications. J Urol, 2000. 163: 1255.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10737515

164. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2571738

165. 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

166. Bloom, D.A. Two-step orchiopexy with pelviscopic clip ligation of the spermatic vessels. J Urol, 1991. 145: 1030.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1673160

167. Jones, P.F. Approaches to orchidopexy. Br J Urol, 1995. 75: 693.
http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1464-410X.1995.tb07372.x/abstract

168. Heidenreich, A. Contralateral testicular biopsy in testis cancer: current concepts and controversies. BJU Int, 2009. 104: 1346.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12489055

169. Pierik, F.H., et al. The advantages of standardized evaluation of male infertility. Int J Androl, 2000. 23: 340.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11114979

170. Tournaye, H., et al. Concepts in diagnosis and therapy for male reproductive impairment. Lancet Diabetes Endocrinol, 2017. 5: 554.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27395770

171. Salas-Huetos, A., et al. Dietary patterns, foods and nutrients in male fertility parameters and fecundability: a systematic review of observational studies. Hum Reprod Update, 2017. 23: 371.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28333357

172. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23970453

173. Santi, D., et al. FSH treatment of male idiopathic infertility improves pregnancy rate: A metaanalysis. Endocrine Connections, 2015. 4: R46.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26113521

174. Imamovic Kumalic, S., et al. Review of clinical trials on effects of oral antioxidants on basic semen and other parameters in idiopathic oligoasthenoteratozoospermia. [Review]. BioMed Research International, 2014. 426951.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24800224

175. Showell, M.G., et al. Antioxidants for male subfertility. The Cochrane database of systematic reviews, 2014. 12: CD007411.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25504418

176. Ross, C., et al. A systematic review of the effect of oral antioxidants on male infertility. Reprod Biomed Online, 2010. 20: 711.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20378409

177. WHO. Reproductive Health Strategy. Reproductive Health Research World Health Organisation, Geneva. Adopted at the 57th World Health Assembly. 2004.
http://who.int/reproductivehealth/publications/general/RHR_04_8/en/

178. Handelsman, D.J., et al., Tradional methods.In: Schill W, Comhaire F, Hargreave T (eds). Andrology for the Clinician, in Andrology for the Clinician. 2006, Springer Verlag: Berlin.

179. Matthiesson, K.L., et al. Male hormonal contraception: concept proven, product in sight? Hum Reprod Update, 2006. 12: 463.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16597629

180. Kogan, P., et al. Male contraception: History and development. Urologic Clinics of North America, 2014. 41 (1): 145.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24286773

181. Handelsman, D., et al., Hormonal male contraception. In: Schill W, Comhaire F, Hargreave T (eds). Andrology for the Clinician, in Andrology for the Clinician. 2006, Springer Verlag: Berlin.

182. 182. Holden, C.A., et al. Sexual activity, fertility and contraceptive use in middle-aged and older men: Men in Australia, Telephone Survey (MATeS). Hum Reprod, 2005. 20: 3429.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16172145

183. Cook, L.A., et al. Scalpel versus no-scalpel incision for vasectomy [Systematic Review]. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2014. 3: 3.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24683021

184. Li, S.Q., et al. The no-scalpel vasectomy. J Urol, 1991. 145: 341.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1988727

185. Barone, M.A., et al. Effectiveness of vasectomy using cautery. BMC Urol, 2004. 4: 10.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15260885

186. Rubio C, et al. Improvement of clinical outcome in severe male factor infertility with embryo selection based on array-CGH: A randomized controlled trial. Fertility and sterility, 2014. 102: e24.
http://www.fertstert.org/article/S0015-0282(14)00718-3/abstract

187. Sharlip, I.D., et al. Vasectomy: AUA guideline. J Urol, 2012. 188: 2482.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23098786

188. Bernal-Delgado, E., et al. The association between vasectomy and prostate cancer: a systematic review of the literature. Fertil Steril, 1998. 70: 191.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9696205

189. Schwingl, P.J., et al. Safety and effectiveness of vasectomy. Fertil Steril, 2000. 73: 923.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12721203

190. Christiansen, C.G., et al. Testicular pain following vasectomy: a review of postvasectomy pain syndrome. J Androl, 2003. 24: 293.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12721203

191. Nirapathpongporn, A., et al. No-scalpel vasectomy at the King's birthday vasectomy festival. Lancet, 1990. 335: 894.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1969992

192. Verhulst, A.P., et al. Paternity after bilateral vasectomy. BJU Int, 1999. 83: 280.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10233494

193. Korthorst, R.A., et al. Clearance after vasectomy with a single semen sample containing < than 100 000 immotile sperm/mL: analysis of 1073 patients. BJU Int, 2010. 105: 1572.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20002679

194. Sokal, D., et al. A comparison of vas occlusion techniques: cautery more effective than ligation and excision with fascial interposition. BMC Urol, 2004. 4: 12.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15509302

195. Sokal, D., et al. Vasectomy by ligation and excision, with or without fascial interposition: a randomized controlled trial [ISRCTN77781689]. BMC Med, 2004. 2: 6.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15056388

196. Schroeder-Printzen, I., et al. Vasovasostomy. Urol Int, 2003. 70: 101.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12592037

197. Belker, A.M., et al. Results of 1,469 microsurgical vasectomy reversals by the Vasovasostomy Study Group. J Urol, 1991. 145: 505.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1997700

198. Chan, P.T., et al. Prospective analysis of outcomes after microsurgical intussusception vasoepididymostomy. BJU Int, 2005. 96: 598.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16104917

199. Cook, L.A., et al. Vasectomy techniques for male sterilization: systematic Cochrane review of randomized controlled trials and controlled clinical trials. Hum Reprod, 2004. 19: 2431.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15496598

200. Heidenreich, A., et al. Microsurgical vasovasostomy versus microsurgical epididymal sperm aspiration/testicular extraction of sperm combined with intracytoplasmic sperm injection. A costbenefit analysis. Eur Urol, 2000. 37: 609.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10765102

201. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8468091

202. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10582781

203. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8671429

204. Taylor-Robinson, D. Evaluation and comparison of tests to diagnose Chlamydia trachomatis genital infections. Hum Reprod, 1997. 12: 113.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9433967

205. Weidner, W., et al. Ureaplasmal infections of the male urogenital tract, in particular prostatitis, and semen quality. Urol Int, 1985. 40: 5.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3883615

206. Taylor-Robinson, D. Infections due to species of Mycoplasma and Ureaplasma: an update. Clin Infect Dis, 1996. 23: 671.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8909826

207. Aitken, R.J., et al. Seminal leukocytes: passengers, terrorists or good samaritans? Hum Reprod, 1995. 10: 1736.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8582971

208. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9696227

209. Krieger, J.N., et al. Seminal fluid findings in men with nonbacterial prostatitis and prostatodynia. J Androl, 1996. 17: 310.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8792222

210. Weidner, W., et al. Semen parameters in men with and without proven chronic prostatitis. Arch Androl, 1991. 26: 173.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1872650

211. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28488229

212. Wolff, H. The biologic significance of white blood cells in semen. Fertil Steril, 1995. 63: 1143.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7750580

213. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1765569

214. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9262280

215. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8752625

216. Shimonovitz, S., et al. High concentration of soluble interleukin-2 receptors in ejaculate with low sperm motility. Hum Reprod, 1994. 9: 653.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8046017

217. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8822435

218. 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

219. Comhaire, F., et al. Diagnosis of accessory gland infection and its possible role in male infertility. Int J Androl, 1980. 3: 32.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7409893

220. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9016401

221. Schaeffer, A.J. Clinical practice. Chronic prostatitis and the chronic pelvic pain syndrome. N Engl J Med, 2006. 355: 1690.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17050893

222. Wagenlehner, F.M., et al. Chronic bacterial prostatitis (NIH type II): diagnosis, therapy and influence on the fertility status. Andrologia, 2008. 40: 100.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18336459

223. Weidner, W., et al. Therapy in male accessory gland infection--what is fact, what is fiction? Andrologia, 1998. 30 Suppl 1: 87.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9629448

224. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3539821

225. 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.

226. 226. Berger, R.E., et al. Etiology, manifestations and therapy of acute epididymitis: prospective study of 50 cases. J Urol, 1979. 121: 750.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/

227. Weidner, W., et al. Acute nongonococcal epididymitis. Aetiological and therapeutic aspects. Drugs, 1987. 34 Suppl 1: 111.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/379366

228. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10616385

229. Weidner, W., et al., Orchitis. In: Knobil E, Neill JD (eds) Encyclopedia of Reproduction, in Encyclopedia of Reproduction. 1999, Academic Press: San Diego.

230. 230. 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

231. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27442

232. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3026550

233. Jacobsen, R., et al. Risk of testicular cancer in men with abnormal semen characteristics: cohort study. BMJ, 2000. 321: 789.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11009515

234. van Casteren, N.J., et al. Testicular microlithiasis and carcinoma in situ overview and proposed clinical guideline. Int J Androl, 2009. 32: 279.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19207616

235. Huyghe, E., et al. Increasing incidence of testicular cancer worldwide: a review. J Urol, 2003. 170: 5.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12796635

236. Giwercman, A., et al. Carcinoma in situ of the undescended testis. Semin Urol, 1988. 6: 110.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2903524

237. Petersen, P.M., et al. Semen quality and reproductive hormones before orchiectomy in men with testicular cancer. J Clin Oncol, 1999. 17: 941.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10071288

238. Schrader, M., et al. "Onco-tese": testicular sperm extraction in azoospermic cancer patients before chemotherapy-new guidelines? Urology, 2003. 61: 421.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12597960

239. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15105386

240. Chatziparasidou, A., et al. Sperm aneuploidy in infertile male patients: a systematic review of the literature. Andrologia, 2015. 47: 847.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25352353

241. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6133401

242. Nord, C., et al. Gonadal hormones in long-term survivors 10 years after treatment for unilateral testicular cancer. Eur Urol, 2003. 44: 322.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12932930

243. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28214419

244. Richenberg, J., et al. Testicular microlithiasis imaging and follow-up: guidelines of the ESUR scrotal imaging subcommittee. Eur Radiol, 2015. 25: 323.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25316054

245. Pedersen, M.R., et al. Testicular microlithiasis and testicular cancer: review of the literature. Int Urol Nephrol, 2016. 48: 1079.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27007613

246. Pierik, F.H., et al. Is routine scrotal ultrasound advantageous in infertile men? J Urol, 1999. 162: 1618.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10524881

247. Derogee, M., et al. Testicular microlithiasis, a premalignant condition: prevalence, histopathologic findings, and relation to testicular tumor. Urology, 2001. 57: 1133.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11377326

248. Miller, F.N., et al. Does testicular microlithiasis matter? A review. Clin Radiol, 2002. 57: 883.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12413911

249. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2571738

250. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14665866

251. Buvat, J., Glossaire. [Disruptions in ejaculation] In: Buvat J, Jouannet P (eds). [Ejaculation and its Disruptions.], in Ejaculation and its Disruptions. 1984, SIMEP: Lyon-Villeurbanne.

252. 252. Wang, R., et al., Ejaculatory dysfunction. In: Comhaire FH (ed). Male Infertility:Clinical Investigation. Cause, Evaluation and Treatment, in Male Infertility:Clinical Investigation. Cause, Evaluation and Treatment. 1996, Chapman Hall: London.

253. 253. Pryor, J., Erectile and ejaculatory problems in infertility. In: Hargreave TB (ed). Male Infertility, in Male Infertility. 1997, Springer Verlag: Berlin.

254. 254. Yachia, D. Our experience with penile deformations: incidence, operative techniques, and results. J Androl, 1994. 15 Suppl: 63S.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7721682

255. Rudkin, L., et al. Strategies for managing sexual dysfunction induced by antidepressant medication. Cochrane Database Syst Rev, 2004: CD003382.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15495050

256. Shin, D.H., et al. The Evaluation and Treatment of Delayed Ejaculation. Sex Med Rev, 2014. 2: 121.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27784563

257. Abdel-Hamid, I.A., et al. Assessment of as needed use of pharmacotherapy and the pause-squeeze technique in premature ejaculation. Int J Impot Res, 2001. 13: 41.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11313839

258. Demyttenaere, K., et al. Painful ejaculation and urinary hesitancy in association with antidepressant therapy: relief with tamsulosin. Eur Neuropsychopharmacol, 2002. 12: 337.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12126873

259. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21771283

260. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/720646

261. Gilja, I., et al. Retrograde ejaculation and loss of emission: possibilities of conservative treatment. Eur Urol, 1994. 25: 226.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8200405

262. Mehta, A., et al. Management of the dry ejaculate: A systematic review of aspermia and retrograde ejaculation. Fertility and Sterility, 2015. 104: 1074.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26432530

263. Schill, W.B. Pregnancy after brompheniramine treatment of a diabetic with incomplete emission failure. Arch Androl, 1990. 25: 101.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2389987

264. Hendry, W.F. Disorders of ejaculation: congenital, acquired and functional. Br J Urol, 1998. 82: 331.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9772867

265. Brindley, G.S. Reflex ejaculation under vibratory stimulation in paraplegic men. Paraplegia, 1981. 19: 299.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7279433

266. Elliott, S., et al., Treatment of anejaculation. In: Colpi GM, Balerna M (eds). Treating Male Infertility: New Possibilities, in Treating Male Infertility: New Possibilities. 1994, Karger AG: Basel.

267. 267. Waldinger, M.D. The neurobiological approach to premature ejaculation. J Urol, 2002. 168: 2359.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12441918

268. Jankowicz, E., et al. [Idiopathic autonomic neuropathy (pandysautonomia)]. Neurol Neurochir Pol, 2001. 35: 439.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11732267

269. Maurer, C.A., et al. Total mesorectal excision preserves male genital function compared with conventional rectal cancer surgery. Br J Surg, 2001. 88: 1501.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11683749

270. Tournaye, H., et al. Fertility preservation in men with cancer. Lancet, 2014. 384: 1295.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25283570

271. Coward, R.M., et al. Fertility Preservation in Young Men Treated for Malignancies: Options for Precancer Treatment. Sex Med Rev, 2013. 1: 123.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27784551

272. Picton, H.M., et al. A European perspective on testicular tissue cryopreservation for fertility preservation in prepubertal and adolescent boys. Hum Reprod, 2015. 30: 2463.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26358785

273. Askari, H.A., et al. Effect of natural antioxidants tocopherol and ascorbic acids in maintenance of sperm activity during freeze-thaw process. Arch Androl, 1994. 33: 11.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7979804

274. Chohan, K.R., et al. Evaluation of chromatin integrity in human sperm using acridine orange staining with different fixatives and after cryopreservation. Andrologia, 2004. 36: 321.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15458552

275. Desrosiers, P., et al. Membranous and structural damage that occur during cryopreservation of human sperm may be time-related events. Fertil Steril, 2006. 85: 1744.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16643911

276. Donnelly, E.T., et al. Cryopreservation of human semen and prepared sperm: effects on motility parameters and DNA integrity. Fertil Steril, 2001. 76: 892.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11704107

277. Agarwal, A., et al. Oxidative stress, DNA damage and apoptosis in male infertility: a clinical approach. BJU Int, 2005. 95: 503.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15705068

278. Smith, K.D., et al. Survival of spermatozoa in a human sperm bank. Effects of long-term storage in liquid nitrogen. JAMA, 1973. 223: 774.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4739258

279. Grischenko, V.I., et al. Cryopreservation of human sperm using rapid cooling rates. Cryo Letters, 2003. 24: 67.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12819827

280. Sherman, J.K., et al. Observations on preservation of human spermatozoa at low temperatures. Proc Soc Exp Biol Med, 1953. 82: 686.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13055973

281. Sawada, Y., et al. Motility and respiration of human spermatozoa after cooling to various low temperatures. Fertil Steril, 1967. 18: 775.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6073928

282. Bahadur, G., et al. Semen quality and cryopreservation in adolescent cancer patients. Hum Reprod, 2002. 17: 3157.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12456617

283. Hallak, J., et al. Investigation of fertilizing capacity of cryopreserved spermatozoa from patients with cancer. J Urol, 1998. 159: 1217.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9507838

284. Clarke, G.N. Sperm cryopreservation: is there a significant risk of cross-contamination? Hum Reprod, 1999. 14: 2941.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10601075

285. O'Connell, M., et al. The effects of cryopreservation on sperm morphology, motility and mitochondrial function. Hum Reprod, 2002. 17: 704.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11870124

286. Watson, P.F. Recent developments and concepts in the cryopreservation of spermatozoa and the assessment of their post-thawing function. Reprod Fertil Dev, 1995. 7: 871.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8711221

287. Woolley, D.M., et al. Ultrastructural injury to human spermatozoa after freezing and thawing. J Reprod Fertil, 1978. 53: 389.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/567693

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ К КЛИНИЧЕСКИМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ ПО МУЖСКОМУ ГИПОГОНОДИЗМУ

1. Dohle, G.R., et al., EAU Guidelines Panel on Male Hypogonadism, Edn. presented at the EAU Annual Congress Paris 2012: Arnhem, the Netherlands.
http://uroweb.org/guideline/male-hypogonadism/

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. 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

4. 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/

5. Guyatt, G.H., et al. Going from evidence to recommendations. Bmj, 2008. 336: 1049.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18467413

6. 't Hoen, L., et al. What are the risks of major cardiovascular events (MACE) from testosterone replacement therapy (TRT)? PROSPERO: International prospective register of systematic reviews, 2016.
http://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.asp?src=trip&ID=CRD42016035584

7. Van den Broeck T., et al. What are the benefits and harms of testosterone treatment for male sexual dysfunction? PROSPERO: International prospective register of systematic reviews, 2015.
http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42015028029

8. Nieschlag, E., et al., Andrology: male reproductive health and dysfunction. 3rd edn. 2010, Heidelberg.
http://www.springer.com/us/book/9783540783541

9. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27914560

10. Kaufman, J.M., et al. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. Endocr Rev, 2005. 26: 833.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15901667

11. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18270261

12. Hall, S.A., et al. Correlates of low testosterone and symptomatic androgen deficiency in a population-based sample. J Clin Endocrinol Metab, 2008. 93: 3870.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18664536

13. Nieschlag, E., et al., Testosterone: action, deficiency, substitution. 2004, Cambridge.
http://www.andrology.org/books/37-isa-library/books/114-testosterone-action-deficiency-substitution

14. Parker, K.L., et al. Genes essential for early events in gonadal development. Cell Mol Life Sci, 1999. 55: 831.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10412366

15. Brinkmann, A.O. Molecular mechanisms of androgen action--a historical perspective. Methods Mol Biol, 2011. 776: 3.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21796517

16. Bentvelsen, F.M., et al. The androgen receptor of the urogenital tract of the fetal rat is regulated by androgen. Mol Cell Endocrinol, 1994. 105: 21.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7821714

17. Singh, J., et al. Induction of spermatogenesis by androgens in gonadotropin-deficient (hpg) mice. Endocrinology, 1995. 136: 5311.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7588276

18. Sun, Y.T., et al. The effects of exogenously administered testosterone on spermatogenesis in intact and hypophysectomized rats. Endocrinology, 1989. 125: 1000.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2502373

19. McLachlan, R.I., et al. Hormonal regulation of spermatogenesis in primates and man: insights for development of the male hormonal contraceptive. J Androl, 2002. 23: 149.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11868805

20. Weinbauer, G.F., et al. Gonadotrophin-releasing hormone analogue-induced manipulation of testicular function in the monkey. Hum Reprod, 1993. 8 Suppl 2: 45.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8276968

21. de Ronde, W., et al. Aromatase inhibitors in men: effects and therapeutic options. Reprod Biol Endocrinol, 2011. 9: 93.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21693046

22. Brinkmann, A.O. Molecular basis of androgen insensitivity. Mol Cell Endocrinol, 2001. 179: 105.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11420135

23. Zitzmann, M. Mechanisms of disease: pharmacogenetics of testosterone therapy in hypogonadal men. Nat Clin Pract Urol, 2007. 4: 161.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17347661

24. Rajender, S., et al. Phenotypic heterogeneity of mutations in androgen receptor gene. Asian J Androl, 2007. 9: 147.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17334586

25. Canale, D., et al. Androgen receptor polymorphism (CAG repeats) and androgenicity. Clin Endocrinol (Oxf), 2005. 63: 356.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16117826

26. Bobjer, J., et al. High prevalence of hypogonadism and associated impaired metabolic and bone mineral status in subfertile men. Clin Endocrinol (Oxf), 2016. 85: 189.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26857217

27. Latif, T., et al. Semen Quality as a Predictor of Subsequent Morbidity: A Danish Cohort Study of 4,712 Men With Long-Term Follow-up. Am J Epidemiol, 2017. 186: 910.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28498890

28. Bojesen, A., et al. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. J Clin Endocrinol Metab, 2003. 88: 622.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12574191

29. Tuttelmann, F., et al. Novel genetic aspects of Klinefelter's syndrome. Mol Hum Reprod, 2010. 16: 386.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20228051

30. Abouassaly, R., et al. Sequelae of treatment in long-term survivors of testis cancer. Eur Urol, 2011. 60: 516.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21684072

31. Eberhard, J., et al. Risk factors for post-treatment hypogonadism in testicular cancer patients. Eur J Endocrinol, 2008. 158: 561.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18362304

32. Puhse, G., et al. Testosterone deficiency in testicular germ-cell cancer patients is not influenced by oncological treatment. Int J Androl, 2011. 34: e351.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21062302

33. Shimon I., et al. Male prolactinomas presenting with normal testosterone levels. Pituitary, 2014. 17: 246.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23756784

34. Behre, H., et al., Andrology - male reproductive health and dysfunction. 3rd edn., in Springer. 2010: Berlin.
http://www.springer.com/us/book/9783540783541

35. Pitteloud, N., et al. Complex genetics in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. Front Horm Res, 2010. 39: 142.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20389092

36. Sedlmeyer, I.L., et al. Pedigree analysis of constitutional delay of growth and maturation: determination of familial aggregation and inheritance patterns. J Clin Endocrinol Metab, 2002. 87: 5581.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12466356

37. Kelsey, T.W., et al. A validated age-related normative model for male total testosterone shows increasing variance but no decline after age 40 years. PLoS One, 2014. 9: e109346.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25295520

38. Nieschlag, E., et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. ISA, ISSAM, and EAU recommendations. Eur Urol, 2005. 48: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15951102

39. Wang, C., et al. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. Eur Urol, 2009. 55: 121.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18762364

40. Nieschlag, E., et al., Disorders at the testicular level. In: Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S (eds). Andrology - male reproductive health and dysfunction. 3rd edn., in Andrology - male reproductive health and dysfunction. 2010, Springer: Berlin.
http://www.springer.com/us/book/9783540783541

41. Buchter, D., et al. Pulsatile GnRH or human chorionic gonadotropin/human menopausal gonadotropin as effective treatment for men with hypogonadotropic hypogonadism: a review of 42 cases. Eur J Endocrinol, 1998. 139: 298.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9758439

42. Sykiotis, G.P., et al. Congenital idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: evidence of defects in the hypothalamus, pituitary, and testes. J Clin Endocrinol Metab, 2010. 95: 3019.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20382682

43. Rohayem, J., et al. Delayed treatment of undescended testes may promote hypogonadism and infertility. Endocrine, 2017. 55: 914.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28070708

44. Huhtaniemi, I., et al. Gonadotrophin resistance. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2006. 20: 561.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17161332

45. El Osta, R., et al. Hypogonadotropic hypogonadism in men with hereditary hemochromatosis. Basic & Clinical Andrology, 2017. 27: 13.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17161332

46. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20525905

47. Rosner, W., et al. Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. J Clin Endocrinol Metab, 2007. 92: 405.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17090633

48. Rosner, W., et al. Toward excellence in testosterone testing: a consensus statement. J Clin Endocrinol Metab, 2010. 95: 4542.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20926540

49. Wang, C., et al. Measurement of total serum testosterone in adult men: comparison of current laboratory methods versus liquid chromatography-tandem mass spectrometry. J Clin Endocrinol Metab, 2004. 89: 534.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14764758

50. Rastrelli G., et al. Development of and Recovery from Secondary Hypogonadism in Aging Men: Prospective Results from the EMAS. J Clin Endocrinol Metab, 2015. 100: 3172.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26000545

51. Bhasin, S., et al. Testosterone dose-response relationships in healthy young men. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2001. 281: E1172.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11701431

52. Wu, F.C., et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. N Engl J Med, 2010. 363: 123.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20554979

53. Bhasin, S., et al. Reference ranges for testosterone in men generated using liquid chromatography tandem mass spectrometry in a community-based sample of healthy nonobese young men in the Framingham Heart Study and applied to three geographically distinct cohorts. J Clin Endocrinol Metab, 2011. 96: 2430.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21697255

54. Ahern T., et al. New horizons in testosterone and the ageing male. Age Ageing, 2015. 44: 188.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25666224

55. Vesper, H.W., et al. Interlaboratory comparison study of serum total testosterone [corrected] measurements performed by mass spectrometry methods. Steroids, 2009. 74: 498.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19428438

56. Bremner, W.J., et al. Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. J Clin Endocrinol Metab, 1983. 56: 1278.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6841562

57. Morales A. Testosterone Deficiency Syndrome: An overview with emphasis on the diagnostic conundrum. Clin Biochem. 2014. 47: 960.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24355693

58. Berookhim B, et al. Intra-individual variations in serum total testosterone among men presenting for evaluation of hypogonadism. J Urol, 2014. 191 (41) e334, 2014.
http://www.jurology.com/article/S0022-5347(14)01201-4/abstract

59. Buvat, J., et al. Endocrine screening in 1,022 men with erectile dysfunction: clinical significance and cost-effective strategy. J Urol, 1997. 158: 1764.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9334596

60. Moore, C., et al. The Aging Males' Symptoms scale (AMS) as outcome measure for treatment of androgen deficiency. Eur Urol, 2004. 46: 80.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15183551

61. Morley, J.E., et al. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. Metabolism, 2000. 49: 1239.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11016912

62. Smith, K.W., et al. Construction and field validation of a self-administered screener for testosterone deficiency (hypogonadism) in ageing men. Clin Endocrinol (Oxf), 2000. 53: 703.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11155092

63. Basaria S., et al. Effects of testosterone replacement in men with opioid-induced androgen deficiency: a randomized controlled trial. Pain, 2015. 156: 280. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25599449

64. Birthi P., et al. Hypogonadism associated with long-term opioid therapy: A systematic review. J Opioid Manag, 2015. 11: 255. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25985810

65. Traggiai, C., et al. Delayed puberty. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2002. 16: 139. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11987904

66. Lanfranco, F., et al. Klinefelter's syndrome. Lancet, 2004. 364: 273. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15262106

67. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16926258

68. Schneider, G., et al. Aging males' symptoms in relation to the genetically determined androgen receptor CAG polymorphism, sex hormone levels and sample membership. Psychoneuroendocrinology, 2010. 35: 578. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19804943

69. Zitzmann, M., et al. The CAG repeat polymorphism within the androgen receptor gene and maleness. Int J Androl, 2003. 26: 76. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12641825

70. Dhindsa, S., et al. Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab, 2004. 89: 5462. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15531498

71. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16537739

72. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17392552

73. Kalinchenko, S.Y., et al. Oral testosterone undecanoate reverses erectile dysfunction associated with diabetes mellitus in patients failing on sildenafil citrate therapy alone. Aging Male, 2003. 6: 94. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12898793

74. Giltay, E.J., et al. Effects of testosterone supplementation on depressive symptoms and sexual dysfunction in hypogonadal men with the metabolic syndrome. J Sex Med, 2010. 7: 2572. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20524974

75. 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 Apr 28., 2016. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27124889

76. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21386088

77. Gianatti, E.J., et al. Effect of testosterone treatment on constitutional and sexual symptoms in men with type 2 diabetes in a randomized, placebo-controlled clinical trial. J Clin Endocrinol Metab, 2014. 99: 3821. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24978674

78. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23999642

79. Rao, P.M., et al. Testosterone and insulin resistance in the metabolic syndrome and T2DM in men. Nat Rev Endocrinol, 2013. 9: 479. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23797822

80. Grossmann, M., et al. Effects of testosterone treatment on glucose metabolism and symptoms in men with type 2 diabetes and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. Clin Endocrinol (Oxf), 2015. 83: 344. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25557752

81. Dwyer A. A., et al. Psychosexual Development in Men with Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism on Long-Term Treatment: A Mixed Methods Study. Sex Med, 2015. 3: 32. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25844173

82. Rastrelli G, et al. Factors affecting spermatogenesis upon gonadotropin-replacement therapy: a meta-analytic study. Andrology, 2014. 2: 794. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25271205

83. Rohayem, J., et al. Testicular growth and spermatogenesis: new goals for pubertal hormone replacement in boys with hypogonadotropic hypogonadism? -a multicentre prospective study of hCG/rFSH treatment outcomes during adolescence. Clin Endocrinol (Oxf), 2017. 86: 75. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27467188

84. Camacho, E.M., et al. Age-associated changes in hypothalamic-pituitary-testicular function in middle-aged and older men are modified by weight change and lifestyle factors: longitudinal results from the European Male Ageing Study. Eur J Endocrinol, 2013. 168: 445. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23425925

85. Kumagai, H., et al. Lifestyle modification increases serum testosterone level and decrease central blood pressure in overweight and obese men. Endocr J, 2015. 62: 423. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25753766

86. Eriksson, J., et al. Causal relationship between obesity and serum testosterone status in men: A bi-directional mendelian randomization analysis. PLoS ONE [Electronic Resource], 2017. 12: e0176277. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28448539

87. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19712802

88. Saad, F., et al. Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved. Eur J Endocrinol, 2011. 165: 675. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21753068

89. Storer, T.W., et al. Changes in muscle mass, muscle strength, and power but not physical function are related to testosterone dose in healthy older men. J Am Geriatr Soc, 2008. 56: 1991. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18795988

90. Bello A. K., et al. Serum testosterone levels and clinical outcomes in male hemodialysis patients. Am J Kidney Dis, 2014. 63: 268. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23896484

91. Irwig, M.S. Bone health in hypogonadal men. Curr Opin Urol, 2014. 24: 608. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25144148

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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16720668

94. Shanbhogue V. V, et al. - Bone geometry, volumetric density, microarchitecture, and estimated bone strength assessed by HR-pQCT in Klinefelter syndrome. Journal of Bone & Mineral Research. 29(11):2474 82, 2014 Nov., 2014. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26096924

95. Kelly, D.M., et al. Testosterone and obesity. Obes Rev, 2015. 16: 581.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25982085

96. Gaffney, C.D., et al. Osteoporosis and Low Bone Mineral Density in Men with Testosterone Deficiency Syndrome. Sex Med Rev, 2015. 3: 298.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27784602

97. Saad, F., et al. Long-term treatment of hypogonadal men with testosterone produces substantial and sustained weight loss. Obesity (Silver Spring), 2013. 21: 1975.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23512691

98. Traish, A.M., et al. Long-term testosterone therapy in hypogonadal men ameliorates elements of the metabolic syndrome: an observational, long-term registry study. Int J Clin Pract, 2014. 68: 314.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24127736

99. Zitzmann, M., et al. IPASS: a study on the tolerability and effectiveness of injectable testosterone undecanoate for the treatment of male hypogonadism in a worldwide sample of 1,438 men. J Sex Med, 2013. 10: 579.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22812645

100. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21816776

101. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25139126

102. Haring, R., et al. Association of low testosterone levels with all-cause mortality by different cut-offs from recent studies. Eur Heart J, 2010. 31.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20164245

103. Morgentaler, A. Testosterone, cardiovascular risk, and hormonophobia. J Sex Med, 2014. 11: 1362.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24787518

104. Santos M. R, et al. Testosterone deficiency increases hospital readmission and mortality rates in male patients with heart failure. Arq Bras Cardiol, 2015. 105:256.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26200897

105. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27165609

106. Yeap, B.B., et al. In older men an optimal plasma testosterone is associated with reduced all-cause mortality and higher dihydrotestosterone with reduced ischemic heart disease mortality, while estradiol levels do not predict mortality. J Clin Endocrinol Metab, 2014. 99: E9.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24257908

107. Zarotsky V, et al. Systematic literature review of the risk factors, comorbidities, and consequences of hypogonadism in men. Andrology, 2014. 2: 819.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25269643

108. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26262795

109. Sharma, R., et al. Normalization of Testosterone Levels After Testosterone Replacement Therapy Is Associated With Decreased Incidence of Atrial Fibrillation. J Am Heart Assoc, 2017. 6: 09.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28487389

110. Roy, C.N., et al. Association of testosterone levels with anemia in older men a controlled clinical trial. JAMA Intern Med, 2017. 177: 480.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28241237

111. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24050791

112. Snyder, P.J., et al. Effects of Testosterone Treatment in Older Men. N Engl J Med, 2016. 374: 611.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26886521

113. Brock G, et al. Effect of Testosterone Solution 2% on Testosterone Concentration, Sex Drive and Energy in Hypogonadal Men: Results of a Placebo Controlled Study. J Urol, 2016. 195: 699.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26498057

114. Hackett, G., et al. Testosterone replacement therapy with long-acting testosterone undecanoate improves sexual function and quality-of-life parameters vs. placebo in a population of men with type 2 diabetes. J Sex Med, 2013. 10: 1612.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26262795

115. 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. 20: 20.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28434676

116. Cunningham, G.R., et al. Testosterone treatment and sexual function in older men with low testosterone levels. J Clin Endocrinol and Metab, 2016. 101: 3096.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27355400

117. Corona G, et al. Testosterone supplementation and sexual function: A meta-analysis study. J Sex Med, 2014. 11: 1577.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24697970

118. Mulhall J. P, et al. Impact of Baseline Total Testosterone Level on Successful Treatment of Sexual Dysfunction in Men Taking Once-Daily Tadalafil 5 mg for Lower Urinary Tract Symptoms and Benign Prostatic Hyperplasia: An Integrated Analysis of Three Randomized Controlled Trials. J Sex Med, 2016. 13: 843.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27017071

119. Spitzer M, et al. Sildenafil increases serum testosterone levels by a direct action on the testes. Andrology, 2013. 1: 913.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24106072

120. Cherrier M. M, et al. Testosterone Treatment of Men With Mild Cognitive Impairment and Low Testosterone Levels. Am J Alzheimers Dis Other Demen, 2015. 30: 421.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25392187

121. Resnick, S.M., et al. Testosterone treatment and cognitive function in older men with low testosterone and age-associated memory impairment. JAMA, 2017. 317: 717.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28241356

122. Amanatkar, H.R., et al. Impact of exogenous testosterone on mood: a systematic review and metaanalysis of randomized placebo-controlled trials. Ann Clin Psychiatry, 2014. 26: 19.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24501728

123. Bassil, N., et al. The benefits and risks of testosterone replacement therapy: a review. Ther Clin Risk Manag, 2009. 5: 427.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19707253

124. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16339333

125. Parsons, J.K., et al. Serum testosterone and the risk of prostate cancer: potential implications for testosterone therapy. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005. 14: 2257.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16172240

126. Wang, C., et al. Pharmacokinetics and safety of long-acting testosterone undecanoate injections in hypogonadal men: an 84-week phase III clinical trial. J Androl, 2010. 31: 457.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20133964

127. Bhasin, S., et al. Clinical review 85: Emerging issues in androgen replacement therapy. J Clin Endocrinol Metab, 1997. 82: 3.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8989221

128. Comhaire, F.H. Andropause: hormone replacement therapy in the ageing male. Eur Urol, 2000. 38: 655.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11111180

129. Ohlander, S.J., et al. Erythrocytosis Following Testosterone Therapy. Sex Med Rev, 2017. 16: 16.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28526632

130. Lakshman, K.M., et al. Safety and efficacy of testosterone gel in the treatment of male hypogonadism. Clin Interv Aging, 2009. 4: 397.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19966909

131. Swerdloff, R.S., et al. Transdermal androgens: pharmacology and applicability to hypogonadal elderly men. J Endocrinol Invest, 2005. 28: 112.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16042369

132. Belkoff, L., et al. Efficacy and safety of testosterone replacement gel for treating hypogonadism in men: phase III open-label studies. Andrologia, 2017.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28295450

133. Dobs A, et al. Testosterone 2% gel can normalize testosterone concentrations in men with low testosterone regardless of body mass index. J Sex Med, 2014. 11: 857.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24283410

134. Winter A, et al. Predictors of poor response to transdermal testosterone therapy in men with metabolic syndrome. J Urol, 2014. 191: e528.
http://www.jurology.com/article/S0022-5347(14)01736-4/abstract

135. Ramasamy, R., et al. Testosterone supplementation versus clomiphene citrate for hypogonadism: an age matched comparison of satisfaction and efficacy. J Urol, 2014. 192: 875.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24657837

136. Wiehle R, et al. Testosterone restoration using enclomiphene citrate in men with secondary hypogonadism: A pharmacodynamic and pharmacokinetic study. BJU Int, 2013.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23875626

137. Wiehle, R.D., et al. Enclomiphene citrate stimulates testosterone production while preventing oligospermia: a randomized phase II clinical trial comparing topical testosterone. Fertil Steril, 2014. 102: 720.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25044085

138. Wiehle R. D, et al. Enclomiphene citrate stimulates serum testosterone in men with low testosterone within 14 days. J Mens Health, 2014. 11: 1.
https://www.researchgate.net/publication/271134289

139. Zitzmann M, et al. Gonadotropin Treatment in Male Infertility. J Reproduktionsmed Endokrinol, 2013. 10(Sonderheft 1) : 23.
http://www.kup.at/kup/pdf/11275.pdf

140. Nieschlag, E., et al. An open-label clinical trial to investigate the efficacy and safety of corifollitropin alfa combined with hCG in adult men with hypogonadotropic hypogonadism. Reprod Biol Endocrinol, 2017. 15: 17.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28270212

141. Ho C. C. K, et al. Treatment of the hypogonadal infertile male - A review. Sex Med Rev, 2013. 1: 42.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27784559

142. Jockenhovel, F., et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous testosterone implants in hypogonadal men. Clin Endocrinol (Oxf), 1996. 45: 61.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8796140

143. Kelleher, S., et al. Influence of implantation site and track geometry on the extrusion rate and pharmacology of testosterone implants. Clin Endocrinol (Oxf), 2001. 55: 531.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11678837

144. Johansen Taber, K.A., et al. Male breast cancer: risk factors, diagnosis, and management (Review). Oncol Rep, 2010. 24: 1115.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20878100

145. Medras, M., et al. Breast cancer and long-term hormonal treatment of male hypogonadism. Breast Cancer Res Treat, 2006. 96: 263.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16418796

146. Severi, G., et al. Circulating steroid hormones and the risk of prostate cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2006. 15: 86.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16434592

147. Stattin, P., et al. High levels of circulating testosterone are not associated with increased prostate cancer risk: a pooled prospective study. Int J Cancer, 2004. 108: 418.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14648709

148. Marks, L.S., et al. Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with lateonset hypogonadism: a randomized controlled trial. JAMA, 2006. 296: 2351.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17105798

149. Thirumalai A, et al. - Stable Intraprostatic Dihydrotestosterone in Healthy Medically Castrate Men Treated with Exogenous Testosterone. J Clin Endocrinol Metab, 2016 101: 2937.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27172434

150. Cooper, C.S., et al. Effect of exogenous testosterone on prostate volume, serum and semen prostate specific antigen levels in healthy young men. J Urol, 1998. 159: 441.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9649259

151. Baillargeon, J., et al. Long-term Exposure to Testosterone Therapy and the Risk of High Grade Prostate Cancer. J Urol, 2015. 194: 1612.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26066403

152. Corona, G., et al. Testosterone Replacement Therapy: Long-Term Safety and Efficacy. World J Mens Health, 2017. 35: 65.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28497912

153. Shabsigh, R., et al. Testosterone therapy in hypogonadal men and potential prostate cancer risk: a systematic review. Int J Impot Res, 2009. 21: 9.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18633357

154. Kaplan, A.L., et al. Testosterone Therapy in Men With Prostate Cancer. Eur Urol, 2016. 69: 894.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24443943

155. Kaplan, A.L., et al. Testosterone replacement therapy following the diagnosis of prostate cancer: outcomes and utilization trends. J Sex Med, 2014. 11: 1063.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24443943

156. Aversa, A., et al. Cardiometabolic complications after androgen deprivation therapy in a man with prostate cancer: effects of 3 years intermittent testosterone supplementation. Front Endocrinol (Lausanne), 2012. 3: 17.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22645517

157. Kaufman, J.M., et al. Androgen replacement after curative radical prostatectomy for prostate cancer in hypogonadal men. J Urol, 2004. 172: 920.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15310998

158. Sarosdy, M.F. Testosterone replacement for hypogonadism after treatment of early prostate cancer with brachytherapy. Cancer, 2007. 109: 536.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17183557

159. Muraleedharan, V., et al. Testosterone and mortality. Clin Endocrinol (Oxf), 2014. 81: 477.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25041142

160. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21982312

161. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23706278

162. Jones, T.H. Testosterone deficiency: a risk factor for cardiovascular disease? Trends Endocrinol Metab, 2010. 21: 496.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20381374

163. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21852391

164. Malkin, C.J., et al. Low serum testosterone and increased mortality in men with coronary heart disease. Heart, 2010. 96: 1821.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20959649

165. Haddad, R.M., et al. Testosterone and cardiovascular risk in men: a systematic review and metaanalysis of randomized placebo-controlled trials. Mayo Clin Proc, 2007. 82: 29.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17285783

166. Basaria, S., et al. Adverse events associated with testosterone administration. N Engl J Med, 2010. 363: 109.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20592293

167. Finkle, W.D., et al. Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men. PLoS One, 2014. 9: e85805.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24489673

168. Vigen, R., et al. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. JAMA, 2013. 310: 1829.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24193080

169. FDA. Briefing Briefing document 2016. 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/

170. reproductivehealthdrugsadvisorycommittee/ucm530330.pdf 170. FDA. Advisory committee industry briefing document. Testosterone therapy. Bone, reproductive and urologic drugs advisory committee and the drug safety and risk management advisory committee. 2014.
https://www.swedish.org/~/media/images/swedish/cme1/syllabuspdfs/r3%202016/06a_fda%20

171. advisory%20committee.pdf 171. Xu, L., et al. Testosterone therapy and cardiovascular events among men: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. BMC Med, 2013. 11: 108.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23597181

172. Yuen K. C. J. Testosterone and cardiovascular disease: Controversy or wake-up call? Cardiovascular Endocrinol, 2014. 3: 117.
http://universalmensclinic.com/wp-content/uploads/2014/10/TRT-CVD-review-paper-Sept-2014.pdf

173. Schooling, C.M. Testosterone and cardiovascular disease. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2014. 21: 202.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24722171

174. Roberts C. K, et al. Effects of varying doses of testosterone on atherogenic markers in healthy younger and older men. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2014. 306: R118.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24305063

175. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26248567

176. Anderson, J.L., et al. Impact of Testosterone Replacement Therapy on Myocardial Infarction, Stroke, and Death in Men With Low Testosterone Concentrations in an Integrated Health Care System. Am J Cardiol, 2016. 117: 794.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26772440

177. Shores, M.M., et al. Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels. J Clin Endocrinol Metab, 2012. 97: 2050.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22496507

178. Baillargeon, J., et al. Risk of Myocardial Infarction in Older Men Receiving Testosterone Therapy. Ann Pharmacother, 2014. 48: 1138.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26066403

179. Traish, A.M., et al. Long-Term Testosterone Therapy Improves Cardiometabolic Function and Reduces Risk of Cardiovascular Disease in Men with Hypogonadism. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2017. 22: 414.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28421834

180. Maggi, M., et al. Testosterone treatment is not associated with increased risk of adverse cardiovascular events: results from the Registry of Hypogonadism in Men (RHYME). Int J Clin Pract, 2016. 70: 843.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27774779

181. Jones S. D., et al. Erythrocytosis and Polycythemia Secondary to Testosterone Replacement Therapy in the Aging Male. Sex Med Rev, 2015. 3: 101.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27784544

182. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8122618

183. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23569195

184. McMullin, M.F., et al. Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythaemia/ erythrocytosis. Br J Haematol, 2005. 130: 174.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16029446

185. Budoff, M.J., et al. Testosterone treatment and coronary artery plaque volume in older men with low testosterone. JAMA, 2017. 317: 708.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28241355

186. Baillargeon, J., et al. Risk of Venous Thromboembolism in Men Receiving Testosterone Therapy. Mayo Clin Proc, 2015. 90: 1038.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26205547

187. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27179907

188. Glueck, C.J., et al. Testosterone therapy, thrombosis, thrombophilia, cardiovascular events. Metabolism, 2014. 63: 989.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24930993

189. Martinez, C., et al. Testosterone treatment and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. BMJ, 2016. 355: i5968.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27903495

190. Holmegard, H.N., et al. Endogenous sex hormones and risk of venous thromboembolism in women and men. J Thromb Haemost, 2014. 12: 297.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24329981

191. Corona, G., et al. Testosterone treatment and cardiovascular and venous thromboembolism risk: what is 'new'? J Investig Med, 2017. 10: 10.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28495861

192. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16093267

193. Pugh, P.J., et al. Testosterone treatment for men with chronic heart failure. Heart, 2004. 90: 446.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15020527

194. Hanafy, H.M. Testosterone therapy and obstructive sleep apnea: is there a real connection? J Sex Med, 2007. 4: 1241.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17645445

195. Rahnema C. D, et al. Anabolic steroid-induced hypogonadism: Diagnosis and treatment. Fertil Steril, 2014. 101: 1271.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24636400

196. Christou, M.A., et al. Effects of Anabolic Androgenic Steroids on the Reproductive System of Athletes and Recreational Users: A Systematic Review and Meta-Analysis. Sports Med, 2017. 04: 04.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28258581

197. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20525906

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ К КЛИНИЧЕСКИМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ ПО ИНФЕКЦИЯМ В УРОЛОГИИ

1. Radmayr, C., et al. EAU Guidelines on Paediatric Urology. In: EAU Guidelines, edition presented at the annual EAU Congress Barcelona 2019. ISBN 978-94-92671-04-2.

2. Blok, B., et al. EAU Guidelines on Neuro-urology. In: EAU Guidelines, edition presented at the annual EAU Congress Barcelona 2019. ISBN 978-94-92671-04-2.

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-march-2009/

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. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. Taukirchen, Germany. 1993: 240. [No abstract available].

9. U.S. Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Uncomplicated Urinary Tract Infections: Developing Drugs for Treatment. 2015. http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm

10. U.S. Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Complicated Urinary Tract Infections: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry 2018.
https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm070981.pdf

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. http://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.

31. Koves, B., et al. Benefits and Harms of Treatment of Asymptomatic Bacteriuria: A Systematic Review and Meta-analysis 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/6606421

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. [No abstract available].
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 Dysfunct, 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/12432044

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. 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. Urol J, 2005. 2: 32.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17629893

79. El Amari, E.B., 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 catheterassociated 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/7107549

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. J Spinal Cord Med, 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. Clin Orthop Relat Res, 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 Inf 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. Naber, K.G., et al. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. Eur Urol, 2008. 54: 1164.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18511178

100. Wagenlehner, F.M., et al. Uncomplicated urinary tract infections. Dtsch Arztebl Int, 2011. 108: 415.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21776311

101. 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

102. 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

103. 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

104. 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

105. 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

106. 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

107. 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

108. 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/12601337

109. Falagas, M.E., et al. Antibiotics versus placebo in the treatment of women with uncomplicated cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Infect, 2009. 58: 91.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19195714

110. 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

111. 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. [No abstract available].

112. 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

113. 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

114. 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

115. 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

116. 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

117. 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

118. 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

119. 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

120. Hooton, T.M. Recurrent urinary tract infection in women. Int J Antimicrob Agents, 2001. 17: 259.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11295405

121. 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/23867306

122. Hooton, T.M., Prevention of recurrent urogenital tract infections in adult women, In: EAU/International Consultation on Urological Infections. European Association of Urology: The Netherlands, 2010.

123. 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

124. 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

125. 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

126. Bauer, H.W., et al. Prevention of recurrent urinary tract infections with immuno-active E. coli fractions: a meta-analysis of five placebo-controlled double-blind studies. Int J Antimicrob Agents, 2002. 19: 451.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12135831

127. 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

128. 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/12135831

129. 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

130. 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

131. 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

132. 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

133. 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

134. 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

135. 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

136. 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

137. 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

138. 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

139. 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

140. 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

141. Hill, J.B., et al. Acute pyelonephritis in pregnancy. Obstet Gynecol, 2005. 105: 18.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15625136

142. Fulop, T. Acute Pyelonephritis Workup. 2012. (updated: Dec 2018).
http://emedicine.medscape.com/article/245559-workup

143. 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

144. 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

145. Hooton, T.M. Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. N Engl J Med, 2012. 366: 1028.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22417256

146. 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

147. 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

148. 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

149. 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

150. 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

151. 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

152. 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

153. 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

154. 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

155. 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

156. 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

157. 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

158. 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

159. van der Starre, W.E., et al. Risk factors for fluoroquinolone-resistant Escherichia coli in adults with community-onset febrile urinary tract infection. J Antimicrob Chemother, 2011. 66: 650.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21123286

160. 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

161. 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

162. 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

163. 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

164. 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

165. 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

166. 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

167. 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

168. 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

169. 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

170. 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

171. Marschall, J., et al. Antibiotic prophylaxis for urinary tract infections after removal of urinary catheter: Meta-analysis. BMJ, 2013. 346: f3147.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23757735

172. Fang, Y.Q., et al. Antibiotic prophylaxis at time of catheter removal following laparoscopic radical prostatectomy: A prospective randomized study. Acta Medica Mediterranea, 2014. 30: 161.
http://www.actamedicamediterranea.com/archive/2014/medica-1/antibiotic-prophylaxis-at-time-ofcatheter-removal-following-laparoscopic-radical-prostatectomy-a-prospective-randomized-study

173. 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

174. 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

175. 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/15090974

176. 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

177. 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

178. 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

179. 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

180. 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

181. Wilson, M.L., et al. Principles and rocedures for blood cultures; Approved Guideline. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), 2007.
https://clsi.org/media/1448/m47a_sample.pdf

182. Howell, M.D., et al. Management of Sepsis and Septic Shock. JAMA, 2017. 317: 847.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28114603

183. 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

184. 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

185. 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

186. 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

187. Carlet, J., et al. Guidelines for prevention of nosocomial infections in intensive care unit. Arnette Ed Paris 1994: 41. [No abstract available].

188. Riedl, C.R., et al. Bacterial colonization of ureteral stents. Eur Urol, 1999. 36: 53.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10364656

189. 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

190. 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

191. 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

192. The ARISE Investigators and the ANZICS Clinical Trials Group. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. N Engl J Med, 2014. 371: 1496.
https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1404380

193. 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

194. 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

195. Monnet, X., et al. Prediction of fluid responsiveness: an update. Ann Intensive Care, 2016. 6: 111.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27858374

196. 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

197. Workowski, K.A., et al. Sexually Transmitted Disease Treatment Guidelines. Center for Disease Contol, 2015.
https://www.cdc.gov/mmWR/preview/mmwrhtml/rr6403a1.htm?s_cid=rr6403a1_w

198. Del Rio C, et al. Update to CDC's Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010: Oral cephalosporins no longer a recommended treatment for gonococcal infections. MMWR, 2012. 61: 590.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22874837

199. Bremer V, et al. Gonorrhoea in adults and adolescents AWMF S2k guidelines. 2013. Nr. 059/004.
http://www.egms.de/static/en/journals/id/2014-2/id000010.shtml

200. Plettenberg, A. STI – Sexually transmitted infections (Article in German). Ifi-Card, 2nd Edition June 2014.

201. 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

202. Wetmore, C.M., et al. Demographic, behavioral, and clinical characteristics of men with nongonococcal urethritis differ by etiology: a case-comparison study. Sex Transm Dis, 2011. 38: 180.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21285914

203. Borchardt, K.A., et al. Prevalence of Trichomonas vaginalis in a male sexually transmitted disease clinic population by interview, wet mount microscopy, and the InPouch TV test. Genitourin Med, 1995. 71: 405.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8566985

204. Busolo, F., et al. Detection of Mycoplasma genitalium and Chlamydia trachomatis DNAs in male patients with urethritis using the polymerase chain reaction. New Microbiol, 1997. 20: 325.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9385602

205. Evans, B.A., et al. Racial origin, sexual behaviour, and genital infection among heterosexual men attending a genitourinary medicine clinic in London (1993-4). Sex Transm Infect, 1998. 74: 40.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9634302

206. Krieger, J.N. Trichomoniasis in men: old issues and new data. Sex Transm Dis, 1995. 22: 83.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7624817

207. Ito, S., et al. Male non-gonococcal urethritis: From microbiological etiologies to demographic and clinical features. Int J Urol, 2016. 23: 325.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26845624

208. You, C., et al. The first report: An analysis of bacterial flora of the first voided urine specimens of patients with male urethritis using the 16S ribosomal RNA gene-based clone library method. Microb Pathog, 2016. 95: 95.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27013259

209. Haggerty, C.L., et al. Risk of sequelae after Chlamydia trachomatis genital infection in women. J Infect Dis, 2010. 201 Suppl 2: S134.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20470050

210. Witkin, S.S., et al. Detection of Chlamydia trachomatis by the polymerase chain reaction in the cervices of women with acute salpingitis. Am J Obstet Gynecol, 1993. 168: 1438.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8498424

211. Workowski, K.A., et al. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep, 2015. 64: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26042815

212. Swartz, S.L., et al. Diagnosis and etiology of nongonococcal urethritis. J Infect Dis, 1978. 138: 445.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/213495

213. Papp, J.R., 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

214. Kirkcaldy, R.D., et al. Neisseria gonorrhoeae Antimicrobial Susceptibility Surveillance - The Gonococcal Isolate Surveillance Project, 27 Sites, United States, 2014. MMWR Surveill Summ, 2016. 65: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27414503

215. 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/27064136

216. 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

217. Alexander, R.B., et al. Chronic prostatitis: results of an Internet survey. Urology, 1996. 48: 568.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8886062

218. 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

219. Perletti, G., et al. Antimicrobial therapy for chronic bacterial prostatitis. Cochrane Database Syst Rev, 2013: CD009071.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23934982

220. 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/

221. 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

222. 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

223. 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

224. 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

225. 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
226. Lipsky, B.A., et al. Treatment of bacterial prostatitis. Clin Infect Dis, 2010. 50: 1641. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20459324
227. Wise, G.J., et al. Atypical infections of the prostate. Curr Prostate Rep, 2008. 6: 86. https://link.springer.com/article/10.1007/s11918-008-0014-2
228. 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
229. 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
230. 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
231. 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
232. 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
233. Naber, K.G., et al., Prostatitits, epididymitis and orchitis, in Infectious diseases, D. Armstrong & J. Cohen, Eds. 1999, Mosby: London.
234. 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
235. Berger, R.E., Epididymitis., in Sexually transmitted diseases, K.K. Holmes, P.-A. Mardh, P.F. Sparling & P.J. Wiesner, Eds. 1984, McGraw-Hill: New York.
236. 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
237. Schaeffer, A.J. Prostatitis: US perspective. Int J Antimicrob Agents, 1999. 11: 205. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10394972
238. Krieger, J.N., et al. NIH consensus definition and classification of prostatitis. Jama, 1999. 282: 236. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10422990
239. Workshop Committee of the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease (NIDDK). Chronic prostatitis workshop. 1995: Bethesda, Maryland.
240. 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
241. Nickel, J.C. Effective office management of chronic prostatitis. Urol Clin North Am, 1998. 25: 677. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10026774
242. 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
243. 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
244. 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
245. Doble, A., et al. Ultrasonographic findings in prostatitis. Urol Clin North Am, 1989. 16: 763. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2683305
246. 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/10411025
247. Wagenlehner, F.M., et al. Bacterial prostatitis. World J Urol, 2013. 31: 711. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23519458
248. Gill, B.C., et al. Bacterial prostatitis. Curr Opin Infect Dis, 2016. 29: 86. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26555038
249. 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
250. Krieger, J.N. Recurrent lower urinary tract infections in men. J New Rem Clin, 1998. 47: 4. [No abstract available].
251. 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
252. 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
253. 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
254. 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
255. 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
256. 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
257. 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
258. 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

259. 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
260. 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
261. 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
262. 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
263. Çek, M., et al. Acute and Chronic Epididymitis in EAU-EBU Update Series. Eur Urol Suppl 2017. 16: 124. https://www.sciencedirect.com/journal/european-urology-supplements/vol/16/issue/4
264. Harnisch, J.P., et al. Aetiology of acute epididymitis. Lancet, 1977. 1: 819. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/67333
265. Street, E.J., et al. The 2016 European guideline on the management of epididymo-orchitis. Int J STD AIDS, 2017. 28: 744. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28632112
266. Abbara, A., et al. Etiology and management of genitourinary tuberculosis. Nat Rev Urol, 2011. 8: 678. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22157940
267. Street, E.J., et al. BASHH UK guideline for the management of epididymo-orchitis, 2010. Int J STD AIDS, 2011. 22: 361. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21729951
268. Centers for Disease Control and Prevention. 2015 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines - Epididymitis. 2015. https://www.cdc.gov/std/tg2015/epididymitis.htm
269. 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
270. Haddadeen, C., et al. Comparative regional audit of urology and genito-urinary departments in the management of acute epididymo-orchitis. HIV Medicine, 2010. 11: 45. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/70186144
271. Nicholson, A., et al. Management of epididymo-orchitis in primary care: Results from a large UK primary care database. Br J Gen Pract, 2010. 60: e407. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20883615
272. 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
273. 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
274. 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
275. 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
276. 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
277. Eke, N. Fournier's gangrene: a review of 1726 cases. Br J Surg, 2000. 87: 718. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10848848
278. Subrahmanyam, U., et al. Honey dressing beneficial in treatment of fournier's gangrene. Indian J Surg, 2004. 66: 75. http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.554.4604&rep=rep1&type=pdf
279. Jallali, N., et al. Hyperbaric oxygen as adjuvant therapy in the management of necrotizing fasciitis. Am J Surg, 2005. 189: 462. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15820462
280. 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
281. 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
282. 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
283. 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
284. 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
285. Lauerman, M., et al. Less is More? Antibiotic duration and outcomes in fournier's gangrene. J Trauma Acute Care Surg, 2017. 83: 443. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28538648
286. 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
287. 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
288. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2016 – Healthcare-associated infections acquired in intensive care units. 2016. https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/healthcare-associated-infections-intensive-care-unitsannual-epidemiological-0
289. Centers for Disease Control and Prevention. Procedure-associated Module 9: Surgical Site Infection (SSI) Event. 2017. https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/9pscssicurrent.pdf
290. 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
291. 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
292. 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
293. 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
294. 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

295. 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

296. 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

297. 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

298. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Systematic review and evidencebased guidance on perioperative antibiotic prophylaxis. 2013.
https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/Perioperative%20antibiotic%20prophylaxis%20-%20June%202013.pdf

299. [No authors listed]. Antibacterial prophylaxis in surgery: 2 - Urogenital, obstetric and gynaecological surgery. Drug Ther Bull, 2004. 42: 9.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15067952

300. Foon, R., et al. Prophylactic antibiotics to reduce the risk of urinary tract infections after urodynamic studies [Systematic Review]. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2012. 10: 10.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23076941

301. 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

302. Hirakauva, Ey., et al. Incidence of urinary infection in women after urodynamic study (UDS). Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2011. 22. [No abstract available].

303. 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

304. 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

305. 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

306. 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

307. Hsieh, C.H., et al. The Effectiveness of Prophylactic Antibiotics with Oral Levofloxacin against Post-Shock Wave Lithotripsy Infectious Complications: A Randomized Controlled Trial. Surgical Infections, 2016. 17: 346.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26910613

308. 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

309. 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

310. Dahm, P., et al. Evidence-based Urology. BMJ Books London, 2010: 50.

311. 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

312. 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

313. 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

314. 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.researchgate.net/publication/289651865

315. 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.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15354517

316. 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

317. 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

318. 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

319. Kanjanawongdeengam, P., et al. (2009) Reduction in bacteremia rates after rectum sterilization before transrectal, ultrasound-guided prostate biopsy: a randomized controlled trial. J Med Assoc Thai, 2009. 92: 1621.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20043564

320. 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

321. 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

322. Brown, R.W., et al. (1981) Bacteremia and bacteriuria after transrectal prostatic biopsy. Urology, 1981. 18: 145.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7269016

323. 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.jurology.com/doi/full/10.1016/j.juro.2015.02.1685

324. 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

325. Bonkat, G., et al. EAU Guidelines on Urological Infection. In: EAU Guidelines, edition presented at the annual EAU Congress Copenhagen 2018. ISBN 978-94-92671-01-1.

326. Takenaka, A., et al. A prospective randomized comparison of diagnostic efficacy between transperineal and transrectal 12-core prostate biopsy. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2008. 11: 134.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17533394

327. Hara, R., et al. Optimal approach for prostate cancer detection as initial biopsy: prospective randomized study comparing transperineal versus transrectal systematic 12-core biopsy. Urology, 2008. 71: 191.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18308081

328. 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&vmode=PUBREADER

329. Yang, L., et al. Clinical significance of antibiotic prophylaxis for transrectal prostate biopsy. Zhonghua Wai Ke Za Zhi, 2001. 39: 940.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16201177

330. 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

331. 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

332. 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

333. 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].

334. Thompson, P.M., et al. The problem of infection after prostatic biopsy: The case for the transperineal approach. Br J Urol, 1982. 54: 736.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7150932

335. 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

336. Lista, F., et al. Efficacy and safety of fosfomycin-trometamol in the prophylaxis for transrectal prostate biopsy. Prospective randomized comparison with ciprofloxacin. Actas Urol Esp, 2014. 38: 391.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24775812

337. Chazan, B., et al. Antimicrobial prophylaxis for transrectal ultrasound guided biopsy of prostate: A comparative study between single dose of Gentamicin vs. Ofloxacin. Int J Inf Dis, 2010. Conference: 14th International Congress on Infectious Diseases (ICID) Miami. https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(10)01970-3/fulltext

338. Yamamoto, S., et al. Antibiotic prophylaxis for transrectal prostate biopsy: A prospective randomized study of tosufloxacin versus levofloxacin. Int J Urol, 2008. 15: 604.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18462354

339. Cormio, L., et al. Antimicrobial prophylaxis for transrectal prostatic biopsy: A prospective study of ciprofloxacin vs piperacillin/tazobactam. BJU Int, 2002. 90: 700.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12410751

340. Cam, K., et al. Prospective assessment of the efficacy of single dose versus traditional 3-day antimicrobial prophylaxis in 12-core transrectal prostate biopsy. Int J Urol, 1001. 15: 997.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18721198

341. Caskurlu, T., et al. MP48-01 Prevalence of antibiotic resistance in fecal flora before transrectal ultrasound-guided prostate biopsy and clinical impact of targeted antibiotic prophylaxis. J Urol, 2015. 193: e594.
https://www.jurology.com/doi/pdf/10.1016/j.juro.2015.02.1675

342. Zani, E.L., et al. Antibiotic prophylaxis for transrectal prostate biopsy. Cochrane database of systematic reviews, 2011. 11: CD006576.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21563156

343. Walker, J.T., et al. Reducing Infectious Complications Following Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy: A Systematic Review. Rev Urol, 2016. 18: 73.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27601966

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ К КЛИНИЧЕСКИМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ 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/11857671

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

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=7995662420169146561 4

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/11696746

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

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/19258398

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

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_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/17944890

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

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/11067699

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

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/21224456

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

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/25621434

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

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/19636034

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

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/22989174

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

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/26342812

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

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/23157606

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

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_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/27693447

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_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

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/27701661

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

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/16945476

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.
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 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. 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

36. 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

37. Int. Diabetes Federation, 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

38. Yuan, Z., et al. Diabetic cystopathy: A review. J Diabetes, 2015. 7: 442.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25619174

39. 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

40. 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

41. Gajewski, J.B., et al. An International Continence Society (ICS) report on the terminology for adult neurogenic lower urinary tract dysfunction (ANLUTD). Neurourol Urodyn, 2018. 37: 1152.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29149505

42. 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

43. 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

44. 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

45. 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

46. 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

47. 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

48. Çetinel, 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

49. 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

50. Ineichen, B.V., et al. High EDSS can predict risk for upper urinary tract damage in patients with multiple sclerose. Mult Scler, 2018. 24: 529.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28367674

51. Bors, E., et al. History and physical examination in neurological urology. J Urol, 1960. 83: 759.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13802958

52. 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

53. 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

54. 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

55. 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

56. 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

57. 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

58. Kessler, T.M. Diagnosis of urinary incontinence. JAMA, 2008. 300: 283; author reply 283.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18632541

59. 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

60. 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

61. Henze, T. Managing specific symptoms in people with multiple sclerosis. Int MS J, 2005. 12: 60.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16417816

62. 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.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19841636

63. 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

64. 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

65. 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

66. 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

67. 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

68. 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

69. 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

70. 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

71. 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/22396437

72. 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

73. 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

74. 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 Urol, 2017. 17: 88.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28927392

75. 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

76. 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

77. 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

78. 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

79. 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

80. 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.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28139847

81. 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

82. 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

83. 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

84. 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

85. 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

86. 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

87. 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

88. 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

89. 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

90. 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

91. 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

92. 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

93. 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

94. 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

95. 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

96. Husmann, D.A. Mortality following augmentation cystoplasty: A transitional urologist's viewpoint. J Pediatr Urol, 2017.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28645552

97. 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

98. 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

99. Harrison, S., et al. Urinary incontinence in neurological disease: assessment and management. NICE Clinical Guideline 2012. [CG148].
https://www.nice.org.uk/guidance/cg148

100. 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

101. 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

102. 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

103. Brown, D., Atlas of regional anesthesia. 3rd. ed. 2006, Philadelphia

104. Standring, S., Gray's anatomy, 40th ed. 2008.

105. 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

106. 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

107. 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

108. 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

109. McGuire, E.J., et al. Leak-point pressures. Urol Clin North Am, 1996. 23: 253.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8659025

110. 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

111. 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

112. 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

113. 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

114. 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

115. 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

116. 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

117. 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

118. 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

119. 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

120. 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

121. Marks, B.K., et al. Videourodynamics: indications and technique. Urol Clin North Am, 2014. 41: 383. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25063594
122. 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
123. 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
124. 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
125. 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
126. 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
127. Lapides, J. Neurogenic bladder. Principles of treatment. Urol Clin North Am, 1974. 1: 81. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4428540
128. 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
129. 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
130. 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
131. 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
132. 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
133. 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
134. 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
135. Störrer, M., et al. Diagnosis and treatment of bladder dysfunction in spinal cord injury patients. Eur Urol Update Series 1994. 3: 170. [No abstract available].
136. Apostolidis, A., et al., Neurologic Urinary and Faecal Incontinence, In: Incontinence 6th Edition, P. Abrams, L. Cardozo, S. Khoury & A. Wein, Editors. 2017.
137. 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
138. 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
139. 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
140. 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
141. 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. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22118255
142. 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
143. 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
144. Bauer, S.B. Neurogenic bladder: etiology and assessment. Pediatr Nephrol, 2008. 23: 541. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18270749
145. 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
146. Reinberg, Y., et al. Renal rupture after the Crede maneuver. J Pediatr, 1994. 124: 279. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8301439
147. Wyndaele, J.J., et al. Neurologic urinary incontinence. Neurourol Urodyn, 2010. 29: 159. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20025021
148. 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
149. 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
150. 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
151. 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
152. 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
153. 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
154. 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

155. 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

156. 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

157. 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

158. 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

159. 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

160. 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

161. 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

162. 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

163. 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

164. 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

165. 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

166. 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

167. 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

168. Phe, V., et al. Management of neurogenic bladder in patients with multiple sclerosis. Nat Rev Urol, 2016. 13: 275.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27030526

169. Andersson, K.E. Antimuscarinic mechanisms and the overactive detrusor: an update. Eur Urol, 2011. 59: 377.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21168951

170. 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

171. 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

172. 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

173. 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

174. 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

175. 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

176. 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

177. Stothers, L., et al. An integrative review of standardized clinical evaluation tool utilization in anticholinergic drug trials for neurogenic lower urinary tract dysfunction. Spinal Cord, 2016. 31: 31.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27241452

178. 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

179. Cameron, A.P. Pharmacologic therapy for the neurogenic bladder. Urol Clin North Am, 2010. 37: 495.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20955901

180. 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

181. 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

182. 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

183. 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

184. 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

185. 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

186. 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

187. 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

188. 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

189. 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

190. Carl, S., et al. Darifenacin is also effective in neurogenic bladder dysfunction (multiple sclerosis). Urology, 2006. 68: 250. [No abstract available].

191. 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

192. 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

193. 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

194. 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

195. 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

196. Schroder, A., et al. Efficacy, safety, and tolerability of intravesically administered 0.1% oxybutynin 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

197. 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

198. 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

199. 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

200. 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

201. 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

202. 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

203. 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

204. 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

205. 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

206. 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

207. 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

208. 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

209. 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

210. 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

211. Wyndaele, J.J. Intermittent catheterization: which is the optimal technique? Spinal Cord, 2002. 40: 432. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12185603

212. Prieto-Fingerhut, T., et al. A study comparing sterile and nonsterile urethral catheterization in patients with spinal cord injury. Rehabil Nurs, 1997. 22: 299. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9416190

213. 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

214. 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

215. 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

216. 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

217. 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].

218. 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

219. Wyndaele, J.J. Complications of intermittent catheterization: their prevention and treatment. Spinal Cord, 2002. 40: 536.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12235537

220. 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

221. 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

222. 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

223. 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

224. 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

225. 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

226. 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

227. 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

228. 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

229. 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

230. 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

231. Di Stasi, S.M., et al. Intravesical oxybutynin: mode of action assessed by passive diffusion and electromotive administration with pharmacokinetics of oxybutynin and N-desethyl oxybutynin. J Urol, 2001. 166: 2232.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11696741

232. 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

233. 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

234. 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

235. 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

236. 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

237. 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

238. 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

239. 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

240. 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

241. Wagle Shukla, A., et al. Botulinum Toxin Therapy for Parkinson's Disease. Semin Neurol, 2017. 37: 193.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28511260

242. 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

243. 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

244. 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

245. 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

246. 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

247. 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/28431196

248. Cruz, F., et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Eur Urol, 2011. 60: 742.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21798658

249. 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

250. 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

251. 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

252. Huang, M., et al. Effects of botulinum toxin A injections in spinal cord injury patients with detrusor overactivity and detrusor sphincter dyssynergia. J Rehab Med, 2016. 48: 683.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27563834

253. 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

254. 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

255. 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/8927407

256. 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

257. 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/15947626

258. 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

259. 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

260. 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

261. 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

262. 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

263. 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

264. 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

265. 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.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25315169

266. 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

267. 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

268. 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

269. 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

270. 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

271. 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

272. 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

273. 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

274. 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

275. 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)]. Prog Urol, 2018. 28: 39.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29102375

276. 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

277. 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

278. 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

279. 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

280. 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

281. 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

282. Janknegt, R.A., et al. Electrically stimulated gracilis sphincter for treatment of bladder sphincter incontinence. Lancet, 1992. 340: 1129.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1359213

283. 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

284. 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

285. 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

286. 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

287. 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

288. 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

289. 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

290. 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

291. 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

292. 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

293. 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

294. 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

295. 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

296. 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

297. 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

298. 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

299. 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

300. 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

301. 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

302. 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

303. 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

304. Wilson, T.S., et al. UroLume stents: lessons learned. J Urol, 2002. 167: 2477.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11992061

305. 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

306. 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

307. 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

308. 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

309. 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

310. 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

311. 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

312. 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

313. 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

314. 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

315. 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

316. 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

317. Young, B., et al. Percutaneous sacral rhizotomy for neurogenic detrusor hyperreflexia. J Neurosurg, 1980. 53: 85.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7411212

318. 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

319. 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

320. 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

321. 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: methods, indications, results, complications, and future prospects. Acta Neurochir, 2007. 97: 333.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17691394

322. 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

323. 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

324. 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

325. Wollner, J., et al. Surgery Illustrated - surgical atlas sacral neuromodulation. BJU Int, 2012. 110: 146.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22691023

326. 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

327. 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

328. 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

329. Puccini, F., et al. Sacral neuromodulation: an effective treatment for lower urinary tract symptoms in multiple sclerosis. Int Urogynecol J, 2016. 27: 347.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26156206

330. 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/26156206

331. 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

332. 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

333. 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

334. Duel, B.P., et al. Alternative techniques for augmentation cystoplasty. J Urol, 1998. 159: 998.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9474216

335. Snow, B.W., et al. Bladder autoaugmentation. Urol Clin North Am, 1996. 23: 323.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8659030

336. 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

337. 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

338. 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

339. 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: 260.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25524480

340. 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

341. 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

342. 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

343. 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

344. 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

345. 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

346. 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

347. 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

348. 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

349. 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

350. 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

351. 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

352. 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

353. 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

354. 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

355. 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

356. 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

357. 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

358. Bakke, A., et al. Bacteriuria in patients treated with clean intermittent catheterization. Scand J Infect Dis, 1991. 23: 577.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9043503

359. 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

360. 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

361. 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

362. 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

363. 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

364. 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

365. 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

366. 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

367. D'Hondt, F., et al. Urinary tract infections in patients with spinal cord injuries. Curr Infect Dis Rep, 2011. 13: 544.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21853416

368. 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

369. 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

370. 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

371. 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

372. 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

373. 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

374. 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

375. 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.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30350886

376. Poirier, C., et al. Prevention of urinary tract infections by antibiotic cycling in spinal cord injury patients and low emergence of multidrug resistant bacteria. Med Mal Infect, 2016. 16: 16.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27321478

377. 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

378. 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

379. 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

380. 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;aulast=Pannek

381. 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

382. Lombardi, G., et al. Management of sexual dysfunction due to central nervous system disorders: systematic review. BJU Int, 2015. 115 Suppl 6: 47.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26193811

383. Jungwirth, A., et al., EAU Guidelines on Male Infertility. In: EAU Guidelines, edition presented at the annual EAU Congress Barcelona 2019. ISBN 978-94-92671-04-2.
https://uroweb.org/guideline/male-infertility/

384. Hatzimouratidis, K., et al., EAU guidelines on Male Sexual Dysfunction. In: EAU Guidelines, edition presented at the annual EAU Congress Barcelona 2019. ISBN 978-94-92671-04-2.
https://uroweb.org/guideline/male-sexual-dysfunction/

385. Foley, F.W., Sexuality, In: Multiple Sclerosis: A Guide for Families K. RC., Editor. 2006, Demos Medical Publishing: New York, USA.

386. Annon, J.S., PLISSIT Therapy, In: Handbook of Innovative Psychotherapies. R. Corsini, Editor. 1981, Wiley & Sons: New York.

387. 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

388. 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

389. '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

390. 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

391. 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

392. 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

393. 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

394. 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.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14678378

395. 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

396. 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

397. 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

398. 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

399. Levine, L.A. External devices for treatment of erectile dysfunction. Endocrine, 2004. 23: 157.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15146095

400. 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/15146095

401. Bella, A.J., et al. Intracavernous pharmacotherapy for erectile dysfunction. Endocrine, 2004. 23: 149.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11402585

402. 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

403. 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

404. 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

405. 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

406. 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

407. 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

408. 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

409. Gross, A.J., et al. Penile prostheses in paraplegic men. Br J Urol, 1996. 78: 262.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8813925

410. 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

411. 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

412. 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

413. 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

414. 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.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26034605

415. 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

416. 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

417. 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

418. Beretta, G., et al. Reproductive aspects in spinal cord injured males. Paraplegia, 1989. 27: 113.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2717193

419. 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

420. 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

421. 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

422. 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

423. 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

424. 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

425. 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

426. 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

427. 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

428. 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

429. 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

430. 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

431. 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

432. 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

433. 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

434. 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.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11743305

435. 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

436. 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

437. 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

438. 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

439. Szymanski, K.M., et al. Sexual identity and orientation in adult men and women with spina bifida. J Pediatr Rehab Med, 2017. 10: 313.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29125522

440. Kessler, T.M., et al. Sexual dysfunction in multiple sclerosis. Expert Rev Neurother, 2009. 9: 341.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19271943

441. 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

442. 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

443. 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

444. 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

445. 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

446. 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

447. 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

448. 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

449. 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

450. 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

451. 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

452. 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

453. 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

454. 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

455. Baker, E.R., et al. Risks associated with pregnancy in spinal cord-injured women. Obstet Gynecol, 1992. 80: 425.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1495699

456. 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

457. 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

458. 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

459. 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

460. 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

461. 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

462. 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

463. 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

464. 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

465. 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/29036844

466. 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

467. 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

468. 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

469. 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

470. 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

471. 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

472. 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 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-evidencemarch-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, ICUD, Distributed by Editions 21, 2003,
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. Yasui, T., et al. 2082 Association of the loci 5q35.3, 7q14.3, and 13.q14.1 with urolithiasis: A casecontrol study in the Japanese population, involving genome-wide association study. J Urol, 2013. 189: e854. https://www.jurology.com/article/S0022-5347(13)02777-8/abstract
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 meta-analysis. Medicine (Baltimore), 2018. 97: e9460. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29505519
22. Hesse, A.T., et al. 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. 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.
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 metaanalysis. AJR Am J Roentgenol, 2008. 191: 396.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18647908

55. 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

56. 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

57. Pearle, M.S., et al., Medical management of urolithiasis. 2nd International consultation on Stone Disease, Denstedt J., Khoury S. eds. 2008.
https://www.researchgate.net/publication/260000334_2nd_International_Consultation_on_Stone_Disease

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/15843235

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 32nd EAU Annual Meeting, London, 2017, 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.
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=20171118T0801492910

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.
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. Palmer, L.S. Pediatric urologic imaging. Urol Clin North Am, 2006. 33: 409.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16829274

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. 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

84. 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

85. 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

86. 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

87. 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

88. Riccabona, M., et al. Conventional imaging in paediatric uroradiology. Eur J Radiol, 2002. 43: 100.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12127207

89. 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

90. 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

91. 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

92. 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/

93. 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

94. 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

95. 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

96. 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

97. Pathan, S.A., et al. A Systematic Review and Meta-analysis Comparing the Efficacy of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, Opioids, and Paracetamol in the Treatment of Acute Renal Colic. Eur Urol, 2018. 73: 583.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29174580

98. Afshar, K., et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and non-opioids for acute renal colic. Cochrane Database Syst Rev, 2015: CD006027.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26120804

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: meta-analyses 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. 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

103. 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

104. 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

105. Hollingsworth, J.M., et al. Alpha blockers for treatment of ureteric stones: systematic review and meta-analysis. BMJ, 2016. 355: i6112.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27908918

106. 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

107. 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

108. 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

109. 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

110. 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

111. 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

112. 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

113. Borghi, L., et al. Nifedipine and methylprednisolone in facilitating ureteral stone passage: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Urol, 1994. 152: 1095.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8072071

114. 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

115. 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

116. 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

117. 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

118. 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

119. 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

120. 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

121. 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

122. Pickard, R., et al. Medical expulsive therapy in adults with ureteric colic: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. Lancet, 2015. 386: 341.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25998582

123. Furyk, J.S., et al. Distal Ureteric Stones and Tamsulosin: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, Multicenter Trial. Ann Emerg Med, 2016. 67: 86.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26194935

124. Sur, R.L., et al. Silodosin to facilitate passage of ureteral stones: a multi-institutional, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. Eur Urol, 2015. 67: 959.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25465978

125. 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

126. 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

127. Bernardo, N.O., et al. Chemolysis of urinary calculi. Urol Clin North Am, 2000. 27: 355.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10778477

128. 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

129. Rodman, J.S., et al. Dissolution of uric acid calculi. J Urol, 1984. 131: 1039.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6726897

130. Becker, G. Uric acid stones. Nephrology, 2007. 12: S21.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17316272

131. 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

132. 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

133. 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

134. 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

135. 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

136. 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

137. 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

138. 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

139. 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

140. 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

141. Semins, M.J., et al. The effect of shock wave rate on the outcome of shock wave lithotripsy: a metaanalysis. J Urol, 2008. 179: 194.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18001796

142. Li, K., et al. Optimal frequency of shock wave lithotripsy in urolithiasis treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Urol, 2013. 190: 1260.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23538240

143. Nguyen, D.P., et al. Optimization of Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy Delivery Rates Achieves Excellent Outcomes for Ureteral Stones: Results of a Prospective Randomized Trial. J Urol, 2015. 194: 418.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25661296

144. 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

145. 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

146. 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

147. 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

148. 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

149. 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.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29048206

150. 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

151. 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

152. 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

153. 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

154. 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

155. 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

156. 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

157. 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

158. 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

159. 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

160. 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

161. 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/12050487

162. Aboumarzouk, O.M., et al. Analgesia for patients undergoing shockwave lithotripsy for urinary stones - a systematic review and meta-analysis. Int Braz J Urol, 2017. 43: 394.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28338301

163. 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

164. 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

165. 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

166. 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

167. Zhu, Y., et al. alpha-Blockers to assist stone clearance after extracorporeal shock wave lithotripsy: a meta-analysis. BJU Int, 2010. 106: 256.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19889063

168. 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

169. 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

170. 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

171. 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

172. 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

173. 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

174. 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

175. 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

176. 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/16481097

177. 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

178. 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

179. 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

180. 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

181. Zanetti, G., et al. Cardiac dysrhythmias induced by extracorporeal shockwave lithotripsy. J Endourol, 1999. 13: 409.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10479005

182. 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

183. 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

184. 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

185. 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

186. 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

187. 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

188. 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

189. 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

190. 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

191. 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

192. 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

193. 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/24162890

194. 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

195. 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

196. 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

197. 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

198. 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

199. 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

200. 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/28586770

201. 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

202. 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

203. 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

204. 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

205. 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

206. 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

207. 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

208. Cybulski, P.A., et al. Ureteroscopy: anesthetic considerations. Urol Clin North Am, 2004. 31: 43.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15040400

209. 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

210. 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

211. 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

212. Ambani, S.N., et al. Ureteral stents for impassable ureteroscopy. J Endourol, 2013. 27: 549.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23066997

213. 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

214. 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

215. 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

216. 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

217. 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.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22982421

218. 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

219. 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

220. 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

221. 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

222. 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

223. Pierre, S., et al. Holmium laser for stone management. World J Urol, 2007. 25: 235.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17340157

224. 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

225. 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

226. 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

227. John, T.T., et al. Adjunctive tamsulosin improves stone free rate after ureteroscopic lithotripsy of large renal and ureteric calculi: prospective randomized study. Urology, 2010. 75: 1040.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19819530

228. 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

229. 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

230. 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

231. 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

232. 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

233. 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

234. Moon, T.D. Ureteral stenting--an obsolete procedure? J Urol, 2002. 167: 1984.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11956423

235. 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

236. 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

237. Geavlete, P., et al. Complications of 2735 retrograde semirigid ureteroscopy procedures: a singlecenter experience. J Endourol, 2006. 20: 179.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16548724

238. 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. Eur Urol, 2014. 66: 102.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24507782

239. 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

240. 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, EAU Guidelines Office, Editor. 2017, European Association of Urology Guidelines Office: Arnhem, The Netherlands.
https://uroweb.org/guideline/thromboprophylaxis/

241. 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

242. 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

243. Wang, Y., et al. Prone versus modified supine position in percutaneous nephrolithotomy: a prospective randomized study. Int J Med Sci, 2013. 10: 1518.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24046526

244. 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

245. Yuan, D., et al. Supine Versus Prone Position in Percutaneous Nephrolithotomy for Kidney Calculi: A Meta-Analysis. J Endourol, 2016. 30: 754.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27072075

246. 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

247. 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

248. 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

249. 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

250. Jessen, J.P., et al. Percutaneous nephrolithotomy under combined sonographic/radiologic guided puncture: results of a learning curve using the modified Clavien grading system. World J Urol, 2013. 31: 1599.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23283412

251. Wang, K., et al. Ultrasonographic versus Fluoroscopic Access for Percutaneous Nephrolithotomy: A Meta-Analysis. Urol Int, 2015. 95: 15.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25678305

252. 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

253. Desai, M.R., et al. A prospective randomized comparison of type of nephrostomy drainage following percutaneous nephrostolithotomy: large bore versus small bore versus tubeless. J Urol, 2004. 172: 565.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15247731

254. 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

255. 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

256. Istanbulluoglu, M.O., et al. Effectiveness of totally tubeless percutaneous nephrolithotomy in selected patients: a prospective randomized study. Int Urol Nephrol, 2009. 41: 541.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19165617

257. 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

258. Gonen, M., et al. Tubeless and stentless percutaneous nephrolithotomy in patients requiring supracostal access. Urol Int, 2009. 82: 440.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19506412

259. 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

260. Zanetti, G., et al. Infections and urolithiasis: current clinical evidence in prophylaxis and antibiotic therapy. Arch Ital Urol Androl, 2008. 80: 5.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18533618

261. 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

262. 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

263. Mariappan, P., et al. Stone and pelvic urine culture and sensitivity are better than bladder urine as predictors of urosepsis following percutaneous nephrolithotomy: a prospective clinical study. J Urol, 2005. 173: 1610.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15821509

264. 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

265. 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

266. 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

267. Klingler, H.C., et al. Stone treatment and coagulopathy. Eur Urol, 2003. 43: 75.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12507547

268. 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

269. 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

270. 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

271. 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

272. Razvi, H., et al. Risk factors for perinephric hematoma formation after shockwave lithotripsy: a matched case-control analysis. J Endourol, 2012. 26: 1478.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22712655

273. 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

274. 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

275. Becopoulos, T., et al. Extracorporeal lithotripsy in patients with hemophilia. Eur Urol, 1988. 14: 343.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3169076

276. 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

277. Zanetti, G., et al. Cardiac dysrhythmiastreated with antithrombotic agents. J Endourol, 2001. 15: 237.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11339387

278. 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

279. 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

280. 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

281. Elkoushy, M.A., et al. Ureteroscopy in patients with coagulopathies is associated with lower stonefree rate and increased risk of clinically significant hematuria. Int Braz J Urol, 2012. 38: 195.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22555043

282. 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

283. 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/9763079

284. Kuo, R.L., et al. Use of ureteroscopy and holmium:YAG laser in patients with bleeding diatheses. Urology, 1998. 52: 609.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9763079

285. 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

286. 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

287. 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

288. 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

289. 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

290. 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

291. 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

292. 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

293. 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

294. 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

295. 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

296. 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

297. 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

298. 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

299. 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

300. Hubner, W., et al. Treatment of caliceal calculi. Br J Urol, 1990. 66: 9.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2393803

301. 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

302. Glowacki, L.S., et al. The natural history of asymptomatic urolithiasis. J Urol, 1992. 147: 319.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11121982

303. 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

304. Rebuck, D.A., et al. The natural history of renal stone fragments following ureteroscopy. Urology, 2011. 77: 564.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21109293

305. 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

306. 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

307. Argyropoulos, A.N., et al. Evaluation of outcome following lithotripsy. Curr Opin Urol, 2010. 20: 154.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19898239

308. 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

309. 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

310. 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

311. 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

312. 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

313. 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

314. 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/25295266

315. 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

316. 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/25177768

317. 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

318. 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

319. De, S., et al. Percutaneous nephrolithotomy versus retrograde intrarenal surgery: a systematic review and meta-analysis. Eur Urol, 2015. 67: 125.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25064687

320. 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

321. Kumar, A., et al. A Prospective Randomized Comparison Between Shock Wave Lithotripsy and Flexible Ureterorenoscopy for яower Caliceal Stones </=2 cm: A Single-Center Experience. J Endourol, 2015. 29: 575.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25203489

322. 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

323. 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

324. Sumino, Y., et al. Predictors of lower pole renal stone clearance after extracorporeal shock wave lithotripsy. J Urol, 2002. 168: 1344.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12352389

325. 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

326. 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

327. 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

328. 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

329. 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

330. 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

331. 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

332. 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

333. 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

334. 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

335. Segura, J.W. Current surgical approaches to nephrolithiasis. Endocrinol Metab Clin North Am, 1990. 19: 919.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2081519

336. 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

337. 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

338. 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

339. 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

340. 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

341. 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/16479213

342. 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

343. 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

344. 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

345. 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/23454154

346. 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

347. 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

348. 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

349. Soltani M.H., et al. Stented Versus Stentless Laparoscopic Ureterolithotomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Laparoen Adv Surg Tech, 2017. 27: 1269.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28631946

350. 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

351. 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

352. 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

353. 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

354. Rabbani, S.M. Treatment of steinstrasse by transureteral lithotripsy. Urol J, 2008. 5: 89.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18592460

355. 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

356. 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

357. 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

358. 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

359. Tokas, T., et al. Uncovering the real outcomes of active renal stone treatment by utilizing noncontrast computer tomography: a systematic review of the current literature. World J Urol, 2017. 35: 897.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27738806

360. 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

361. 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

362. 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

363. 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

364. 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

365. 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

366. 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

367. 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

368. 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

369. 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

370. 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

371. Toth, C., et al. Percutaneous nephrolithotomy in early pregnancy. Int Urol Nephrol, 2005. 37: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16132747

372. Kato, H., et al. Continent urinary reservoir formation with transverse colon for patients with pelvic irradiation. Int J Urol, 2002. 9: 200.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12010313

373. 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

374. 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

375. Assimos, D.G. Nephrolithiasis in patients with urinary diversion. J Urol, 1996. 155: 69.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7490901

376. 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

377. 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

378. 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

379. 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

380. 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

381. 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
382. 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
383. 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
384. 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
385. 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
386. Klingler, H.C., et al. Urolithiasis in allograft kidneys. Urology, 2002. 59: 344. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11880067
387. 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
388. 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
389. Gupta, M., et al. Treatment of stones associated with complex or anomalous renal anatomy. Urol Clin North Am, 2007. 34: 431. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17678992
390. Challacombe, B., et al. Multimodal management of urolithiasis in renal transplantation. BJU Int, 2005. 96: 385. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16042735
391. Rifaioglu, M.M., et al. Percutaneous management of stones in transplanted kidneys. Urology, 2008. 72: 508. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18653217
392. Minon Cifuentes, J., et al. Percutaneous nephrolithotomy in transplanted kidney. Urology, 1991. 38: 232. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1887537
393. 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
394. 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
395. 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
396. Lu, H.F., et al. Donor-gifted allograft urolithiasis: early percutaneous management. Urology, 2002. 59: 25. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11796274
397. 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
398. 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
399. Raboy, A., et al. Laparoscopic ureterolithotomy. Urology, 1992. 39: 223. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1532102
400. Gaur, D.D. Retroperitoneal endoscopic ureterolithotomy: our experience in 12 patients. J Endourol, 1993. 7: 501. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8124346
401. Gaur, D.D. Retroperitoneal laparoscopic ureterolithotomy. World J Urol, 1993. 11: 175. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8401638
402. Gaur, D.D., et al. Retroperitoneal laparoscopic pyelolithotomy. J Urol, 1994. 151: 927. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8126827
403. Locke, D.R., et al. Extracorporeal shock-wave lithotripsy in horseshoe kidneys. Urology, 1990. 35: 407. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2336770
404. 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
405. 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
406. 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/8996330
407. 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
408. Skolarikos, A., et al. Ureteropelvic obstruction and renal stones: etiology and treatment. Urolithiasis, 2015. 43: 5. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25362543
409. Edvardsson, V.O., et al. Incidence of kidney stone disease in Icelandic children and adolescents from 1985 to 2013: results of a nationwide study. Pediatr Nephrol, 2018. 33: 1375. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29626242
410. 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
411. 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
412. VanDervoort, K., et al. Urolithiasis in pediatric patients: a single center study of incidence, clinical presentation and outcome. J Urol, 2007. 177: 2300. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17509344
413. 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
414. 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
415. 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
416. 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

417. Lieske, J.C., et al. Stone composition as a function of age and sex. Clin J Am Soc Nephrol, 2014. 9: 2141.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25278549

418. Bevill, M., et al. The Modern Metabolic Stone Evaluation in Children. Urology, 2017. 101: 15.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27838366

419. 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

420. 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

421. 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

422. 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

423. 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

424. 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

425. Marzuillo, P., et al. Why we need a higher suspicion index of urolithiasis in children. J Pediatr Urol, 2017. 13: 164.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28185760

426. 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

427. Issler, N., et al. Epidemiology of paediatric renal stone disease: a 22-year single centre experience in the UK. BMC Nephrol, 2017. 18: 136.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28420322

428. 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

429. 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

430. 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

431. 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

432. 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

433. 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

434. 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

435. 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

436. 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

437. Zeng, G., et al. Treatment of renal stones in infants: comparing extracorporeal shock wave lithotripsy and mini-percutaneous nephrolithotomy. Urol Res, 2012. 40: 599.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/ 22580634

438. 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

439. Jee, J.Y., et al. Efficacy of extracorporeal shock wave lithotripsy in pediatric and adolescent urolithiasis. Korean J Urol, 2013. 54: 865.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24363869

440. Dobrowiecka, K., et al. Early complications of extracorporeal shockwave lithotripsy in the records of the Department of Paediatrics, Nephrology and Allergology of the Military Institute of Medicine – preliminary results. Dev Period Med, 2018. 22: 260.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30281522

441. 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

442. 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

443. 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

444. 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

445. 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

446. 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

447. 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

448. Dogan, H.S., et al. Factors affecting complication rates of ureteroscopic lithotripsy in children: results of multi-institutional 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

449. 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

450. 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

451. 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

452. Cannon, G.M., et al. Ureteroscopic management of lower-pole stones in a pediatric population. J Endourol, 2007. 21: 1179.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17949321

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. 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

455. Suliman, A., et al. Flexible ureterorenoscopy to treat upper urinary tract stones in children. Urolithiasis, 2018.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30370467

456. 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

457. 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

458. 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

459. 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

460. 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

461. 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

462. 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

463. 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

464. Daggulli, M., et al. Micro-percutaneous nephrolithotomy in the treatment of pediatric nephrolithiasis: A single-center experience. J Pediatr Surg, 2016. 51: 626.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26460156

465. 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

466. 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/1

467. 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

468. 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

469. 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

470. 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

471. 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

472. 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

473. 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

474. 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

475. 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

476. 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

477. 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

478. 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

479. 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

480. 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

481. Yilmaz, G., et al. Are preservatives necessary in 24-hour urine measurements? Clin Biochem, 2008. 41: 899.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18371307

482. Coe, F.L., et al. Kidney stone disease. J Clin Invest, 2005. 115: 2598.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16200192

483. 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/6502804

484. 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.

485. Hesse A, T.H., Jahnen A., Urinary Stones: Diagnosis, Treatment and Prevention of Recurrence., In: Uric acid stones. 2002, S Karger AG,: Basel.

486. 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

487. 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

488. 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

489. Rodgers AL, et al. What can it teach us?, In: Proceedings of Renal Stone Disease 1st Annual International Urolithiasis Research Symposium, 2-3 November 2006., Evan A.P., Lingeman J.E. Eds. 2007, American Institute of Physics: Melville, New York.

490. 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

491. Katarzyna, T.-J., et al. Determining normal values of urinary phosphorus excretion in 3913 healthy children aged 2–18 to aid early diagnosis and treatment for urolithiasis. Acta Paediatrica, 2017. 106: 1170.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28370428

492. 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

493. 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

494. 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

495. 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

496. 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

497. 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

498. 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

499. 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

500. 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

501. 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

502. 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

503. 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

504. 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.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24752465

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. 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

508. 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

509. 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

510. 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

511. 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

512. Coe, F.L. Hyperuricosuric calcium oxalate nephrolithiasis. Adv Exp Med Biol, 1980. 128: 439.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/

513. Hyperuricosuric calcium stone disease, In: Kidney Stones: Medical and Surgical Management, Coe FL, Pak CYC, Parks JH, Preminger GM, Eds. 1996, Lippincott-Raven: Philadelphia.

514. 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

515. Madore, F., et al. Nephrolithiasis and risk of hypertension. Am J Hypertens, 1998. 11: 46.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9504449

516. 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

517. Tiselius, H.G., et al. Effects of citrate on the different phases of calcium oxalate crystallization. Scanning Microsc, 1993. 7: 381.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8316807

518. 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

519. 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

520. 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

521. Soygur, T., et al. Effect of potassium citrate therapy on stone recurrence and residual fragments after shockwave lithotripsy in lower caliceal calcium oxalate urolithiasis: a randomized controlled trial. J Endourol, 2002. 16: 149.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12028622

522. Premgamone, A., et al. A long-term study on the efficacy of a herbal plant, Orthosiphon grandiflorus, and sodium potassium citrate in renal calculi treatment. Southeast Asian J Trop Med Public Health, 2001. 32: 654.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11944733

523. 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

524. 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

525. 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

526. Miano L, et al. A placebo controlled double-blind study of allopurinol in severe recurrent idiopathic renal lithiasis, In: Urolithiasis and Related Clinical Research. Schwille PO, Robertson WG, Vahlensieck W., Eds. 1985, Plenum Press: New York.

527. 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

528. Robertson, W.G., et al., A Multicentre Trial to Evaluate Three Treatments for Recurrent Idiopathic Calcium Stone Disease — A Preliminary Report, In: Urolithiasis and Related Clinical Research, Schwille P., Smith L., Robertson W. & Vahlensieck W., Editors. 1985, Springer US.

529. Smith, M.J. Placebo versus allopurinol for renal calculi. J Urol, 1977. 117: 690.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/875139

530. 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/7776415

531. 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

532. 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

533. 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

534. Jarrar, K., et al. Struvite stones: long term follow up under metaphylaxis. Ann Urol (Paris), 1996. 30: 112.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8766146

535. 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

536. 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

537. 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

538. 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

539. Hoppe, B., et al. The primary hyperoxalurias. Kidney Int, 2009. 75: 1264.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19225556

540. 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

541. Brocks, P., et al. Do thiazides prevent recurrent idiopathic renal calcium stones? Lancet, 1981. 2: 124.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6361755

542. 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

543. 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

544. 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

545. 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

546. 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

547. 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

548. Ahlstrand, C., et al. Prophylactic treatment of calcium-stone-formers with hydrochlorothiazide and magnesium., In: Renal Stones—Aspects on Their Formation, Removal and Prevention, H.G. Tiselius, Editor. 1996, Akademitryck AB: Edsbruk, Sweden.

549. 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

550. 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
551. 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
552. 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
553. 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
554. Wolf, H., et al. Do thiazides prevent recurrent idiopathic renal calcium oxalate stones? Proc Eur Dial Transplant Assoc, 1983. 20: 477. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6361755
555. 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
556. 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
557. 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
558. 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
559. 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
560. 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
561. 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
562. 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
563. 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
564. Maxwell P.A. Genetic renal abnormalities. Medicine, 2007. 35: 386. https://www.medicinejournal.co.uk/article/S1357-3039(07)00109-0/abstract
565. 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
566. Cameron, M.A., et al. Uric acid nephrolithiasis. Urol Clin North Am, 2007. 34: 335. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17678984
567. 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
568. 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
569. 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
570. Wagner, C.A., et al. Urinary pH and stone formation. J Nephrol, 2010. 23 Suppl 16: S165. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21170875
571. Miano, R., et al. Stones and urinary tract infections. Urol Int, 2007. 79 Suppl 1: 32. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17726350
572. 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.
573. Low, R.K., et al. Uric acid-related nephrolithiasis. Urol Clin North Am, 1997. 24: 135. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9048857
574. Shekarriz, B., et al. Uric acid nephrolithiasis: current concepts and controversies. J Urol, 2002. 168: 1307. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12352383
575. Pak, C.Y., et al. Mechanism for calcium urolithiasis among patients with hyperuricosuria: supersaturation of urine with respect to monosodium urate. J Clin Invest, 1977. 59: 426. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14173
576. 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
577. 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
578. 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
579. 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
580. 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
581. Bichler, K.H., et al. Urinary infection stones. Int J Antimicrob Agents, 2002. 19: 488. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12135839
582. 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
583. Thompson, R.B., et al. Bacteriology of infected stones. Urology, 1973. 2: 627. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4587909
584. 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

585. 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.
586. 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
587. 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
588. 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
589. Milliner, D.S., et al. Urolithiasis in pediatric patients. Mayo Clin Proc, 1993. 68: 241. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8474265
590. Rogers, A., et al. Management of cystinuria. Urol Clin North Am, 2007. 34: 347. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17678985
591. 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
592. 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
593. Knoll, T., et al. Cystinuria in childhood and adolescence: recommendations for diagnosis, treatment, and follow-up. Pediatr Nephrol, 2005. 20: 19. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15602663
594. 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
595. Nakagawa, Y., et al. Clinical use of cystine supersaturation measurements. J Urol, 2000. 164: 1481. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11025687
596. 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. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11762791
597. Ng, C.S., et al. Contemporary management of cystinuria. J Endourol, 1999. 13: 647. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10608516
598. 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
599. Matlaga, B.R., et al. Drug-induced urinary calculi. Rev Urol, 2003. 5: 227. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16985842
600. Beltrami, P., et al. The endourological treatment of renal matrix stones. Urol Int, 2014. 93: 394. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24969358
601. 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

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 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. Türk, 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., et al. Interventions for Bladder stones in Adults and Children: A Systematic Review from the European Association of Urology Urolithiasis Guidelines Panel. 2019. http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42018100033
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. 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. 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/
8. Guyatt, G.H., et al. Going from evidence to recommendations. BMJ, 2008. 336: 1049. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18467413
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. 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
20. Türk, C., et al., EAU Guidelines on Urolithiasis, in European Association of Urology Guidelines. 2019, EAU Guidelines Office: Arnhem, The Netherlands.
21. Soliman, N.A., et al. Endemic bladder calculi in children. Pediatr Nephrol, 2017. 32: 1489. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27848095
22. 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
23. 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
24. 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
25. 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
26. Myers, M.T., et al. Unenhanced helical CT in the evaluation of the urinary tract in children and young adults following urinary tract reconstruction: Comparison with sonography. Pediatr Radiol, 2001. 31: 135. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11297073
27. 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
28. Russell, M., et al., Chemolysis of Urinary Calculi, in Smith's Textbook of Endourology, A. Smith, Editor. 2017, Wiley-Blackwell: London.
29. 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
30. 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
31. 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
32. 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. https://pdfs.semanticscholar.org/5df9/bf6cae144f4af516d8e3f8ebc2b8b2657432.pdf
33. 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
34. Eyre, K.S., et al. Morbidity associated with operative management of bladder stones in spinal cordinjured patients. Spinal Cord, 2015. 53: 795. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25800694
35. 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
36. 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
37. 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
38. 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
39. 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
40. 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
41. 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
42. 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
43. 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
44. 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
45. DeVivo, M.J., et al. The risk of bladder calculi in patients with spinal cord injuries. Archives Int Med, 1985. 145: 428. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3977510
46. Ord, J., et al. Bladder management and risk of bladder stone formation in spinal cord injured patients. J Urol, 2003. 170: 1734. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14532765
47. 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

48. Awad, S.A., et al. Long-term results and complications of augmentation ileocystoplasty for idiopathic urge incontinence in women. Brit J Urol, 1998. 81: 569.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9598629

49. Blyth, B., et al. Lithogenic properties of enterocystoplasty. J Urol, 1992. 148: 575.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1640525

50. 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

51. 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

52. 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

53. Nurse, D.E., et al. Stones in enterocystoplasties. Brit J Urol, 1996. 77: 684.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8689111

54. 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

55. 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

56. 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

57. 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

58. 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

59. 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

60. 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

61. 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

62. 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

63. 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

64. 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

65. Palmer, L.S., et al. Urolithiasis in children following augmentation cystoplasty. J Urol, 1993. 150: 726.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8326634

66. Silver, R.I., et al. Urolithiasis in the exstrophy-epispadias complex. J Urol, 1997. 158: 1322.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9258206

67. 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

68. Wagstaff, K.E., et al. Blood and urine analysis in patients with intestinal bladders. Brit J Urol, 1991. 68: 311.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1913074

69. 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

70. 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

71. 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

72. 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

73. 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

74. 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

75. 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

76. 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

77. 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

78. 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

79. 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

80. Madbouly, K. Large orthotopic reservoir stone burden: Role of open surgery. Urol Ann, 2010. 2: 96.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20981195

81. Miyake, H., et al. Experience with various types of orthotopic neobladder in Japanese men: Long-term follow-up. Urol Int, 2010. 84: 34.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20173366

82. 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

83. 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

84. 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

85. 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

86. 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

87. 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

88. 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

89. 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

90. Davis, W.B., et al. Percutaneous imaging-guided access for the treatment of calculi in continent urinary reservoirs. CardioVasc Intervent Radiol, 2002. 25: 119.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11901429

91. Paez, E., et al. Percutaneous treatment of calculi in reconstructed bladder. J Endourol, 2007. 21: 334.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17444782

92. 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

93. 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

94. 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

95. 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

96. Wu, J.H., et al. Combined usage of Ho:YAG laser with monopolar resectoscope in the treatment of bladder stone and bladder outlet obstruction. Pakistan journal of medical sciences, 2014. 30: 908.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4121724/

97. Rizvi, S.A., et al. Management of pediatric urolithiasis in Pakistan: experience with 1,440 children, 2003. 169: 634.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12544331

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. Riedmiller, H., et al. EAU Guidelines on Paediatric Urology. Eur Urol, 2001. Nov; 40 (5): 589.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11752871

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. 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. 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/

8. Guyatt, G.H., et al. Going from evidence to recommendations. BMJ, 2008. 336: 1049.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18467413

9. 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

10. 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

11. 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

12. 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

13. Palmer, L.S., et al., Management of abnormalities of the external genitalia in boys. In: Campbell-Walsh Urology. 11th ed. Vol. 4. 2016, Philadelphia.

14. 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

15. Chu, C.C., et al. Topical steroid treatment of phimosis in boys. J Urol, 1999. 162: 861.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10458396

16. 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
17. 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
18. 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
19. Reddy, S., et al. Local steroid therapy as the first-line treatment for boys with symptomatic phimosis – a long-term prospective study. Acta Paediatr, 2012. 101: e130.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22103624
20. 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
21. 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/20400146
22. 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
23. 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
24. Miernik, A., et al. Complete removal of the foreskin--why? Urol Int, 2011. 86: 383.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21474914
25. Wiswell, T.E. The prepuce, urinary tract infections, and the consequences. Pediatrics, 2000. 105: 860.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10742334
26. 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
27. 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
28. Herndon, C.D., et al. A multicenter outcomes analysis of patients with neonatal reflux presenting with prenatal hydronephrosis. J Urol, 1999. 162: 1203.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10458467
29. 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
30. Larke, N.L., et al. Male circumcision and penile cancer: a systematic review and meta-analysis. Cancer Causes Control, 2011. 22: 1097.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21695385
31. 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
32. American Academy of Pediatrics: Report of the Task Force on Circumcision. Pediatrics, 1989. 84: 388.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2664697
33. 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
34. 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
35. 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
36. 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
37. 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
38. Ross, J.H., Circumcision: Pro and con., in Pediatric urology for the general urologist, J.S. Elder, Editor. 1996, Igaku-Shoin: New York.
39. 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
40. 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
41. Anand, A., et al. Mannitol for paraphimosis reduction. Urol Int, 2013. 90: 106.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23257575
42. DeVries, C.R., et al. Reduction of paraphimosis with hyaluronidase. Urology, 1996. 48: 464.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8804504
43. 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
44. Berkowitz, G.S., et al. Prevalence and natural history of cryptorchidism. Pediatrics, 1993. 92: 44.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8100060
45. 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
46. Kollin, C., et al. Cryptorchidism: a clinical perspective. Pediatr Endocrinol Rev, 2014. 11 Suppl 2: 240.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24683948
47. 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
48. 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
49. 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
50. 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
51. 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

52. 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

53. 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

54. 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

55. 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

56. 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

57. 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

58. 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

59. 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

60. 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

61. 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

62. 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

63. 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/7673426

64. 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

65. 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

66. 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

67. 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

68. 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

69. 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

70. 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

71. Schwentner, C., et al. Neoadjuvant gonadotropin-releasing hormone therapy before surgery may improve the fertility index in undescended testes: a prospective randomized trial. J Urol, 2005. 173: 974.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15711353

72. 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

73. 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

74. 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

75. 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

76. 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

77. Ziylan, O., et al. Failed orchiopexy. Urol Int, 2004. 73: 313.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15604574

78. 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

79. 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

80. 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

81. 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

82. 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

83. 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

84. Cortesi, N., et al. Diagnosis of bilateral abdominal cryptorchidism by laparoscopy. Endoscopy, 1976. 8: 33.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16743

85. Jordan, G.H., et al. Laparoscopic single stage and staged orchiopexy. J Urol, 1994. 152: 1249.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7915336

86. 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

87. Snodgrass, W.T., et al. Scrotal exploration for unilateral nonpalpable testis. J Urol, 2007. 178: 1718.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17707015

88. 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

89. Patil, K.K., et al. Laparoscopy for impalpable testes. BJU Int, 2005. 95: 704.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15784081

90. Elderwy, A.A., et al. Laparoscopic versus open orchiopexy in the management of peeping testis: a multi-institutional prospective randomized study. J Pediatr Urol, 2014. 10: 605.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25042877

91. 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

92. 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

93. 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

94. 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

95. 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

96. 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

97. 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

98. 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

99. 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

100. 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

101. 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

102. 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

103. Lee, P.A. Fertility after cryptorchidism: epidemiology and other outcome studies. Urology, 2005. 66: 427.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16098371

104. 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

105. 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

106. 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

107. 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

108. 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

109. 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

110. Kapur, P., et al. Pediatric hernias and hydroceles. Pediatr Clin North Am, 1998. 45: 773.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9728185

111. Barthold, J.S., Abnormalities of the testis and scrotum and their surgical management, In: Campbell-Walsh Urology, A.J. Wein & e. al., Eds. 2012, Elsevier Saunders: Philadelphia.

112. Schneck, F.X., et al., Abnormalities of the testes and scrotum and their surgical management In: Campbell's Urology, Walsh P.C., Retik A.B., Vaughan, E.D. & Wein, A.J. Editors. 2002, WB Saunders: Philadelphia.

113. Rubenstein, R.A., et al. Benign intrascrotal lesions. J Urol, 2004. 171: 1765.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15076274

114. 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

115. Skoog, S.J. Benign and malignant pediatric scrotal masses. Pediatr Clin North Am, 1997. 44: 1229.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9326960

116. 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

117. 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.

118. 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

119. 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

120. 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

121. 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

122. Cavusoglu, Y.H., et al. Acute scrotum -- etiology and management. Indian J Pediatr, 2005. 72: 201.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15812112

123. 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

124. 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

125. 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

126. 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

127. 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

128. 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

129. 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

130. 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

131. 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

132. 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

133. 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

134. 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

135. 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

136. 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

137. 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

138. 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

139. 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

140. 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

141. D'Andrea, A., et al. US in the assessment of acute scrotum. Crit Ultrasound J, 2013. 5: S8.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3711727/

142. Davis, J.E., et al. Scrotal emergencies. Emerg Med Clin North Am, 2011. 29: 469.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21782069

143. 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

144. 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

145. 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

146. 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

147. 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

148. 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

149. Sauvat, F., et al. [Age for testicular torsion?]. Arch Pediatr, 2002. 9: 1226.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12536102

150. 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

151. 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

152. 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/23826981

153. 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

154. 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

155. 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

156. 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

157. 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

158. 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

159. 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

160. 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

161. 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

162. 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

163. 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

164. 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

165. 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

166. 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

167. 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

168. 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

169. 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

170. 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

171. 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

172. 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

173. 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

174. 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

175. 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

176. 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

177. 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

178. 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

179. 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

180. 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

181. 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

182. 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

183. 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

184. 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

185. 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

186. 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

187. Gielchinsky, I., et al. Pregnancy Rates after Testicular Torsion. J Urol, 2016. 196: 852.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27117442

188. 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

189. 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

190. Springer, A., et al. Worldwide prevalence of hypospadias. J Pediatr Urol, 2016. 12: 152 e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26810252

191. 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

192. 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

193. 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

194. Mouriquand, O.D., et al., Hypospadias., In: Pediatric Urology, J. Gearhart, R. Rink & P.D.E. Mouriquand, Editors. 2001, WB Saunders: Philadelphia.

195. 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/23305310

196. 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

197. 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

198. Belman, A.B., Hypospadias and chordee, In: Clinical Pediatric Urology A.B. Belman, L.R. King & S.A. Kramer, Editors. 2002, Martin Dunitz: London.

199. 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

200. 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

201. 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

202. 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

203. 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

204. 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

205. 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

206. 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

207. 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

208. 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

209. 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

210. 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

211. 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

212. 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

213. 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

214. 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

215. 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

216. 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

217. 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

218. 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

219. 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

220. 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

221. 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

222. 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

223. 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

224. 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

225. 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

226. 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

227. 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

228. 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

229. 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

230. 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

231. 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

232. 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

233. Bracka, A. Hypospadias repair: the two-stage alternative. Br J Urol, 1995. 76 Suppl 3: 31.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8535768

234. 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

235. 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

236. 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/25701546

237. 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

238. 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

239. 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

240. 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

241. 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

242. 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

243. 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

244. 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

245. 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

246. 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

247. 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

248. 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

249. 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

250. 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

251. 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

252. 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

253. 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

254. 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

255. 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

256. 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

257. Weber, D.M., et al. The Penile Perception Score: an instrument enabling evaluation by surgeons and patient self-assessment after hypospadias repair. J Urol, 2013. 189: 189.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23174225

258. 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

259. 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

260. 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

261. 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

262. 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

263. 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

264. 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

265. Nyirady, P., et al. Management of congenital penile curvature. J Urol, 2008. 179: 1495.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18295273

266. 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

267. Ebbehoj, J., et al. Congenital penile angulation. Br J Urol, 1987. 60: 264.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3676675

268. 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

269. Yachia, D., et al. The incidence of congenital penile curvature. J Urol, 1993. 150: 1478.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8411431

270. 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

271. 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

272. Gittes, R.F., et al. Injection technique to induce penile erection. Urology, 1974. 4: 473.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4418594

273. 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

274. Yachia, D. Modified corporoplasty for the treatment of penile curvature. J Urol, 1990. 143: 80.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2294269

275. 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

276. 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

277. 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/21559790

278. 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/18097530

279. 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

280. 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

281. 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

282. Kogan, S.J., The pediatric varicocele. , In: Pediatric urology, J.P. Gearhart, R.C. Rink & P.D.E. Mouriquand, Editors. 2001, WB Saunders: Philadelphia.

283. 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

284. 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

285. 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

286. Li, F., et al. Effect of varicocelectomy on testicular volume in children and adolescents: a metaanalysis. Urology, 2012. 79: 1340.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22516359

287. 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

288. 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

289. 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

290. 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

291. 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

292. 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

293. 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
294. 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
295. 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
296. 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
297. 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
298. 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
299. 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
300. 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
301. Kocvara, R., et al. Lymphatic sparing laparoscopic varicocelectomy: a microsurgical repair. J Urol, 2005. 173: 1751. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15821575
302. 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
303. Marmar, J., et al. New scientific information related to varicoceles. J Urol, 2003. 170: 2371. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14634419
304. 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
305. 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
306. 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
307. 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
308. 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
309. 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
310. 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
311. 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
312. 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
313. 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
314. 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
315. 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
316. 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
317. 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
318. 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/18316994
319. 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
320. 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
321. 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
322. 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
323. 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.
324. 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

325. 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

326. 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

327. 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

328. Tullus, K. Difficulties in diagnosing urinary tract infections in small children. Pediatr Nephrol, 2011. 26: 1923.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21773821

329. 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

330. 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

331. 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

332. 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

333. 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

334. 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

335. 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

336. 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

337. 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

338. 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

339. Hildebrand, W.L., et al. Suprapubic bladder aspiration in infants. Am Fam Physician, 1981. 23: 115.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7234629

340. 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

341. 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

342. 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

343. 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

344. 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

345. 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

346. 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

347. Kass, E.H. Asymptomatic infections of the urinary tract. Trans Assoc Am Physicians, 1956. 69: 56.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13380946

348. 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

349. 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

350. 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

351. 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/guideline/urological-infections/?type=archive

352. 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

353. 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

354. 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

355. 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

356. 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

357. 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

358. 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

359. 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

360. 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/21126919

361. 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

362. 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

363. 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

364. 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

365. 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

366. 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

367. 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

368. 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

369. 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

370. Contopoulos-Ioannidis, D.G., et al. Extended-interval aminoglycoside administration for children: a meta-analysis. Pediatrics, 2004. 114: e111. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15231982

371. 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

372. 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

373. 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

374. 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

375. 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

376. 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

377. 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

378. 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

379. 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

380. 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

381. 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

382. Klar, A., et al. Focal bacterial nephritis (lobar nephronia) in children. J Pediatr, 1996. 128: 850. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8648547

383. 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

384. 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

385. Kizilca, O., et al. Risk factors for community-acquired urinary tract infection caused by ESBLproducing bacteria in children. Pediatr Int, 2012. 54: 858. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22882781

386. Tratselas, A., et al. Outcome of urinary tract infections caused by extended spectrum betalactamase-producing Enterobacteriaceae in children. Pediatr Infect Dis J, 2011. 30: 707. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21248655

387. Naber, K.G., et al., EAU/International Consultation on Urological Infections 2010, European Association of Urology: The Netherlands.

388. 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/16510640

389. 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

390. 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

391. 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

392. 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

393. 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

394. 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

395. 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

396. 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

397. 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

398. 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

399. 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

400. 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

401. 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/2332015

402. 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

403. 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

404. 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

405. 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

406. Mattsson, S. Urinary incontinence and nocturia in healthy schoolchildren. Acta Paediatr, 1994. 83: 950.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7819693

407. 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

408. 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

409. 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

410. 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

411. Franco, I. Overactive bladder in children. Part 1: Pathophysiology. J Urol, 2007. 178: 761.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17631323

412. 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

413. 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

414. Hoebeke, P., et al. Diagnostic evaluation of children with daytime incontinence. J Urol, 2010. 183: 699.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26473630

415. 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

416. 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

417. 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

418. 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

419. 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

420. 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

421. 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

422. 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

423. 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

424. 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

425. 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

426. 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

427. 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

428. 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

429. 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

430. Bower, W.F., et al. A review of non-invasive electro neuromodulation as an intervention for nonneurogenic bladder dysfunction in children. Neurourol Urodyn, 2004. 23: 63.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14694460

431. 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

432. 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

433. 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

434. 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

435. 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

436. Kajbafzadeh, A.M., et al. Transcutaneous interferential electrical stimulation for the management of non-neuropathic underactive bladder in children: a randomised clinical trial. BJU Int, 2016. 117: 793.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26086897

437. 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

438. Featherstone, N., et al. Ephedrine hydrochloride: novel use in the management of resistant nonneurogenic daytime urinary incontinence in children. J Pediatr Urol, 2013. 9: 915.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23332206

439. 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

440. 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

441. 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

442. 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

443. 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/16753434

444. Fernandez, N., et al. Neurostimulation Therapy for Non-neurogenic Overactive Bladder in Children: A Meta-analysis. Urology, 2017. 110: 201.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28823638

445. 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

446. 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

447. 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

448. 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

449. Neveus, T., et al. Enuresis--background and treatment. Scand J Urol Nephrol Suppl, 2000: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11196246

450. 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

451. 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

452. 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

453. 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

454. 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

455. Glazener, C.M., et al. Desmopressin for nocturnal enuresis in children. Cochrane Database Syst Rev, 2002, 3: CD002112. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12137645

456. 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

457. 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

458. 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

459. 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

460. 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

461. Rendeli, C., et al. Latex sensitisation and allergy in children with myelomeningocele. Childs Nerv Syst, 2005. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15703967

462. Bauer, S.B. Neurogenic bladder: Etiology and assessment. Pediatr Nephrol, 2008. 23: 541. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18270749

463. 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

464. 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

465. 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

466. Bauer, S. Clean intermittent catheterization of infants with myelodysplasia - the argument for early assessment and treatment of infants with spina bifida. Dialog Ped Urol, 2000. 23: 2. [No abstract available].

467. 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

468. 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

469. 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

470. 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

471. 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

472. 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

473. 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

474. 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

475. 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

476. 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

477. 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

478. 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

479. 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

480. 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

481. 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

482. Stein, R., et al. Diagnostik und Therapie der neurogenen Blasenfunktionsstörungen bei Patienten mit Meningomyelocele. S2k Leitlinie AWMF Register 043/047. 2013. http://spina-hydro.ch/wp-content/uploads/2015/09/ASBH_KG_2014_Stein_Leitlinien_Urologie.pdf

483. 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

484. 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

485. 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

486. 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

487. 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

488. 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

489. 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

490. Foon, R., et al. Prophylactic antibiotics to reduce the risk of urinary tract infections after urodynamic studies. Cochrane Database Syst Rev, 2012. 10: CD008224.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23076941

491. 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

492. 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

493. 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

494. 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

495. 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

496. 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

497. 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

498. 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

499. 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

500. 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

501. 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

502. Olesen, J.D., et al. The association between urinary continence and quality of life in paediatric patients with spina bifida and tethered cord. Paediatrics and Child Health (Canada), 2013. 18: e32.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24421717

503. 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

504. 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

505. 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

506. 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

507. Horst, M., et al. Prenatal myelomeningocele repair: Do bladders better? Neurourol Urodyn, 2016.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27862250

508. 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

509. 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

510. Park, J.M. Early reduction of mechanical load of the bladder improves compliance: experimental and clinical observations. Dialog Pediatr Urol, 2000. 23: 6.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2740179

511. 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

512. Joseph, D.B., et al. Clean, intermittent catheterization of infants with neurogenic bladder. Pediatrics, 1989. 84: 78.
http://pediatrics.aappublications.org/content/84/1/78.short

513. 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

514. 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

515. 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

516. 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

517. 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

518. 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

519. 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

520. 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

521. 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

522. 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

523. 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

524. 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

525. 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/23669567

526. 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

527. 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

528. 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

529. 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

530. 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

531. 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

532. 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

533. 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

534. 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

535. 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

536. Bolduc, S., et al. Double anticholinergic therapy for refractory overactive bladder. J Urol, 2009. 182: 2033.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19695628

537. 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

538. 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

539. 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

540. 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

541. 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

542. 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

543. 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

544. 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

545. Tsuda, Y., et al. Population pharmacokinetics of tamsulosin hydrochloride in paediatric patients with neuropathic and non-neuropathic bladder. Brit Clin Pharmacol, 2010. 70: 88.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20642551

546. 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

547. 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

548. 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

549. 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

550. 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

551. 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

552. 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

553. 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

554. 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

555. 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

556. 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

557. 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

558. Cheng, E.Y., et al. Bladder stimulation therapy improves bladder compliance: results from a multiinstitutional trial. J Urol, 1996. 156: 761.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8683778

559. 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

560. Lansen-Koch, S.M.P., et al. Sacral nerve modulation for defaecation and micturition disorders in patients with spina bifida. Colorectal Disease, 2012. 14: 508.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21689346

561. 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

562. 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

563. 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

564. 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

565. 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/11371982

566. 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

567. Blocksom, B.H., Jr. Bladder pouch for prolonged tubeless cystostomy. J Urol, 1957. 78: 398.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13476506

568. 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

569. Morrisroe, S.N., et al. Vesicostomy revisited: the best treatment for the hostile bladder in myelodysplastic children? BJU Int, 2005. 96: 397.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16042737

570. Hutcheson, J.C., et al. The use of vesicostomy as permanent urinary diversion in the child with myelomeningocele. J Urol, 2001. 166: 2351.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11696783

571. 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

572. 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

573. 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

574. Malone, P.S., et al. Preliminary report: the antegrade continence enema. Lancet, 1990. 336: 1217.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1978072

575. 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

576. 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

577. 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

578. Hansson, S., et al. Untreated bacteriuria in asymptomatic girls with renal scarring. Pediatrics, 1989. 84: 964.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2587151

579. 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

580. 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

581. 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

582. 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

583. 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

584. 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

585. 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

586. 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

587. 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

588. 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

589. Misseri, R., et al. Reflux in cystoplasties. Arch Esp Urol, 2008. 61: 213.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18491737

590. Soygur, T., et al. The need for ureteric re-implantation during augmentation cystoplasty: videourodynamic evaluation. BJU Int, 2010. 105: 530.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19583716

591. 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

592. 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

593. 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

594. 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

595. Elias, E.R., et al. Precocious puberty in girls with myelodysplasia. Pediatrics, 1994. 93: 521.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8115222

596. Cardenas, D.D., et al. Sexual Functioning in Adolescents and Young Adults With Spina Bifida. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 2008. 89: 31.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18164327

597. 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

598. 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

599. 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

600. Bong, G.W., et al. Sexual health in adult men with spina bifida. ScientificWorldJournal, 2007. 7: 1466.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17767363

601. 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

602. 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

603. 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

604. 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

605. 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

606. 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

607. 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

608. 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

609. 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

610. 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/25957024

611. 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

612. 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

613. 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

614. Roth, J., et al. Long-Term Sequela of Pediatric Bladder Reconstruction. Curr Bladder Dysf Rep, 2015. 10: 419.
https://link.springer.com/article/10.1007/s11884-015-0336-1

615. 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

616. 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

617. 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

618. 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

619. 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

620. 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

621. 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

622. 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

623. Lopez Pereira, P., et al. Are urodynamic studies really needed during bladder augmentation followup? J Pediatr Urol, 2009. 5: 30.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18774747

624. Eckstein, H.B., et al. Uretero-Cystoplastik. Akt. Urol, 1973. 4: 255. [No abstract available].

625. 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

626. Husmann, D.A., et al. Ureterocystoplasty: indications for a successful augmentation. J Urol, 2004. 171: 376.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14665935

627. 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

628. Cartwright, P.C., et al. Bladder autoaugmentation: early clinical experience. J Urol, 1989. 142: 505.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2746767

629. 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

630. 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

631. 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

632. 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

633. 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

634. 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

635. Atala, A., et al. Tissue-engineered autologous bladders for patients needing cystoplasty. Lancet, 2006. 367: 1241.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16631879

636. 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

637. 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

638. 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

639. 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

640. 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

641. 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

642. 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

643. 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

644. 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

645. 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

646. 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

647. 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

648. 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

649. Kryger, J.V., et al. The outcome of artificial urinary sphincter placement after a mean 15-year followup in a paediatric population. BJU Int, 1999. 83: 1026.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10368250

650. 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

651. 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

652. 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/10604371

653. 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

654. 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

655. 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

656. 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

657. 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

658. 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

659. 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

660. 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

661. 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

662. 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

663. 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

664. Shpall, A.I., et al. Bladder neck closure with lower urinary tract reconstruction: technique and longterm followup. J Urol, 2004. 172: 2296.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15538252

665. 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

666. 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

667. 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

668. 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

669. 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

670. 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

671. 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

672. 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

673. 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

674. 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

675. Balachandra, B., et al. Adenocarcinoma arising in a gastrocystoplasty. J Clin Pathol, 2007. 60: 85.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17213351

676. Castellan, M., et al. Tumor in bladder reservoir after gastrocystoplasty. J Urol, 2007. 178: 1771.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17707009

677. 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

678. 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

679. Vemulakonda, V.M., et al. Metastatic adenocarcinoma after augmentation gastrocystoplasty. J Urol, 2008. 179: 1094.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18206936

680. 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

681. 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

682. Lebowitz, R.L., et al. Neonatal hydronephrosis: 146 cases. Radiol Clin North Am, 1977. 15: 49.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/139634

683. 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

684. Koff, S.A. Problematic ureteropelvic junction obstruction. J Urol, 1987. 138: 390.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3599261

685. 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

686. 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

687. Flashner, S.C., et al., Ureteropelvic junction, In: Clinical Pediatric Urology. 1976, WB Saunders: Philadelphia.

688. Thomas, D.F. Prenatally detected uropathy: epidemiological considerations. Br J Urol, 1998. 81 Suppl 2: 8.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9602790

689. 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

690. 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

691. Choong, K.K., et al. Volume expanded diuretic renography in the postnatal assessment of suspected uretero-pelvic junction obstruction. J Nucl Med, 1992. 33: 2094.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1460498

692. Reddy, P.P., et al. Prenatal diagnosis. Therapeutic implications. Urol Clin North Am, 1998. 25: 171.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9633572

693. 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

694. 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.

695. Silay, M.S., et al. The role of antibiotic prophylaxis in antenatal hydronephrosis: A systematic review. J Ped Urol, 2017. 13: 306.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28462806

696. Novick, A.C., et al., Surgery of the kidney, In: Campell's Urology. 1998, WB Saunders: Philadelphia.

697. 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/25455171

698. 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

699. 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

700. 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

701. 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

702. 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

703. 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

704. 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

705. 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

706. Sripathi, V., et al. Primary obstructive megaureter. J Pediatr Surg, 1991. 26: 826.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1895193

707. 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

708. Fanos, V., et al. Antibiotics or surgery for vesicoureteric reflux in children. Lancet, 2004. 364: 1720.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15530633

709. Sargent, M.A. What is the normal prevalence of vesicoureteral reflux? Pediatr Radiol, 2000. 30: 587.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11009294

710. 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

711. 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

712. 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

713. 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

714. 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

715. Menezes, M., et al. Familial vesicoureteral reflux--is screening beneficial? J Urol, 2009. 182: 1673.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19692047

716. 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

717. 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

718. 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

719. 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

720. 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

721. 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

722. 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

723. 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

724. 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

725. 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

726. 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

727. 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

728. 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

729. 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

730. 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

731. 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

732. 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

733. 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

734. Blumenthal, I. Vesicoureteric reflux and urinary tract infection in children. Postgrad Med J, 2006. 82: 31.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16397077

735. Darge, K., et al. Current status of vesicoureteral reflux diagnosis. World J Urol, 2004. 22: 88.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15173954

736. 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

737. 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

738. Snow, B.W., et al. Non-invasive vesicoureteral reflux imaging. J Pediatr Urol, 2010. 6: 543.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20488755

739. 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

740. 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/19096835

741. 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

742. 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

743. 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

744. 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

745. 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

746. 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

747. 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

748. 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

749. 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

750. 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

751. 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

752. Sidhu, G., et al. Outcome of isolated antenatal hydronephrosis: a systematic review and metaanalysis. Pediatr Nephrol, 2006. 21: 218.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16362721

753. 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

754. 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

755. 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

756. 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

757. 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

758. 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

759. 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

760. 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

761. 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

762. 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

763. 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

764. Wheeler, D.M., et al. Interventions for primary vesicoureteric reflux. Cochrane Database Syst Rev, 2004: CD001532.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15266449

765. 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

766. 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

767. Greenfield, S.P. Antibiotic prophylaxis in pediatric urology: an update. Curr Urol Rep, 2011. 12: 126.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21229337

768. 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

769. 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

770. 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

771. 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

772. 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

773. 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

774. 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

775. 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

776. Kocherov, S., et al. Multicenter survey of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux using polyacrylate-polyalcohol bulking copolymer (Vantris). Urology, 2014. 84: 689.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25168553

777. 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

778. 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

779. Lightner, D.J. Review of the available urethral bulking agents. Curr Opin Urol, 2002. 12: 333. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12072655

780. 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

781. 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/27993711

782. Warchol, S., et al. Endoscopic correction of vesicoureteral reflux in children using polyacrylatepolyalcohol copolymer (Vantris): 5-years of prospective follow-up. Cent European J Urol, 2017. 70: 314. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29104797

783. 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

784. 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

785. 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

786. 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

787. 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

788. Esposito, C., et al. Robot-assisted extravesical ureteral reimplantation (revur) for unilateral vesicoureteral reflux in children: results of a multicentric international survey. World J Urol, 2018. 36: 481. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29248949

789. 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

790. 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

791. 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

792. 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

793. 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

794. El-Ghoneimi, A. Paediatric laparoscopic surgery. Curr Opin Urol, 2003. 13: 329. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12811298

795. 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

796. 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

797. 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

798. 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

799. 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

800. 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

801. 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

802. 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

803. 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

804. 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

805. 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

806. 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

807. 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

808. 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

809. 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

810. 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

811. 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

812. Bartosh, S.M. Medical management of pediatric stone disease. Urol Clin North Am, 2004. 31: 575.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15313066

813. 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

814. 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

815. 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

816. 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

817. 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

818. 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

819. Turudic, D., et al. Calcium oxalate urolithiasis in children: urinary promoters/inhibitors and role of their ratios. Eur J Pediatr, 016. 175: 1959.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27730307

820. 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

821. 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

822. 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

823. 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

824. Celiksoy, M.H., et al. Metabolic disorders in Turkish children with urolithiasis. Urology, 2015. 85: 909.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25817115

825. 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

826. 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

827. 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

828. 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

829. Sternberg, K., et al. Pediatric stone disease: an evolving experience. J Urol, 2005. 174: 1711.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16148688

830. 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

831. 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

832. 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

833. 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

834. 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

835. 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

836. 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

837. Rizvi, S.A., et al. Pediatric urolithiasis: developing nation perspectives. J Urol, 2002. 168: 1522.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12352448

838. 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

839. 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

840. 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

841. 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

842. 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

843. 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

844. Aldridge, R.D., et al. Anesthesia for pediatric lithotripsy. Paediatr Anaesth, 2006. 16: 236.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16490086

845. 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

846. Reisiger, K., et al. Pediatric nephrolithiasis: does treatment affect renal growth? Urology, 2007. 69: 1190.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17572213

847. 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

848. 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

849. 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

850. 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

851. 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

852. 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

853. 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

854. 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

855. 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

856. 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

857. 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

858. 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

859. 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

860. 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

861. 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/12576804

862. 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

863. 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

864. 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

865. 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

866. 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

867. Bassiri, A., et al. Transureteral lithotripsy in pediatric practice. J Endourol, 2002. 16: 257.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12042111

868. 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

869. 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

870. 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

871. 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

872. 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

873. 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

874. 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

875. Thomas, J.C., et al. Pediatric ureteroscopic stone management. J Urol, 2005. 174: 1072.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16094060

876. 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

877. ElSheemy, M.S., et al. Lower calyceal and renal pelvic stones in preschool children: A comparative study of mini-percutaneous nephrolithotomy versus extracorporeal shockwave lithotripsy. Int J Urol, 2016. 23: 564.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27173126

878. 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

879. 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

880. 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

881. 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

882. Sahin, A., et al. Percutaneous nephrolithotomy in older children. J Pediatr Surg, 2000. 35: 1336.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10999692

883. 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

884. 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

885. 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

886. Khairy Salem, H., et al. Tubeless percutaneous nephrolithotomy in children. J Pediatr Urol, 2007. 3: 235.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18947742

887. 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

888. 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

889. 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

890. 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

891. 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

892. 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

893. 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

894. 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

895. 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

896. 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

897. 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/23713511

898. 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

899. 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

900. 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

901. Gamal, W., et al. Supine pediatric percutaneous nephrolithotomy (PCNL). J Pediatr Urol, 2015. 11: 78 e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25819602

902. 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

903. Hill, D.E., et al. Ureteroscopy in children. J Urol, 1990. 144: 481.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2374224

904. 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

905. 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

906. 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

907. Dogan, H.S., et al. Factors affecting complication rates of ureteroscopic lithotripsy in children: results of multi-institutional 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

908. 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

909. 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

910. 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

911. 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

912. Tanaka, S.T., et al. Pediatric ureteroscopic management of intrarenal calculi. J Urol, 2008. 180: 2150. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18804225

913. 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

914. 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

915. 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

916. 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

917. 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

918. 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

919. 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

920. 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

921. 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

922. 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

923. 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

924. 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

925. 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

926. 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].

927. 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

928. Tokunaka, S., et al. Muscle dysplasia in megaureters. J Urol, 1984. 131: 383. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6699978

929. 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

930. Monfort, G., et al. Surgical management of duplex ureteroceles. J Pediatr Surg, 1992. 27: 634. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1625138

931. 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

932. 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

933. Ellerker, A.G. The extravesical ectopic ureter. Br J Surg, 1958. 45: 344. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13536326

934. 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

935. 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/23385361

936. 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

937. 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

938. 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

939. 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

940. 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

941. 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

942. 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

943. 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

944. 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

945. 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

946. 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

947. Decter, R.M., et al. Individualized treatment of ureteroceles. J Urol, 1989. 142: 535.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2746775

948. 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

949. 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

950. Monfort, G., et al. [Simplified treatment of ureteroceles]. Chir Pediatr, 1985. 26: 26.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3995671

951. 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

952. Han, M.Y., et al. Indications for nonoperative management of ureteroceles. J Urol, 2005. 174: 1652.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16148674

953. Mariyappa, B., et al. Management of duplex-system ureterocele. J Paediatr Child Health, 2014. 50: 96.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24372828

954. 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

955. 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

956. 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

957. 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

958. 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

959. Gander, R., et al. Evaluation of the Initial Treatment of Ureteroceles. Urology, 2016. 89: 113.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26674749

960. Pohl, H.G. Recent advances in the management of ureteroceles in infants and children: Why less may be more. Current Opinion in Urology, 2011. 21: 322.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21519275

961. 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

962. 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

963. 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

964. 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

965. 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

966. 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

967. 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

968. 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

969. 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

970. 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

971. 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

972. Wales, J.K. Disordered pubertal development. Arch Dis Child Educ Pract Ed, 2012. 97: 9.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21278425

973. 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

974. 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

975. 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

976. Biswas, K., et al. Imaging in intersex disorders. J Pediatr Endocrinol Metab, 2004. 17: 841.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15270401

977. 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

978. 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

979. Denes, F.T., et al. Laparoscopic management of intersexual states. Urol Clin North Am, 2001. 28: 31.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11277066

980. 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.
http://pediatrics.aappublications.org/content/97/4/590

981. 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

982. 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

983. 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

984. 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

985. 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

986. Hodges, S.J., et al. Posterior urethral valves. ScientificWorldJournal, 2009. 9: 1119.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19838598

987. 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

988. 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

989. 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

990. 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

991. 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

992. Stephens, F.D., et al. Pathogenesis of the prune belly syndrome. J Urol, 1994. 152: 2328.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7966734

993. 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

994. 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

995. 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

996. Rittenberg, M.H., et al. Protective factors in posterior urethral valves. J Urol, 1988. 140: 993.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3139895

997. 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

998. 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

999. 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

1000. 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

1001. 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

1002. 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

1003. 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

1004. 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

1005. Salam, M.A. Posterior urethral valve: Outcome of antenatal intervention. Int J Urol, 2006. 13: 1317.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17010011

1006. 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

1007. 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

1008. 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

1009. 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

1010. 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

1011. 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

1012. 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

1013. Nawaz, G., et al. Justification For Re-Look Cystoscopy After Posterior Urethral Valve Fulguration. J Ayub Med Col, Abbottabad: JAMC, 2017. 29: 30.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28712168

1014. 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

1015. 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

1016. 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/8683757

1017. 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

1018. 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

1019. 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

1020. Sober, I. Pelvioureterostomy-en-Y. J Urol, 1972. 107: 473.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5010719

1021. Williams, D.I., et al. Ring ureterostomy. Br J Urol, 1975. 47: 789.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1222345

1022. Scott, J.E. Management of congenital posterior urethral valves. Br J Urol, 1985. 57: 71.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3971107

1023. 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

1024. 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

1025. 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

1026. 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

1027. 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

1028. 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

1029. Nguyen, M.T., et al. Overnight catheter drainage in children with poorly compliant bladders improves post-obstructive diuresis and urinary incontinence. J Urol, 2005. 174: 1633.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16148670

1030. 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

1031. Neel, K.F. Feasibility and outcome of clean intermittent catheterization for children with sensate urethra. Can Urol Ass, 2010. 4: 403.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21191500

1032. 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

1033. 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

1034. 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

1035. 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

1036. 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

1037. 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

1038. 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

1039. 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

1040. 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

1041. 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

1042. 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

1043. 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

1044. 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

1045. 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

1046. 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

1047. 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

1048. 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

1049. Kamal, M.M., et al. Impact of posterior urethral valves on pediatric renal transplantation: a singlecenter comparative study of 297 cases. Pediatr Transplant, 2011. 15: 482. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21599816

1050. 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

1051. 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

1052. 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

1053. McAninch, J.W., et al. Renal reconstruction after injury. J Urol, 1991. 145: 932. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2016804

1054. McAleer, I.M., et al. Genitourinary trauma in the pediatric patient. Urology, 1993. 42: 563. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8236601

1055. 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

1056. 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

1057. 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

1058. 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

1059. 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

1060. Carpio, F., et al. Radiographic staging of renal injuries. World J Urol, 1999. 17: 66. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10367363

1061. 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

1062. 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

1063. 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

1064. 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

1065. 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

1066. 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

1067. 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

1068. 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

1069. 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

1070. 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

1071. Cass, A.S., et al. Urethral injury due to external trauma. Urology, 1978. 11: 607. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/675928

1072. Pokorny, M., et al. Urological injuries associated with pelvic trauma. J Urol, 1979. 121: 455. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/439217

1073. 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

1074. 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

1075. 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

1076. Avanoglu, A., et al. Posterior urethral injuries in children. Br J Urol, 1996. 77: 597. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8777627

1077. 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

1078. 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

1079. 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

1080. Practice guidelines for preoperative fasting and the use of pharmacologic agents to reduce the risk of pulmonary aspiration: application to healthy patients undergoing elective procedures: a report by the American Society of Anesthesiologist Task Force on Preoperative Fasting. Anesthesiology, 1999. 90: 896. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10078693

1081. Murat, I., et al. Perioperative fluid therapy in pediatrics. Paediatr Anaesth, 2008. 18: 363. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18312509

1082. Redfern, N., et al. Blood glucose in anaesthetised children. Comparison of blood glucose concentrations in children fasted for morning and afternoon surgery. Anaesthesia, 1986. 41: 272. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3963330

1083. Leelanukrom, R., et al. Intraoperative fluid and glucose management in children. Paediatr Anaesth, 2000. 10: 353. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10886690

1084. Holliday, M.A., et al. The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. Pediatrics, 1957. 19: 823.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13431307

1085. Lindahl, S.G. Energy expenditure and fluid and electrolyte requirements in anesthetized infants and children. Anesthesiology, 1988. 69: 377.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3415017

1086. Bailey, A.G., et al. Perioperative crystalloid and colloid fluid management in children: where are we and how did we get here? Anesth Analg, 2010. 110: 375.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19955503

1087. Furman, E.B., et al. Specific therapy in water, electrolyte and blood-volume replacement during pediatric surgery. Anesthesiology, 1975. 42: 187.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1115368

1088. Berry, F., Practical aspects of fluid and electrolyte therapy, In: Anesthetic Management of Difficult and Routine Pediatric Patients, F. Berry, Editor. 1986, Churchill Livingstone: New York.

1089. Kearney, R., et al. Withholding oral fluids from children undergoing day surgery reduces vomiting. Paediatr Anaesth, 1998. 8: 331.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9672932

1090. Goodarzi, M., et al. A prospective randomized blinded study of the effect of intravenous fluid therapy on postoperative nausea and vomiting in children undergoing strabismus surgery. Paediatr Anaesth, 2006. 16: 49.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16409529

1091. Moritz, M.L., et al. Intravenous fluid management for the acutely ill child. Curr Opin Pediatr, 2011. 23: 186.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21415832

1092. Yung, M., et al. Randomised controlled trial of intravenous maintenance fluids. J Paediatr Child Health, 2009. 45: 9.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18036144

1093. Duke, T., et al. Intravenous fluids for seriously ill children: time to reconsider. Lancet, 2003. 362: 1320.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14575980

1094. Greenbaum, L., The pathophysiology of body fluids and fluid therapy, In: Kliegman: Nelson textbook of pediatrics, R. Kliegman, R. Behrman, H. Jenson & B. Stanton, Editors. 2007, Saunders Elsevier: Philadelphia, PA.

1095. Holliday, M.A., et al. Fluid therapy for children: facts, fashions and questions. Arch Dis Child, 2007. 92: 546.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17175577

1096. Moritz, M.L., et al. Prevention of hospital-acquired hyponatremia: a case for using isotonic saline. Pediatrics, 2003. 111: 227.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12563043

1097. Messner, A.H., et al. Oral fluid intake following tonsillectomy. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 1997. 39: 19.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9051436

1098. Schreiner, M.S., et al. Should children drink before discharge from day surgery? Anesthesiology, 1992. 76: 528.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1550277

1099. Radke, O.C., et al. The effect of postoperative fasting on vomiting in children and their assessment of pain. Paediatr Anaesth, 2009. 19: 494.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19453581

1100. 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

1101. Mercan, A., et al. The effect of timing and temperature of oral fluids ingested after minor surgery in preschool children on vomiting: a prospective, randomized, clinical study. Paediatr Anaesth, 2011. 21: 1066.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21668799

1102. 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

1103. Karling, M., et al. Acute and postoperative pain in children: a Swedish nationwide survey. Acta Paediatr, 2002. 91: 660.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12162598

1104. Stamer, U.M., et al. Postoperative analgesia in children--current practice in Germany. Eur J Pain, 2005. 9: 555.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16139184

1105. 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

1106. 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

1107. Everett, L.L. Pain management for pediatric ambulatory anesthesia. Curr Opin Anaesthesiol, 2002. 15: 609.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17019260

1108. Simons, S.H., et al. Do we still hurt newborn babies? A prospective study of procedural pain and analgesia in neonates. Arch Pediatr Adolesc Med, 2003. 157: 1058.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14609893

1109. Taylor, B.J., et al. Assessing postoperative pain in neonates: a multicenter observational study. Pediatrics, 2006. 118: e992.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17015519

1110. Bozkurt, P. The analgesic efficacy and neuroendocrine response in paediatric patients treated with two analgesic techniques: using morphine-epidural and patient-controlled analgesia. Paediatr Anaesth, 2002. 12: 248.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11903939

1111. 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

1112. 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

1113. 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

1114. Ghai, B., et al. Postoperative pain assessment in preverbal children and children with cognitive impairment. Paediatr Anaesth, 2008. 18: 462.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18363630

1115. Young, K.D. Pediatric procedural pain. Ann Emerg Med, 2005. 45: 160.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15671974

1116. Birmingham, P.K., et al. Patient-controlled epidural analgesia in children: can they do it? Anesth Analg, 2003. 96: 686.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12598244

1117. Ellis, J.A., et al. Evaluation of a continuous epidural analgesia program for postoperative pain in children. Pain Manag Nurs, 2007. 8: 146.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18036502

1118. Gehdoo, R.P. Postoperative pain management in pediatric patients. Indian J Anesth 2004. 48: 406.
http://medind.nic.in/iad/t04/i5/iadt04i5p406.pdf

1119. 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

1120. Kankkunen, P., et al. Families' and children's postoperative pain--literature review. J Pediatr Nurs, 2004. 19: 133.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15077212

1121. Schecter, W.P., et al. Special considerations in perioperative pain management: audiovisual distraction, geriatrics, pediatrics, and pregnancy. J Am Coll Surg, 2005. 201: 612.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16183502

1122. 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

1123. Kehlet, H., et al. The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment. Anesth Analg, 1993. 77: 1048.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8105724

1124. 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

1125. Anand, K.J., et al. Analgesia and local anesthesia during invasive procedures in the neonate. Clin Ther, 2005. 27: 844.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16117989

1126. Yawman, D., et al. Pain relief for neonatal circumcision: a follow-up of residency training practices. Ambul Pediatr, 2006. 6: 210.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16843252

1127. Choi, W.Y., et al. EMLA cream versus dorsal penile nerve block for postcircumcision analgesia in children. Anesth Analg, 2003. 96: 396.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12538184

1128. Lehr, V.T., et al. Lidocaine 4% cream compared with lidocaine 2.5% and prilocaine 2.5% or dorsal penile block for circumcision. Am J Perinatol, 2005. 22: 231.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16041631

1129. Matsota, P., et al. Intraoperative and postoperative analgesia with subcutaneous ring block of the penis with levobupivacaine for circumcision in children. Eur J Pediatr Surg, 2004. 14: 198.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15211412

1130. Smith, D.P., et al. The efficacy of LMX versus EMLA for pain relief in boys undergoing office meatotomy. J Urol, 2004. 172: 1760.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15371808

1131. Taddio, A., et al. A systematic review of lidocaine-prilocaine cream (EMLA) in the treatment of acute pain in neonates. Pediatrics, 1998. 101: E1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9445511

1132. Brady-Fryer, B., et al. Pain relief for neonatal circumcision. Cochrane Database Syst Rev, 2004: CD004217.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15495086

1133. Faraoni, D., et al. Does ultrasound guidance improve the efficacy of dorsal penile nerve block in children? Paediatr Anaesth, 2010. 20: 931.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20849498

1134. Sandeman, D.J., et al. A retrospective audit of three different regional anaesthetic techniques for circumcision in children. Anaesth Intensive Care, 2010. 38: 519.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20514962

1135. Beyaz, S.G. Comparison of Postoperative Analgesic Efficacy of Caudal Block versus Dorsal Penile Nerve Block with Levobupivacaine for Circumcision in Children. Korean J Pain, 2011. 24: 31.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21390176

1136. Gauntlett, I. A comparison between local anaesthetic dorsal nerve block and caudal bupivacaine with ketamine for paediatric circumcision. Paediatr Anaesth, 2003. 13: 38.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12535037

1137. Sharpe, P., et al. Analgesia for circumcision in a paediatric population: comparison of caudal bupivacaine alone with bupivacaine plus two doses of clonidine. Paediatr Anaesth, 2001. 11: 695.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11696146

1138. Cyna, A.M., et al. Caudal epidural block versus other methods of postoperative pain relief for circumcision in boys. Cochrane Database Syst Rev, 2008: CD003005.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18843636

1139. Margetts, L., et al. A comparison of caudal bupivacaine and ketamine with penile block for paediatric circumcision. Eur J Anaesthesiol, 2008. 25: 1009.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18652709

1140. Weksler, N., et al. Is penile block better than caudal epidural block for postcircumcision analgesia? J Anesth, 2005. 19: 36.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15674514

1141. Al-Zaben, K.R., et al. Intraoperative administration of dexmedetomidine reduces the analgesic requirements for children undergoing hypospadius surgery. Eur J Anaesthesiol, 2010. 27: 247.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19952754

1142. Apiliogullari, S., et al. Efficacy of a low-dose spinal morphine with bupivacaine for postoperative analgesia in children undergoing hypospadias repair. Paediatr Anaesth, 2009. 19: 1078.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19708911

1143. Cho, J.E., et al. The addition of fentanyl to 1.5 mg/ml ropivacaine has no advantage for paediatric epidural analgesia. Acta Anaesthesiol Scand, 2009. 53: 1084.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19572930

1144. Gunduz, M., et al. Comparison of caudal ketamine with lidocaine or tramadol administration for postoperative analgesia of hypospadias surgery in children. Paediatr Anaesth, 2006. 16: 158.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16430412

1145. Gunes, Y., et al. Comparison of caudal vs intravenous tramadol administered either preoperatively or postoperatively for pain relief in boys. Paediatr Anaesth, 2004. 14: 324.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15078378

1146. Hansen, T.G., et al. Caudal bupivacaine supplemented with caudal or intravenous clonidine in children undergoing hypospadias repair: a double-blind study. Br J Anaesth, 2004. 92: 223.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14722172

1147. Laiq, N., et al. Comparison of caudal bupivacaine and bupivacaine-tramadol for postoperative analgesia in children undergoing hypospadias surgery. J Coll Physicians Surg Pak, 2009. 19: 678.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19889260

1148. Silvani, P., et al. Caudal anesthesia in pediatrics: an update. Minerva Anestesiol, 2006. 72: 453.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16682915

1149. Abdulatif, M., et al. Caudal neostigmine, bupivacaine, and their combination for postoperative pain management after hypospadias surgery in children. Anesth Analg, 2002. 95: 1215.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12401596

1150. Bhardwaj, N., et al. Neostigmine does not prolong the duration of analgesia produced by caudal bupivacaine in children undergoing urethroplasty. J Postgrad Med, 2007. 53: 161.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17699988

1151. De Negri, P., et al. A comparison of epidural bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine on postoperative analgesia and motor blockade. Anesth Analg, 2004. 99: 45.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15281501

1152. Ozbek, H., et al. The comparison of caudal ketamine, alfentanil and ketamine plus alfentanil administration for postoperative analgesia in children. Paediatr Anaesth, 2002. 12: 610.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12358657

1153. Ozyuvaci, E., et al. Evaluation of adding preoperative or postoperative rectal paracetamol to caudal bupivacaine for postoperative analgesia in children. Paediatr Anaesth, 2004. 14: 661.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15283825

1154. Samuel, M., et al. Prospective to a randomized double-blind controlled trial to assess efficacy of double caudal analgesia in hypospadias repair. J Pediatr Surg, 2002. 37: 168.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11819193

1155. Thies, K.C., et al. Longer than expected-duration of caudal analgesia with two different doses of levobupivacaine in children undergoing hypospadias repair. J Pediatr Urol, 2010. 6: 585.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20171143

1156. Metzelder, M.L., et al. Penile block is associated with less urinary retention than caudal anesthesia in distal hypospadia repair in children. World J Urol, 2010. 28: 87.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19466428

1157. Chhibber, A.K., et al. Penile block timing for postoperative analgesia of hypospadias repair in children. J Urol, 1997. 158: 1156.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9258161

1158. Breschan, C., et al. A prospective study comparing the analgesic efficacy of levobupivacaine, ropivacaine and bupivacaine in pediatric patients undergoing caudal blockade. Paediatr Anaesth, 2005. 15: 301.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15787921

1159. Hong, J.Y., et al. Effect of dexamethasone in combination with caudal analgesia on postoperative pain control in day-case paediatric orchiopexy. Br J Anaesth, 2010. 105: 506.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20659915

1160. Taheri, R., et al. Efficacy of bupivacaine-neostigmine and bupivacaine-tramadol in caudal block in pediatric inguinal herniorrhaphy. Paediatr Anaesth, 2010. 20: 866.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20716080

1161. Fredrickson, M.J., et al. Improved analgesia with the ilioinguinal block compared to the transversus abdominis plane block after pediatric inguinal surgery: a prospective randomized trial. Paediatr Anaesth, 2010. 20: 1022.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20964768

1162. Jagannathan, N., et al. Unilateral groin surgery in children: will the addition of an ultrasound-guided ilioinguinal nerve block enhance the duration of analgesia of a single-shot caudal block? Paediatr Anaesth, 2009. 19: 892.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19627532

1163. Demiraran, Y., et al. Does tramadol wound infiltration offer an advantage over bupivacaine for postoperative analgesia in children following herniotomy? Paediatr Anaesth, 2006. 16: 1047.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16972834

1164. Machotta, A., et al. Comparison between instillation of bupivacaine versus caudal analgesia for postoperative analgesia following inguinal herniotomy in children. Paediatr Anaesth, 2003. 13: 397.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12791112

1165. Shenfeld, O., et al. Intraoperative irrigation with bupivacaine for analgesia after orchiopexy and herniorrhaphy in children. J Urol, 1995. 153: 185.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7966769

1166. Saeed, A., et al. Pain management for unilateral orchidopexy in children: an effective regimen. World J Surg, 2009. 33: 603.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19115030

1167. Arana, A., et al. Treatment with paracetamol in infants. Acta Anaesthesiol Scand, 2001. 45: 20.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11152028

1168. Messerer, B., et al. Implementation of a standardized pain management in a pediatric surgery unit. Pediatr Surg Int, 2010. 26: 879.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20625751

1169. Verghese, S.T., et al. Acute pain management in children. J Pain Res, 2010. 3: 105.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21197314

1170. Cain, M.P., et al. Continuous epidural anesthesia after ureteroneocystostomy in children. J Urol, 1995. 154: 791.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7609181

1171. Merguerian, P.A., et al. Efficacy of continuous epidural analgesia versus single dose caudal analgesia in children after intravesical ureteroneocystostomy. J Urol, 2004. 172: 1621.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15371775

1172. Tripi, P.A., et al. Clonidine increases duration of bupivacaine caudal analgesia for ureteroneocystostomy: a double-blind prospective trial. J Urol, 2005. 174: 1081.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16094063

1173. Hong, J.Y., et al. Fentanyl-sparing effect of acetaminophen as a mixture of fentanyl in intravenous parent-/nurse-controlled analgesia after pediatric ureteroneocystostomy. Anesthesiology, 2010. 113: 672.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20693884

1174. 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

1175. Miller, O.F., et al. Early hospital discharge for intravesical ureteroneocystostomy. J Urol, 2002. 167: 2556.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11992088

1176. Park, J.M., et al. Ketorolac suppresses postoperative bladder spasms after pediatric ureteral reimplantation. Anesth Analg, 2000. 91: 11.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10866879

1177. 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

1178. 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

1179. Piedrahita, Y.K., et al. Is one-day hospitalization after open pyeloplasty possible and safe? Urology, 2006. 67: 181.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16413360

1180. Berta, E., et al. Single injection paravertebral block for renal surgery in children. Paediatr Anaesth, 2008. 18: 593.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18482238

1181. Lonnqvist, P.A., et al. Paravertebral vs epidural block in children. Effects on postoperative morphine requirement after renal surgery. Acta Anaesthesiol Scand, 1994. 38: 346.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8067221

1182. Ben-Meir, D., et al. Continuous epidural versus nonepidural analgesia for post-pyeloplasty pain in children. J Urol, 2009. 182: 1841.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19692062

1183. Dingemann, J., et al. Perioperative analgesia strategies in fast-track pediatric surgery of the kidney and renal pelvis: lessons learned. World J Urol, 2010. 28: 215.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19565247

1184. 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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ К КЛИНИЧЕСКИМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ ПО ТРАВМЕ В УРОЛОГИИ

1. Radmayr, C., et al., EAU Guidelines on Paediatric Urology. In: EAU Guidelines, edition presented at the annual EAU Congress Barcelona 2019. ISBN 978-94-92671-04-2.
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-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. 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, Editors. 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/12169923
23. Jacobs, L.M., Jr., et al. An emergency medical system approach to disaster planning. J Trauma, 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, 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.
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

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://acsearch.acr.org/docs/69373/Narrative/

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, 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/9480627

63. Thall, E.H., et al. Conservative management of penetrating and blunt Type III renal injuries. Br J Urol, 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, 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, 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, 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
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/23945834
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 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/16469594
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, 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, 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
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, 25: 867. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29337210
127. 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
128. 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
129. 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
130. Wu, H.H., et al. The detection of ureteral injuries after hysterectomy. J Minim Invasive Gynecol, 13: 403. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16962522
131. 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
132. 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
133. Kunkle, D.A., et al. Delayed diagnosis of traumatic ureteral injuries. J Urol, 2006. 176: 2503. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17085143
134. 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
135. 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
136. 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

137. 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

138. 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

139. 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

140. 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

141. 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

142. 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

143. 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/26609443

144. Png, J.C., et al. Principles of ureteric reconstruction. Curr Opin Urol, 2000. 10: 207.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10858898

145. 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

146. Burks, F.N., et al. Management of iatrogenic ureteral injury. Ther Adv Urol, 2014. 6: 115.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24883109

147. 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

148. 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

149. 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

150. 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

151. 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

152. 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

153. 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

154. 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

155. 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

156. 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

157. 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

158. 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

159. 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

160. 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

161. 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

162. 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

163. 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

164. 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

165. 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

166. 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

167. 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

168. 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

169. 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

170. Collado, A., et al. Early complications of endoscopic treatment for superficial bladder tumors. J Urol, 164: 1529.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11025697

171. 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

172. 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

173. 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

174. Tarney, C.M. Bladder Injury During Cesarean Delivery. Curr Womens Health Rev, 2013. 9: 70. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24876830

175. 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

176. 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

177. 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

178. 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

179. 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

180. 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/20838219

181. 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

182. 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

183. 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

184. 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

185. 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

186. Clarke-Pearson, D.L., et al. Complications of hysterectomy. Obstet Gynecol, 2013. 121: 654.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23635631

187. 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

188. 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

189. 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

190. 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

191. Ramchandani, P., et al. Imaging of genitourinary trauma. AJR Am J Roentgenol, 2009. 192: 1514.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19457813

192. Alperin, M., et al. Conservative management of postoperatively diagnosed cystotomy. Urology, 73: 1163 e17.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18514295

193. 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

194. 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

195. 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

196. 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

197. 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

198. Lee, J.S., et al. Urologic complications following obstetric and gynecologic surgery. Korean J Urol, 53: 795.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23185673

199. Traxer, O., et al. Technique and complications of transurethral surgery for bladder tumours. BJU Int, 94: 492.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15329099

200. 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

201. 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

202. 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

203. Falcone, M., et al. Current Management of Penile Fracture: An Up-to-Date Systematic Review. Sex Med Rev, 2017.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28874325

204. Barros, R., et al. Primary urethral reconstruction results in penile fracture. Ann R Coll Surg Engl, 100: 21.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29022780

205. 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

206. 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

207. 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

208. 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

209. Palminteri, E., et al. Contemporary urethral stricture characteristics in the developed world. Urology, 81: 191.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23153951

210. 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

211. 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

212. Kashefi, C., et al. Incidence and prevention of iatrogenic urethral injuries. J Urol, 2008. 179: 2254.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18423712

213. 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

214. 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/29644168

215. 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/19874306

216. 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

217. 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

218. 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/19874306

219. Benson, C.R., et al. Sexual Dysfunction in Urethral Reconstruction: A Review of the Literature. Sex Med Rev, 2017.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29108977

220. 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

221. 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

222. 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

223. 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

224. 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/16488283

225. 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

226. 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

227. 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

228. 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

229. 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

230. 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

231. 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

232. Scarberry, K., et al. Delayed Posterior Urethroplasty Following Pelvic Fracture Urethral Injury: Do We Have to Wait 3 Months? Urology, 2018.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29545047

233. Aboutaieb, R., et al. [Surgical treatment of traumatic ruptures of the posterior urethra]. Prog Urol, 10: 58.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10785920

234. 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

235. 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

236. 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. 3: 545.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28753868

237. 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

238. 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

239. 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

240. 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

241. 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

242. Mundy, A.R. Anastomotic urethroplasty. BJU Int, 2005. 96: 921. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16153236

243. 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

244. 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

245. 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

246. Monga, M., et al. Testicular Trauma. Adolesc Med, 1996. 7: 141.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10359963

247. 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

248. de Peretti, F., et al. [Fuel tanks of motorcycles. Role in severe trauma of the pelvis]. Presse Med, 22: 61.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8493205

249. Herrmann, B., et al. Genital injuries in prepubertal girls from inline skating accidents. Pediatrics, 110: e16.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12165615

250. 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

251. Gaspar, S.S., et al. Sexual Urological Emergencies. Sexual Medicine Reviews, 2015. 3: 93.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27784550

252. Amer, T., et al. Penile Fracture: A Meta-Analysis. Urol Int, 2016. 96: 315.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26953932

253. Haas, C.A., et al. Penile fracture and testicular rupture. World J Urol, 1999. 17: 101.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10367369

254. 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

255. Tsang, T., et al. Penile fracture with urethral injury. J Urol, 1992. 147: 466.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1732623

256. 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

257. 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

258. Donovan, J.F., et al. The therapy of genital trauma by dog bite. J Urol, 1989. 141: 1163.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2651716

259. McAninch, J.W., et al. Major traumatic and septic genital injuries. J Trauma, 1984. 24: 291.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6368854

260. Presutti, R.J. Prevention and treatment of dog bites. Am Fam Physician, 2001. 63: 1567.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11327433

261. 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

262. 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

263. Cass, A.S., et al. Bilateral testicular injury from external trauma. J Urol, 1988. 140: 1435.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3193512

264. Michielsen, D., et al. Burns to the genitalia and the perineum. J Urol, 1998. 159: 418.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9649253

265. Nelius, T., et al. Genital piercings: diagnostic and therapeutic implications for urologists. Urology, 78: 998.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22054364

266. Lee, J.Y., et al. Traumatic dislocation of testes and bladder rupture. Urology, 1992. 40: 506.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1466102

267. Nagarajan, V.P., et al. Traumatic dislocation of testis. Urology, 1983. 22: 521.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6649208

268. Pollen, J.J., et al. Traumatic dislocation of the testes. J Trauma, 1982. 22: 247.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7069812

269. 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

270. Cass, A.S., et al. Testicular injuries. Urology, 1991. 37: 528.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2038785

271. 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

272. Wasko, R., et al. Traumatic rupture of the testicle. J Urol, 1966. 95: 721.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5935538

273. 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

274. 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

275. Husmann, D.A. Editorial Comment. J Urol 1998. 159: 959.
https://www.jurology.com/doi/full/10.1016/S0022-5347%2801%2963782-0

276. Okur, H., et al. Genitourinary tract injuries in girls. Br J Urol, 1996. 78: 446.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8881959

277. 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

278. Karadeniz, T., et al. Penile fracture: differential diagnosis, management and outcome. Br J Urol, 77: 279.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8800899

279. 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

280. Pretorius, E.S., et al. MR imaging of the penis. Radiographics, 2001. 21 Spec No: S283.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11598264

281. 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

282. 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

283. 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

284. 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

285. 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

286. Kratzik, C., et al. Has ultrasound influenced the therapy concept of blunt scrotal trauma? J Urol, 142: 1243.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2681835

287. 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

288. Micallef, M., et al. Ultrasound features of blunt testicular injury. Injury, 2001. 32: 23.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11164397

289. 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

290. 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

291. 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

292. 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

293. 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

294. 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/11880084

295. 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

296. 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

297. Dreesen, D.W., et al. Current recommendations for the prophylaxis and treatment of rabies. Drugs, 56: 801.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9829154

298. Anderson, C.R. Animal bites. Guidelines to current management. Postgrad Med, 1992. 92: 134.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1614928

299. 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

300. Summerton, D.J., et al. Reconstructive surgery in penile trauma and cancer. Nat Clin Pract Urol, 2: 391.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16474736

301. 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

302. 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

303. Virasoro, R., et al. Penile Amputation: Cosmetic and Functional Results. Sexual Medicine Reviews, 3: 214.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27784611

304. 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

305. 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

306. Altarac, S. Management of 53 cases of testicular trauma. Eur Urol, 1994. 25: 119.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8137851

307. 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

308. Altarac, S. A case of testicle replantation. J Urol, 1993. 150: 1507.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8411440

309. Orvis, B.R., et al. Penile rupture. Urol Clin North Am, 1989. 16: 369.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2652861

310. Etabbal, A.M., et al. War-related penile injuries in Libya: Single-institution experience. Arab J Urol, 2018. 16: 250.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29892491

311. 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-evidencemarch-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. Schneider M.P., et al. What are the benefits and harms of electrical neuromodulation vs best clinical practice or no treatment in chronic pelvic pain (CPP)?. PROSPERO: International prospective register of systematic reviews, 2017: CRD42017054893. http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42017054893
18. Breivik, H., et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. Eur J Pain, 2006. 10: 287. 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 population-based 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.karger.com/Article/Abstract/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. 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
25. 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 populationbased study. Int Urol Nephrol, 2015. 47: 275. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25577231
26. Mulak, A., et al. Irritable bowel syndrome as an interdisciplinary clinical problem. Adv Clin Exp Med, 2008. 17: 667. http://www.dbc.wroc.pl/Content/2600/1111_Mula.pdf
27. 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
28. 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
29. 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
30. Raphael, K.G. Childhood abuse and pain in adulthood: more than a modest relationship? Clin J Pain, 2005. 21: 371. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11323150
31. 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
32. Tunitsky, E., et al. Bladder pain syndrome/interstitial cystitis in twin sisters. J Urol, 2012. 187: 148. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20227820

33. Vehof, J., et al. Shared genetic factors underlie chronic pain syndromes. Pain, 2014. 155: 1562.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24879916

34. 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

35. 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

36. 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

37. 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

38. Berkley, K.J., et al. Don't dismiss dysmenorrhea! Pain, 2011. 152: 1940.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21514053

39. 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

40. 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

41. Price, J., et al. Attitudes of women with chronic pelvic pain to the gynaecological consultation: a qualitative study. BJOG, 2006. 113: 446.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16489938

42. Fry, R.P., et al. Sociopsychological factors in chronic pelvic pain: a review. J Psychosom Res, 1997. 42: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9055210

43. 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

44. 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 Psychos Res, 2014. 77: 333.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25300538

45. Watkins, K.E., et al. Depressive disorders and panic attacks in women with bladder pain syndrome/interstitial cystitis: a population-based sample. Gen Hosp Psychiatry, 2011. 33: 143.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21596207

46. 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

47. 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

48. 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

49. Lampe, A., et al. Chronic pelvic pain and previous sexual abuse. Obstet Gynecol, 2000. 96: 929.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11084180

50. 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

51. Leonard, L.M., et al. Sexual functioning in women reporting a history of child sexual abuse: review of the empirical literature and clinical implications. Annu Rev Sex Res, 2002. 13: 346.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12836736

52. 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

53. Roelofs, K., et al. Trauma and medically unexplained symptoms towards an integration of cognitive and neuro-biological accounts. Clin Psychol Rev, 2007. 27: 798.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17728032

54. 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

55. 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

56. Paras, M.L., et al. Sexual abuse and lifetime diagnosis of somatic disorders: a systematic review and meta-analysis. JAMA, 2009. 302: 550.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19654389

57. Campbell, R., et al. Gynecological health impact of sexual assault. Res Nurs Health, 2006. 29: 399.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16977640

58. Leserman, J. Sexual abuse history: prevalence, health effects, mediators, and psychological treatment. Psychosom Med, 2005. 67: 906.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16314595

59. 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

60. 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

61. 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

62. 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/20573386

63. 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

64. 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

65. 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

66. 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

67. Baranowski, A., et al., Urogenital Pain in Clinical Practice. 2008, New York.

68. Baranowski, A.P., et al. Urogenital pain--time to accept a new approach to phenotyping and, as a consequence, management. Eur Urol, 2008. 53: 33.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17961909

69. Hanno, P., et al. Bladder Pain Syndrome Committee of the International Consultation on Incontinence. Neurourol Urodyn, 2010. 29: 191.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20025029

70. Yoon, B.I., et al. Clinical courses following acute bacterial prostatitis. Prostate Int, 2013. 1: 89.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24223408

71. 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

72. Wesselmann, U., et al. Emerging Therapies and Novel Approaches to Visceral Pain. Drug Discov Today Ther Strateg, 2009. 6: 89.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21243067

73. Pezet, S., et al. Neurotrophins: mediators and modulators of pain. Annu Rev Neurosci, 2006. 29: 507.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16776595

74. 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

75. 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

76. Langan, K.L., et al. Endometriosis: translation of molecular insights to management. Minerva Endocrinol, 2014. 39: 141.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25003227

77. Nazif, O., et al. Neural upregulation in interstitial cystitis. Urology, 2007. 69: 24.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17462476

78. 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

79. 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

80. 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

81. Grace, V.M. Pitfalls of the medical paradigm in chronic pelvic pain. Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2000. 14: 525.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10962640

82. Sharpe, M., et al. «Unexplained» somatic symptoms, functional syndromes, and somatization: do we need a paradigm shift? Ann Intern Med, 2001. 134: 926.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11346330

83. Malykhina, A.P. Neural mechanisms of pelvic organ cross-sensitization. Neuroscience, 2007. 149: 660.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17920206

84. 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

85. Binik, Y.M. The DSM diagnostic criteria for dyspareunia. Arch Sex Behav, 2010. 39: 292.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19830537

86. Farmer, M., et al. Psychology is from Mars, sexology is from Venus: can they meet on earth? Can Psychol, 2005. 46: 46.
https://www.scholars.northwestern.edu/en/publications/psychology-is-from-mars-sexology-is-fromvenus-can-they-meet-on-e

87. Bergeron, S., et al. Genital pain in women: Beyond interference with intercourse. Pain, 2011. 152: 1223.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21324589

88. 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

89. 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

90. 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

91. Iglesias-Rios, L., et al. Depression and Posttraumatic Stress Disorder Among Women with Vulvodynia: Evidence from the Population-Based Woman to Woman Health Study. Journal of Women's Health (15409996), 2015. 24: 557.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25950702

92. Anderson, A.B., et al. Associations Between Penetration Cognitions, Genital Pain, and Sexual Wellbeing in Women with Provoked Vestibulodynia. J Sex Med, 2016. 13: 444.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26853045

93. 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

94. 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

95. Berna, C., et al. Presence of mental imagery associated with chronic pelvic pain: a pilot study. Pain Med, 2011. 12: 1086.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21668746

96. Allaire, C., et al., History-taking, physical examination and psychological assessment. In: Consensus guidelines for the management of chronic pelvic pain., Jarrell JF, Vilos GJ (editors). J Obstet Gynaecol Can. 2005. p. 869.

97. 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

98. 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

99. 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

100. Vecchiet, L., et al. Referred Muscle Pain: Clinical and Pathophysiologic Aspects. Curr Rev Pain, 1999. 3: 489.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10998708

101. 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

102. 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

103. 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

104. 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

105. 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

106. 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/10971269

107. 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

108. 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

109. Held, P., et al., Interstitial Cystitis. In: Epidemiology of interstitial cystitis. Hanno PM, Staskin DR, Krane RJ, Wein AJ, eds. 1990, Springer Verlag: London.

110. Jones, C., et al. Prevalence of interstitial cystitisin the United States. Proc Am Urol Ass J Urol, 1994. 151 (Suppl). [No abstract available].

111. 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

112. Oravisto, K.J. Epidemiology of interstitial cystitis. Ann Chir Gynaecol Fenn, 1975. 64: 75.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/971677

113. Parsons, C.L., et al. Prevalence of interstitial cystitis in young women. Urology, 2004. 64: 866.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15533465

114. 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

115. 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

116. Greenberg, E., et al. Transurethral resection of Hunner's ulcer. J Urol, 1974. 111: 764.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4830879

117. Hand, J.R. Interstitial cystitis; report of 223 cases (204 women and 19 men). J Urol, 1949. 61: 291.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18111850

118. Koziol, J.A. Epidemiology of interstitial cystitis. Urol Clin North Am, 1994. 21: 7.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8284848

119. 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

120. 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

121. 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

122. Messing, E.M., et al. Interstitial cystitis: early diagnosis, pathology, and treatment. Urology, 1978. 12: 381.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/213864

123. 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

124. 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

125. 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

126. 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

127. Berghuis, J.P., et al. Psychological and physical factors involved in chronic idiopathic prostatitis. J Psychosom Res, 1996. 41: 313.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8971661

128. 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

129. 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

130. 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

131. 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

132. 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

133. 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

134. O'Leary, M.P., et al. A brief male sexual function inventory for urology. Urology, 1995. 46: 697.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7495124

135. 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

136. 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

137. 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

138. 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

139. 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

140. 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

141. 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

142. 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

143. 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

144. 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

145. Phillips, N.A. The clinical evaluation of dyspareunia. Int J Impot Res, 1998. 10 Suppl 2: S117.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9647973

146. Ambler, N., et al. Sexual difficulties of chronic pain patients. Clin J Pain, 2001. 17: 138.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11444715

147. 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

148. 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

149. 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

150. Zermann, D., et al. Chronic prostatitis: a myofascial pain syndrome? Infect Urol, 1999. 12: 84.
https://www.prostatitis.org/myofascial.html

151. 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

152. 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

153. 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

154. 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

155. 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

156. 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

157. 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

158. 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

159. 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

160. 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

161. 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

162. 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

163. Lin, X.C., et al. Caveolin-1 may participate in the pathogenesis of bladder pain syndrome/ interstitial cystitis. Urol Int, 2011. 86: 334.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21335944

164. 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

165. 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

166. 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

167. 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

168. 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

169. 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

170. 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

171. 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

172. 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

173. 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/9146002

174. 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

175. Clauw, D.J., et al. The relationship between fibromyalgia and interstitial cystitis. J Psychiatr Res, 1997. 31: 125.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9201654

176. 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

177. Warren, J., et al. Fishbein/interstitial cystitis association (ICA) survey of interstitial cystitis among family members of ICA members: preliminary analysis. Urology, 2001. 57: 126.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11378121

178. 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/18995888

179. 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

180. 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

181. 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

182. 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

183. 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

184. 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

185. 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

186. 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

187. Hallen, M., et al. Laparoscopic extraperitoneal inguinal hernia repair versus open mesh repair: longterm follow-up of a randomized controlled trial. Surgery, 2008. 143: 313.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18291251

188. 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

189. 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

190. 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

191. Kaur, H., et al. Urethral pain syndrome and its management. Obstet Gynecol Surv, 2007. 62: 348.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17425813

192. 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

193. 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

194. Gornall, J. How mesh became a four letter word. BMJ, 2018. 363: k4137.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30305315

195. Heneghan, C., et al. Surgical mesh and patient safety. BMJ, 2018. 363: k4231.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30305286

196. 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

197. Waltregny, D. TVT-O: a new gold standard surgical treatment of female stress urinary incontinence? Eur Urol, 2013. 63: 879.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23352654

198. Jirova, J., et al. [Current state of transvaginal meshes by resolution of pelvic organ prolapse]. Ceska Gynekol. 82: 72.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28252314

199. 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

200. Wang, C., et al. Synthetic mid-urethral sling complications: Evolution of presenting symptoms over time. Neurourol Urodyn, 2018.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29464783

201. 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

202. 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

203. 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

204. 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

205. 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

206. Rogo-Gupta, L., et al. When and how to excise vaginal mesh. Curr Opin Obstet Gynecol, 2016. 28: 311.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27273309

207. 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

208. Bendavid, R., et al. A mechanism of mesh-related post-herniorrhaphy neuralgia. Hernia, 2016. 20: 357.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26597872

209. 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

210. 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

211. 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

212. 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

213. 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

214. 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

215. Amarenco, G., et al. Electrophysiological analysis of pudendal neuropathy following traction. Muscle Nerve, 2001. 24: 116.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11150974

216. 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

217. Alevizon, S.J., et al. Sacrospinous colpopexy: management of postoperative pudendal nerve entrapment. Obstet Gynecol, 1996. 88: 713.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8841264

218. 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

219. 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

220. 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

221. 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

222. Fleming, M., et al. Sexuality and chronic pain. J Sex Educ Ther, 2001. 26: 204.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7230895

223. 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

224. 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

225. 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 (10) (no pagination).
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26509575

226. 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

227. 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

228. Egan, K.J., et al. Psychological problems in chronic prostatitis patients with pain. Clin J Pain, 1994. 10: 218.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7833580

229. 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

230. 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

231. 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

232. 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

233. 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

234. Fry, R.P., et al. Patients' illness models in chronic pelvic pain. Psychother Psychosom, 1991. 55: 158.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1891563

235. 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

236. 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

237. 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

238. Paice, J. Sexuality and chronic pain. Am J Nurs, 2003. 103: 87.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12544064

239. 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

240. Hetrick, D.C., et al. Musculoskeletal dysfunction in men with chronic pelvic pain syndrome type III: a case-control study. J Urol, 2003. 170: 828.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17888066

241. Clemens, J.Q., et al. Biofeedback, pelvic floor re-education, and bladder training for male chronic pelvic pain syndrome. Urology, 2000. 56: 951.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11113739

242. 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

243. 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

244. 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

245. 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

246. 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

247. 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

248. 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

249. 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

250. 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

251. Morgan, C.J., et al. Ketamine use: a review. Addiction, 2012. 107: 27. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21777321

252. 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

253. Pincus, T., et al. Models and measurements of depression in chronic pain. J Psychosom Res, 1999. 47: 211.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10576470

254. Stones, R.W., et al. Psychosocial and economic impact of chronic pelvic pain. Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2000. 14: 415.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10962635

255. Howard, F.M. Chronic pelvic pain. Obstet Gynecol, 2003. 101: 594.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12636968

256. 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

257. 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

258. Cleeland, C.S. The Brief Pain Inventory User Guide. 2009.
https://www.mdanderson.org/documents/Departments-and-Divisions/Symptom-Research/BPI_UserGuide.pdf

259. 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

260. Bullock, A.D., et al. Experimental autoimmune cystitis: a potential murine model for ulcerative interstitial cystitis. J Urol, 1992. 148: 1951.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1433651

261. Dodd, L.G., et al. Cytologic examination of urine from patients with interstitial cystitis. Acta Cytol, 1998. 42: 923.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14659516

262. Erickson, D.R., et al. Interstitial cystitis. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 1998. 9: 174.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9745978

263. Fall, M., et al. Chronic interstitial cystitis: a heterogeneous syndrome. J Urol, 1987. 137: 35.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3795363

264. Warren, J.W., et al. Evidence-based criteria for pain of interstitial cystitis/painful bladder syndrome in women. Urology, 2008. 1: 444.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18342184

265. Bharucha, A.E., et al. Functional anorectal disorders. Gastroenterology, 2006. 130: 1510.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16678564

266. 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

267. 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

268. Gerlinger, C., et al. Defining a minimal clinically important difference for endometriosis-associated pelvic pain 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

269. 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

270. Mebust, W., et al., Symptom evaluation, quality of life and sexuality. In: 2ndConsultation on Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). 1993, Jersey, Channel Islands.

271. 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

272. 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

273. 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

274. 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

275. 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

276. 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

277. 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

278. 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

279. 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

280. 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

281. 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

282. 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

283. 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

284. 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

285. 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

286. 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

287. 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

288. Romanzi, L. Techniques of pudendal nerve block. J Sex Med, 2010. 7: 1716.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20537059

289. 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

290. Wey, P.F., et al. [Nerve stimulator guided pudendal nerve block for postoperative analgesia. An evaluation of professional practice]. Ann Fr Anesth Reanim, 2007. 26: 1087.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17961968

291. 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

292. Dragoman, M.V. The combined oral contraceptive pill recent developments, risks and benefits. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2014. 28: 825.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25028259

293. Ghaly, A. The psychological and physical benefits of pelvic ultrasonography in patients with chronic pelvic pain and negative laparoscopy. A random allocation trial. J Obstet Gynaecol, 1994. 14.
https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/01443619409027849

294. 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

295. 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

296. Poldrack, R., et al. Scanning the Horizon: challenges and solutions for neuroimaging research. Nat Rev Neurosci. 2017 18: 115.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28053326

297. 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

298. 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

299. 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

300. 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

301. 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

302. 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

303. 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

304. 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

305. 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

306. 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

307. 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

308. 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

309. 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

310. 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

311. 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

312. 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

313. 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

314. 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

315. 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

316. 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

317. 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

318. 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

319. 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

320. Johansson, S.L., et al. Pathology of interstitial cystitis. Urol Clin North Am, 1994. 21: 55.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8284845

321. Wassong, C., et al. Radiologic findings of pelvic venous congestion in an adolescent girl with angiographic confirmation and interventional treatment. Pediatr Radiol, 2012. 42: 636.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21912968

322. 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) Randomized Trial. Am J Obstet Gynecol, 2002. 186: 929.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12015517

323. 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

324. 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

325. Culley, L., et al. The social and psychological impact of endometriosis on women's lives: A critical narrative review. Human Reprod Update, 2013. 19: 625.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23884896

326. 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

327. 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

328. 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

329. 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

330. 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

331. Walters, C., et al. Pelvic girdle pain in pregnancy. Aust J Gen Pract, 2018. 47: 439.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30114872

332. 332a. Khan, K.S., et al. MRI versus laparoscopy to diagnose the main causes of chronic pelvic pain in women: a test-accuracy study and economic evaluation. Health Technol Assess, 2018. 22: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30045805
332b. 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

333. 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

334. Cappell, J., et al. Clinical profile of persistent genito-pelvic postpartum pain. Midwifery, 2017. 50: 125.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28419979

335. Landau, R., et al. Chronic pain after childbirth. Int J Obstet Anesth, 2013. 22: 133.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23477888

336. 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

337. Lin, L.L., et al. Dyspareunia and chronic pelvic pain after polypropylene mesh augmentation for transvaginal repair of anterior vaginal wall prolapse. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2007. 18: 675.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16988779

338. 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

339. Withagen, M.I., et al. Risk factors for exposure, pain, and dyspareunia after tension-free vaginal mesh procedure. Obstet Gynecol, 2011. 118: 629.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21860293

340. 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

341. 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

342. 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

343. 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

344. 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.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28481045

345. Brandt, L.J., et al. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol, 2009. 104 Suppl 1: S1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19521341

346. Spiller, R., et al. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. Gut, 2007. 56: 1770.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17488783

347. 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

348. European Association of Urology (EAU). EAU Survey: What do you tell your patients?

349. Loving, S., et al. Does evidence support physiotherapy management of adult female chronic pelvic pain?. Scand J Pain, 2012. 3: 70.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29913781

350. 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

351. 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

352. 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

353. 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

354. Cummings, T.M., et al. Needling therapies in the management of myofascial trigger point pain: a systematic review. Arch Phys Med Rehabil, 2001. 82: 986.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11441390

355. Scott, N.A., et al. Trigger point injections for chronic non-malignant musculoskeletal pain: a systematic review. Pain Med, 2009. 10: 54.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18992040

356. Karper, W.B. Exercise effects on interstitial cystitis: two case reports. Urol Nurs, 2004. 24: 202.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15311489

357. 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

358. 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

359. 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

360. 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.

361. 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/2913346

362. 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

363. Rosenbaum, T.Y., et al. The role of pelvic floor physical therapy in the treatment of pelvic and genital pain-related sexual dysfunction (CME). J Sex Med, 2008. 5: 513.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18304280

364. 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

365. 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

366. 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/8456052

367. 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

368. 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

369. Vahdatpour B, et al. Efficacy of extracorporeal shock wave therapy for the treatment of chronic pelvic pain syndrome: A randomized, controlled trial. ISRN Urol, 2013. 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24000311

370. 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

371. 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

372. 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

373. 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/26986148

374. 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

375. Qin, Z., et al. Systematic review of acupuncture for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Medicine (United States), 2016. 95 (11) (no pagination).
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26986148

376. 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/30019814

377. Kabay, S., et al. Efficiency of posterior tibial nerve stimulation in category IIIB chronic prostatitis/chronic pelvic pain: a Sham-Controlled Comparative Study. Urol Int, 2009. 83: 33.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19641356

378. Nnoaham, K.E., et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for chronic pain. Cochrane Database Syst Rev, 2008: CD003222.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18646088

379. 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

380. 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

381. 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

382. 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

383. Norman, S.A., et al. For whom does it work? Moderators of the effects of written emotional disclosure in a randomized trial among women with chronic pelvic pain. Psychosom Med, 2004. 66: 174.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15039501

384. 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

385. 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

386. 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

387. 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 Psychosoma Res, 2014. 77: 264.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25280823

388. 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

389. Daniels, J.P., et al. Chronic pelvic pain in women. BMJ, 2010. 341: c4834.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20923840

390. Rosenbaum, T.Y. How well is the multidisciplinary model working? J Sex Med, 2011. 8: 2957.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22032406

391. 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

392. Bordman, R., et al. Below the belt: approach to chronic pelvic pain. Can Fam Physician, 2006. 52: 1556.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17279236

393. 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

394. 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

395. 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

396. 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

397. 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

398. 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

399. 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

400. 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

401. 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

402. 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

403. 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

404. 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

405. 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/11342913

406. 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/11342913

407. 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

408. Zhou, Z., et al. Detection of nanobacteria infection in type III prostatitis. Urology, 2008. 71: 1091.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18538692

409. 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

410. Leskinen, M., et al. Effects of finasteride in patients with inflammatory chronic pelvic pain syndrome: a double-blind, placebo-controlled, pilot study. Urology, 1999. 53: 502.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10096374

411. 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

412. 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

413. 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

414. Wagenlehner, F.M., et al. A pollen extract (Cernilton) in patients with inflammatory chronic prostatitischronic pelvic pain syndrome: a multicentre, randomised, prospective, double-blind, placebocontrolled phase 3 study. Eur Urol, 2009. 56: 544.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19524353

415. 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

416. 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

417. Shoskes, D.A., et al. Quercetin in men with category III chronic prostatitis: a preliminary prospective, double-blind, placebo-controlled trial. Urology, 1999. 54: 960.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10604689

418. Aboumarzouk, O.M., et al. Pregabalin for chronic prostatitis. Cochrane Database Syst Rev, 2012. 8: CD009063.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22895982

419. 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

420. 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

421. 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

422. 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 doubleblind and randomized placebo-controlled study. BJU Int, 2015. 116: 641.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25307409

423. 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

424. 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

425. McNaughton, C.O., et al. Allopurinol for chronic prostatitis. Cochrane Database Syst Rev, 2002: CD001041.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12519549

426. 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

427. 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

428. Seshadri, P., et al. Cimetidine in the treatment of interstitial cystitis. Urology, 1994. 44: 614.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7941209

429. 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

430. 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

431. Kirkemo, A., et al. Use of amitriptyline in interstitial cystitis. J Urol, 1990. 143 Suppl. [No abstract available].

432. 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

433. Hwang, P., et al. Efficacy of pentosan polysulfate in the treatment of interstitial cystitis: a metaanalysis. Urology, 1997. 50: 39.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9218016

434. Mulholland, S.G., et al. Pentosan polysulfate sodium for therapy of interstitial cystitis. A double-blind placebo-controlled clinical study. Urology, 1990. 35: 552.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1693797

435. 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

436. 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

437. 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

438. 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

439. Forsell, T., et al. Cyclosporine in severe interstitial cystitis. J Urol, 1996. 155: 1591.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8627830

440. 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

441. 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

442. 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

443. 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

444. 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

445. 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

446. 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

447. 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.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27654012

448. 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

449. 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

450. 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

451. 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

452. Dasgupta, P., et al. Cimetidine in painful bladder syndrome: a histopathological study. BJU Int, 2001. 88: 183.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11488726

453. 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

454. 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

455. 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

456. 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

457. 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

458. 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/9836549

459. 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

460. 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

461. 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

462. 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

463. Messing, E.M., et al. Complication of Clorpactin WCS90 therapy for interstitial cystitis. Urology, 1979. 13: 389. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/219578

464. Murnaghan, G.F., et al. Interstitial cystitis--treatment with Chlorpactin WCS 90. Br J Urol, 1970. 42: 744. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5491939

465. O'Conor, V.J. Clorpactin WCS-90 in the treatment of interstitial cystitis. Q Bull Northwest Univ Med Sch, 1955. 29: 392. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13273619

466. von Heyden, B., et al. [Intravesical therapy of interstitial cystitis]. Urologe A, 2000. 39: 542. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13273619

467. Wishard, W.N., Jr., et al. Use of clorpactin WCS 90 for relief of symptoms due to interstitial cystitis. J Urol, 1957. 77: 420. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13417272

468. Hanno, P., Interstitial cystitis and related diseases. In: Campbell's Urology. Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED, eds. Campbell's Urology, 1998, WB Saunders Co.: Philadelphia.

469. Warren, J.W., et al. Urinary tract infection and inflammation at onset of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. Urology, 2008. 71: 1085. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18538691

470. Messelink, E.J. The pelvic pain centre. World J Urol, 2001. 19: 208. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11469609

471. Barra, F., et al. Current understanding on pharmacokinetics, clinical efficacy and safety of progestins for treating pain associated to endometriosis. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2018. 14: 399. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29617576

472. Gemzell-Danielsson, K., et al. The Effect of Age, Parity and Body Mass Index on the Efficacy, Safety, Placement and User Satisfaction Associated With Two Low-Dose Levonorgestrel Intrauterine Contraceptive Systems: Subgroup Analyses of Data From a Phase III Trial. PLoS One, 2015. 10: e0135309. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26378938

473. Sauvan, M., et al. [Medical treatment for the management of painful endometriosis without infertility: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines]. Gynecol Obstet Fertil Senol, 2018. 46: 267. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29510966

474. 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

475. 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

476. 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

477. 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

478. 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

479. Rao, S.S., et al. Clinical trial: effects of botulinum toxin on Levator ani syndrome a double-blind, placebo-controlled study. Aliment Pharmacol Ther, 2009. 29: 985. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19222415

480. 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

481. 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

482. 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

483. 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

484. 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

485. 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

486. 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

487. Marjoribanks, J., et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. Cochrane Database Syst Rev, 2010: CD001751. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20091521

488. 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

489. NICE, NCG 173. Neuropathic pain. The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. 2013.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25577930

490. 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.

491. Saarto, T., et al. Antidepressants for neuropathic pain. Cochrane Database Syst Rev, 2007: CD005454.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17943857

492. 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

493. 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

494. 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

495. 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

496. 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

497. 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

498. 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

499. Noble, M., et al. Long-term opioid management for chronic noncancer pain. Cochrane Database Syst Rev, 2010: CD006605.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20091598

500. Faculty of Pain Medicine, P., Opioids Aware: A resource for patients and healthcare professionals to support prescribing of opioid medicines for pain. 2015.
https://www.rcoa.ac.uk/faculty-of-pain-medicine/opioids-aware

501. Sotgiu, M.L., et al. Cooperative N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonism and mu-opioid receptor agonism mediate the methadone inhibition of the spinal neuron pain-related hyperactivity in a rat model of neuropathic pain. Pharmacol Res, 2009. 60: 284.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19717013

502. Olesen, A.E., et al. Different effects of morphine and oxycodone in experimentally evoked hyperalgesia: a human translational study. Br J Clin Pharmacol, 2010. 70: 189.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20653672

503. 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

504. 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

505. 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/19338543

506. 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

507. 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, placebo-controlled clinical trial. Neurourology & Urodynamics, 2015. 24: 24.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25914337

508. 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

509. 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

510. 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

511. 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

512. Kerr, W.S., Jr. Interstitial cystitis: treatment by transurethral resection. J Urol, 1971. 105: 664.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4397018

513. 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

514. 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

515. Warwick, R.T., et al. The functional results of partial, subtotal and total cystoplasty with special reference to ureterocaecocystoplasty, selective sphincterotomy and cystocystoplasty. Br J Urol, 1967. 39: 3.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5336762

516. 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

517. 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

518. 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

519. 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

520. Nurse, D.E., et al. The problems of substitution cystoplasty. Br J Urol, 1988. 61: 423.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3395801

521. 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

522. 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/15538266

523. Gershbaum, D., et al. Practice trends for the management of interstitial cystitis. Urology, 2001. 57: 119.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11378100

524. 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

525. Shaikh, A., et al. Pregnancy after augmentation cystoplasty. J Pak Med Assoc, 2006. 56: 465.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17144396

526. 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

527. 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

528. Menconi, C., et al. Persistent anal and pelvic floor pain after PPH and STARR: surgical management of the fixed scar staple line. Int J Colorect Dis, 2016. 31: 41.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26248794

529. 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

530. 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

531. 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

532. 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

533. 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

534. 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

535. 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

536. 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

537. 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

538. Robert, R., et al. Neurosurgical treatment of perineal neuralgias. Adv Tech Stand Neurosurg, 2007. 32: 41.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17907474

539. 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

540. 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

541. 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

542. 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

543. 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

544. 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

545. 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

546. 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

547. 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

548. NICE. Technology appraisal guidance 159. Spinal cord stimulation for chronic pain of neuropathic or ischaemic origin. 2008.
https://www.nice.org.uk/guidance/ta159

549. 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

550. Peters, K.M., et al. A prospective, single-blind, randomized crossover trial of sacral vs pudendal nerve stimulation for interstitial cystitis. BJU Int, 2007. 100: 835.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17822464

551. Gajewski, J.B., et al. The long-term efficacy of sacral neuromodulation in the management of intractable cases of bladder pain syndrome: 14 years of experience in one centre. BJU Int, 2011. 107: 1258.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20883483

552. Carmel, M., et al. Pudendal nerve neuromodulation with neurophysiology guidance: a potential treatment option for refractory chronic pelvi-perineal pain. Int Urogynecol J, 2010. 21: 613.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20012596

553. Horowitz, S.H. The diagnostic workup of patients with neuropathic pain. Med Clin North Am, 2007. 91: 21.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17164102

554. Marcelissen, T., et al. Sacral neuromodulation as a treatment for neuropathic clitoral pain after abdominal hysterectomy. Int Urogynecol J, 2010. 21: 1305.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20386879

555. Mayer, R.D., et al. Sacral nerve stimulation: neuromodulation for voiding dysfunction and pain. Neurotherapeutics, 2008. 5: 107.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18164489

556. Falletto, E., et al. Is sacral nerve stimulation an effective treatment for chronic idiopathic anal pain? Dis Colon Rectum, 2009. 52: 456.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19333046

557. Martellucci, J., et al. Sacral nerve modulation in the treatment of chronic pain after pelvic surgery. Colorectal Dis, 2012. 14: 502.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21689334

558. Gokyildiz, S., et al. Effects of percutaneous tibial nerve stimulation therapy on chronic pelvic pain. Gynecol Obstet Invest, 2012. 73: 99.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22269443

559. 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.
http://www.ijcem.com/files/ijcem0021581.pdf

560. 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

561. 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

562. Rhame, E.E., et al. Successful treatment of refractory pudendal neuralgia with pulsed radiofrequency. Pain Phys, 2009. 12: 633.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19461829

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
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/17919695

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. r 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. 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. 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_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_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/20653492

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
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/24354873

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/29921544

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_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/29052906

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

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/28107397

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/24578751

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 ПО ТРОМБОПРОФИЛАКТИКЕ

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. 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/22315266

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

ISBN 978-5-6041697-6-6

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ УРОЛОГОВ

УДК 616.08
ББК 56.9

Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов, 2019. – Москва, 2019. – ISBN 978-5-6041697-6-6

Клинические рекомендации ЕАУ 2019
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. Заказ № 4896

Copyright © РОУ, 2014. Все права защищены