

Клинические рекомендации

**Европейской
ассоциации
урологов**

Введение

Мы с гордостью представляем версию Клинических рекомендаций Европейской ассоциации урологов (ЕАУ) 2017 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. Клинические рекомендации ЕАУ признаются во всем мире в качестве важного ресурса, который помогает врачам в повседневной практике. В настоящее время они публикуются более чем на 30 языках и поддерживаются более чем 55 национальными и научными сообществами по всей Европе и миру. Более того, в этом году мы рады представить две новые темы: трансплантация почки и профилактика тромбоэмболии.

Клинические рекомендации не только играют важнейшую роль в практическом здравоохранении, но также являются ценным ресурсом для медицинского образования. Отдел ЕАУ по клиническим рекомендациям нацелен на эффективное сотрудничество с ЕАУ и другими организациями, которое способствует медицинскому образованию молодых врачей. Ключевым примером этого процесса является программа систематических обзоров отдела ЕАУ по клиническим рекомендациям, успех которой проявляется в многочисленных публикациях в журнале *European Urology*. В этой связи отдел ЕАУ по клиническим рекомендациям выражает искреннюю благодарность за непрерывную поддержку и активное сотрудничество профессору, д-ру J. Catto, главному редактору журнала *European Urology*. Другие примеры полезного взаимодействия включают проведение многочисленных курсов Европейской школы урологии по изменениям в клинических рекомендациях и методологии медицины, основанной на доказательствах, для осуществления которых невозможно переоценить постоянную поддержку профессора, д-ра J. Palou.

Поскольку в странах Европы не всегда соблюдаются национальные и международные клинические рекомендации, их разработка должна поддерживаться стратегией эффективного распространения и внедрения. Распространение рекомендаций должно быть активным процессом, в котором необходимая информация активно предоставляется соответствующей аудитории/пользователям. Эффективное внедрение клинических рекомендаций включает определение барьеров для передачи знаний и, что более важно, поиск оптимальных мероприятий для ограничения или преодоления таких барьеров. В течение 2017 г. группа социальных медиа отдела ЕАУ по клиническим рекомендациям и группа *Impact Assessment of Guidelines Implementation and Education (IMAGINE)* продолжают активно продвигать эти процессы вперед, что будет способствовать непрерывной оптимизации ресурсов для оказания урологической помощи и в конечном счете направлено на улучшение результатов лечения.

К 2018 г. рекомендации ЕАУ будут адаптированы к модифицированной версии оценки, разработки и экспертизы рекомендаций (GRADE) для определения качества исследований, включенных в рекомендации, и градирования самих рекомендаций. Сила каждой рекомендации будет определяться по балансу между желаемыми и нежелательными последствиями альтернативных мероприятий, качеством данных по каждому мероприятию, а также природой и вариабельностью ценностей и предпочтений пациента. Ежегодная публикация рекомендаций ЕАУ была бы невозможной без всесторонней поддержки исполнительного комитета ЕАУ и управляющей команды, группы экспертов и молодых помощников, членов ЕАУ и каждого пользователя рекомендаций по всему миру. По этой причине от имени совета отдела по клиническим рекомендациям ЕАУ хотелось бы поблагодарить вас за вашу поддержку и вдохновение.

Мы надеемся, что вам понравится использовать клинические рекомендации ЕАУ 2017 г.

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

Члены совета отдела EAU по клиническим рекомендациям



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



Prof. Dr. A. Bjartell,
Malmö (SE)



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



**Prof. Dr. M. De
Santis**
Coventry (UK)



Prof. Dr. T. Knoll
Sindelfingen (DE)



Prom. 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 EAU по клиническим рекомендациям создал специальные комитеты, ответственные за критические аспекты разработки рекомендаций.

Методологический комитет отдела EAU по клиническим рекомендациям

Prof. Dr. R. Sylvester, Brussels (BE) (chair)
Prof. Dr. S. Canfield, Houston (TX, USA)
Dr. L. Marconi, Coimbra (PT)
Dr. C. Yuhong Yuan, Hamilton (ON, CN)
Dr. I. Omar, Aberdeen (UK) (ex-officio)
Dr. S. MacLennan, Aberdeen (UK)
Prof. Dr. J. N'Dow, Aberdeen (UK) (ex-officio)

Комитет отдела EAU по клиническим рекомендациям по распространению

Prof. Dr. M.J. Ribal, Barcelona (ES) (chair)
Prof. Dr. M. Roupret, Paris (FR)
Dr. S. Loeb, New York (NY) USA
Dr. I. van Oort, Nijmegen (NL)

Программа помощников отдела EAU по клиническим рекомендациям

Prof. Dr. T. Knoll, Sindelfingen (DE) (chair)
Dr. L. Marconi, Coimbra (PT)
Dr. V. Hernandez, Madrid (ES)
Dr. M. Bruins, Nijmegen (NL)

Группа IMAGINE (Impact Assessment of Guidelines Implementation and Education) отдела EAU по клиническим рекомендациям

Prof. Dr. A. Briganti, Milan (IT) (chair)
Dr. G. Gandaglia, Milan (IT)
Dr. S. MacLennan, Aberdeen (UK)
Dr. S.J. MacLennan, Aberdeen (UK)
Dr. L. Marconi, Coimbra (PT)
Prof. Dr. M. Trapero-Bertran, Barcelona (ES)
Prof. Dr. L. Vale, Newcastle (UK)
Prof. Dr. J. N'Dow, Aberdeen (UK) (ex-officio)

Комитет CONFIDENCE отдела EAU по клиническим рекомендациям (CONsensus Finding DEvelopment CommitteE)

Prof. Dr. A. Bex, Amsterdam (NL) (chair)
Dr. G. Athanasiadis, Aberdeen (UK)
Dr. M. Bruins, Nijmegen (NL)
Prof. Dr. J. N'Dow, Aberdeen (UK) (ex-officio)

Методология

Создание клинических рекомендаций является одним из ключевых видов деятельности Европейской ассоциации урологов (ЕАУ), и рекомендации 2016 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.

Подготовка систематических обзоров

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

Все систематические обзоры проводились по стандартной методологии базы данных Кокрана (<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 градирование [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

Литература в тексте градировалась в соответствии с уровнем доказательности (УД), а степень рекомендаций – в соответствии со степенью рекомендаций (СР) согласно модифицированной классификации Оксфордского центра медицинских исследований, основанной на доказательствах [6].

Таблица 1. Уровни доказательности данных*

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

Таблица 1. Уровни доказательности данных*

Уровень	Тип данных
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

Таблица 2. Степени рекомендаций*

Степень	Основание рекомендаций
A	Требует не менее одного рандомизированного клинического исследования хорошего качества, оформленного в виде публикации, содержащей специфические рекомендации (уровни доказательности 1a, 1b)
B	Требует наличия хорошо контролируемых клинических исследований без рандомизации по теме рекомендаций (уровни доказательности 2a, 2b, 3)
C	Требует доказательств, основанных на докладах экспертных комитетов или мнении и/или клиническом опыте признанных авторитетов. Указывает на отсутствие клинических исследований хорошего качества, напрямую приложимых к рекомендациям (уровень доказательности 4)

* С изменениями из [6].

Модифицированная методология. Оценка, разработка и экспертиза рекомендаций (GRADE)

К 2018 г. рекомендации EAU будут адаптированы к модифицированной версии оценки степени рекомендаций, разработке и экспертизы (GRADE) для определения качества исследований, включенных в рекомендации, и градирования самих рекомендаций [7–9]. Оценка данных по методологии GRADE стала стандартом для всех новых систематических обзоров, проведенных отделом EAU по клиническим рекомендациям за последние два года. В настоящее время модифицированная методология GRADE поэтапно внедряется во все разделы рекомендаций, и этот процесс завершится к 2018 г. Чтобы обеспечить прозрачную оценку того, как разрабатываются рекомендации, таблицы «Резюме по данным литературы» для каждого подраздела включают ряд основных элементов:

- 1) общее качество данных в поддержку рекомендаций;
- 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. Степень рекомендаций больше не будет представлена буквами алфавита, но будет описана терминами «сильная» или «слабая» [9]. Рабочая группа подготовит сильные и слабые рекомендации за и против какого-либо действия на основании информации из таблиц. 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.

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. 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. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008; 336: 924.
8. Guyatt G.H. et al. What is «quality of evidence» and why is it important to clinicians? *BMJ*. 2008; 336: 995.
9. Guyatt G.H. et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ*. 2008; 336: 1049.

Поддержка национальных обществ

На протяжении последних лет помощь и поддержка национальных урологических ассоциаций имеет важнейшее значение для проекта клинических рекомендаций Европейской ассоциации урологов. Хотя во многих европейских странах рекомендации ЕАУ уже используются в клинической практике или формируют основу для национальных урологических рекомендаций, отдел ЕАУ по клиническим рекомендациям совсем недавно стал официально подходить к внедрению рекомендаций. Формальные отчеты направлены следующим национальным урологическим ассоциациям в Европе и за ее пределами:

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

Благодарности рецензентам – издание клинических рекомендаций ЕАУ 2017 г.

Состав рабочих групп по клиническим рекомендациям

Рабочая группа ЕАУ по неинвазивному раку мочевого пузыря

Prof. Dr. M. Babjuk, Прага (Чехия)
Prof. Dr. M. Burger, Regensburg (DE) (vice-chair)
Prof. Dr. E.M. Comperat, Paris (FR)
Prof. Dr. P. Gontero, Torino (IT)
Mr. A.H. Mostafid, Guilford (UK)
Prof. Dr. J. Palou Redorta, Barcelona (ES)
Prof. Dr. M. Roupret (FR)
Prof. Dr. S.F. Shariat, Vienna (AT)
Prof. Dr. R. Sylvester, Brussels (BE)
Dr. B.W.G. van Rhijn, Amsterdam (NL)

Помощники:

Dr. O. Capoun, Prague (CZ)
Dr. D. Coher, London (UK)
Dr. J.L. Dominguez Escrig, Madrid (ES)
Dr. B. Peyronnet, Rennes (FR)
Dr. T. Seisen, Paris (FR)
Dr. V. Soukup, Prague (CZ)

Рабочая группа ЕАУ по инвазивному и метастатическому раку мочевого пузыря

Prof. Dr. J.A. Witjes, Nijmegen (NL) (chair)
Prof. Dr. E.M. Comperat, Paris (FR)
Dr. N.C. Cowan, Portsmouth (UK)
Prof. Dr. G. Gakis, Tubinger (DE)
Dr. V. Hernandez, Madrid (ES)
Prof. Dr. Th. Le Bret, Suresnes (FR)
Prof. Dr. A. Lorch, Dusseldorf (DE)
Prof. Dr. M.J. Ribal, Barcelona (ES)
Dr. A. van der Heijden, Nijmegen (NL)

Помощники:

Dr. M. Bruns, Nijmegen (NL)
Dr. E. Linares Espinos, Madrid (ES)
Dr. Y. Neuzillet, Courbevoie (FR)
Dr. M. Rouanne, Paris (FR)
Dr. E. Veskimae, Tampere (FI)

Рабочая группа ЕАУ по раку предстательной железы

Prof. Dr. N. Mottet, Saint-Etienne (FR) (chair)
Mr. Ph. Cornford, Liverpool (UK) (vice-chair)
Prof. Dr. J. Bellmunt, Barcelona (ES)
Prof. Dr. M. Bolla, Grenoble (FR)
Dr. E. Briers, Hasselt (BE) (patient representative)
Dr. L. Bourke, Sheffield (UK)
Prof. Dr. M. De Santis, Coventry (UK)
Prof. Dr. A.M. Henry, Leeds (UK)
Prof. Dr. S. Joniau, Leuven (BE)
Dr. T.B. Lam, Aberdeen (UK)
Prof. Dr. M.D. Mason, Cardiff (UK)
Prof. Dr. O. Rouviere, Lyon (FR)
Prof. Dr. T.H. van der Kwast, Toronto, ON (CN)
Prof. Dr. H.G. van der Poel, Amsterdam (NL)
Prof. Dr. T. Wiegel, Ulm (DE)

Помощники:

Dr. N. Arfi, Saint-Etienne (FR)
Dr. R.C.N. van den Bergh, Zeist (NL)
Mr. M. Cumberbatch, Sheffield (UK)
Dr. N. Fossati, Milan (IT)
Dr. T. Gross, Bern (CH)
Dr. M. Lardas, Athens (GR)
Dr. M. Liew, Manchester (UK)
Dr. L. Moris, Leuven (BE)
Dr. I.G. Schoots, Amsterdam (NL)
Dr. P.M. Willemse, Rotterdam (NL)
Dr. E.M. Wit, Amsterdam (NL)

Рабочая группа ЕАУ по почечно-клеточному раку

Prof. Dr. B. Ljungberg, Umea (SE) (chair)
Prof. Dr. A. Bex, Amsterdam (NL) (vice-chair)
Prof. Dr. L. Albiges, Paris (FR)
Prof. Dr. K. Bensalah, Rennes (FR)
Prof. Dr. R.H. Giles, Utrecht (NL) (patient advocate IKCC)
Prof. Dr. M. Hora, Pilsen (CZ)
Prof. Dr. M.A. Kuczyk, Hanover (DE)
Dr. L. Marconi, Coimbra (PT)
Prof. Dr. A.S. Merseburger, Lubeck (DE)
Dr. T.B. Lam, Aberdeen (UK)
Prof. Dr. T. Powles, London (UK)
Prof. Dr. M. Staehler, Munich (DE)
Prof. Dr. A. Volpe, Novara (IT)

Помощники:

Dr. S. Dabestani, Malmo (SE)
Dr. S. Fernanes-Pello Montes, Gijon-Asturias (ES)
Dr. R. Tahbaz Salehi, Hamburg (DE)

Рабочая группа ЕАУ по раку яичка

Prof. Dr. P. Albers, Dusseldorf (DE) (chair)
Prof. Dr. W. Albrecht, Mistelbach (AT)
Prof. Dr. F. Algaba, Barcelona (ES)
Prof. Dr. C. Bokemeyer, Hamburg (DE)
Dr. G. Cohn-Cedermark, Stockholm (SE)
Prof. Dr. K. Fizazi, Vellejuif/Paris (FR)
Prof. Dr. A. Horwich, London (UK)
Prof. Dr. M.P. Laguna, Amsterdam (NL)
Dr. N. Nicolai, Milan (IT)
Dr. J. Oldenburg, Oslo (NO)

Помощники:

Dr. J. Boormans, Rotterdam (NL)
Prof. Dr. J. Mayor de Castro, Madrid (ES)

Рабочая группа ЕАУ по раку полового члена

Prof. Dr. O.W. Hakenberg, Rostock (DE) (chair)
Mr. N. Watkin, London (UK) (vice-chair)
Prof. Dr. E.M. Comperat, Paris (FR)

Mr. S. Minhas, London (UK)
Dr. A. Necchi, Milan (IT)
Dr. C. Protzel, Rostock (DE)

Помощник:

Mr. R. Robinson, Manchester (UK)

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

Prof. Dr. S. Gravas, Athens (GR) (chair)
Prof. Dr. T. Bach, Hamburg (DE)
Prof. Dr. M. Drake, Bristol (UK)
Dr. M. Gacci, Florence (IT)
Prof. Dr. C. Gratzke, Munich (DE)
Prof. Dr. T.R.W. Hermann, Hannover (DE)
Prof. Dr. S. Madersbacher, Vienna (AT)
Prof. Dr. C. Mamoulakis, Heraklion (GR)
Prof. Dr. K. Tikkinen, Helsinki (FI)

Помощники:

Dr. M. Karavitakis, Athens (GR)
Mr. S. Malde, Uxbridge (UK)
Dr. V.I. Sakalis, Chalkidiki (GR)
Dr. R. Umbach, Sindelfingen (DE)

**Рабочая группа ЕАУ
по мужской сексуальной дисфункции**

Prof. Dr. K. Hatzimouratidis, Kozani (GR) (chair)
Prof. Dr. A. Salonia, Milan (IT) (vice-chair)
Prof. Dr. F. Giuliano, Garches (FR)
Prof. Dr. I. Moncada, Madrid (ES)
Mr. A. Muneer, London (UK)
Dr. P. Verze, Naples (IT)

Помощники:

Mr. A. Parnham, Manchester (UK)
Dr. E.C. Serefoglu, Istanbul (TR)

**Рабочая группа ЕАУ по мужскому
бесплодию**

Prof. Dr. A. Jungwirth, Salzburg (AT)
(chair)
Prof. Dr. Th. Diemer, Giessen (DE) (vice-chair)
Prof. Dr. G.R. Dohle, Rotterdam (NL)
Prof. Dr. Z. Kopa, Budapest (HU)
Prof. Dr. C. Krausz, Florence (IT)
Prof. Dr. Y. Tournaye, Brussels (BE)

Помощники:

Dr. B. Kelly, Birmingham (UK)
Dr. R. Pal, Nottingham (UK)

**Рабочая группа ЕАУ по мужскому
гипогонадизму**

Prof. Dr. G.R. Dohle, Rotterdam (NL) (chair)
Prof. Dr. S. Arver, Stockholm (SE)
Prof. Dr. C. Bettocchi, Bari (IT)

Prof. Dr. T. Hugh Jones, Barnsley (UK)
Prof. Dr. S. Kliesch, Munster (DE)

Помощники:

Dr. K. Dimitropoulos, Larissa (GR)
Dr. M. Dinkelman-Smit, Rotterdam (NL)
Dr. K. Hetou, Bremen (DE)

**Рабочая группа ЕАУ по урологическим
инфекциям**

Prof. Dr. R.S. Pickard, Newcastle upon Tyne (UK)
(co-chair)
Prof. Dr. G. Bonkat, Basel (CH) (co-chair)
Prof. Dr. R. Bartoletti, Pisa (IT)
Prof. Dr. F. Bruyere, Tours (FR)
Prof. Dr. S. Geerlings, Amsterdam (NL)
Prof. Dr. F. Wagenlehner, Giessen (DE)
Dr. B. Wullt, Lund (SE)

Помощники:

Dr. T. Cai, Trento (IT)
Dr. B. Koves, Budapest (HU)
Dr. A. Pilatz, Giebel (DE)
Dr. B. Pradere, Tours (FR)
Dr. R. Veeratterapillay, Newcastle upon Tyne (UK)

Рабочая группа ЕАУ по недержанию мочи

Prof. Dr. F.C. Burkhard, Berne (CH) (chair)
Prof. Dr. J.L.H.R. Bosch, Utrecht (NL)
Prof. Dr. F. Cruz, Porto (PT)
Prof. Dr. G. Lemack, Dallas, TX (USA)
Dr. A.K. Nambiar, Newcastle upon Tyne (UK)
Prof. Dr. A. Tubaro, Rome (IT)

Помощники:

Dr. D. Ambuehl, Berne (CH)
Dr. D. Bedretdinova, Paris (FR)
Dr. F. Farag, Nijmegen (NL)
Dr. B.B. Rozenberg, Nijmegen (NL)

Рабочая группа ЕАУ по нейроурологии

Prof. Dr. B. Blok, Rotterdam (NL) (co-chair)
Prof. Dr. J. Pannek, Nottwil (CH) (vice-chair)
Prof. Dr. D. Gastro-Diaz, Santa Cruz de Tenerife
(ES)
Prof. Dr. G. del Popolo, Florence (IT)
Dr. J. Groen, Rotterdam (NL)
Mr. R. Hamid, London (UK)
Prof. Dr. G. Karsenty, Marseille (FR)
Prof. Dr. T.M. Kessler, Zurich (CH)

Помощники:

Dr. J. Bonzon, Geneva (CH)
Dr. H. Ecclestone, London (UK)
Dr. S. Musco, Florence (IT)
Dr. B. Padilla Fernandez, Santa Cruz de Tenerife
(ES)
Dr. V. Phe, Paris (FR)

Рабочая группа ЕАУ по мочекаменной болезни

Dr. Ch. Turk, Vienna (AT) (chair)
Dr. A. Neisius, Mainz (DE)
Prof. Dr. A. Petrik, Ceske Budejovice (CZ)
Prof. Dr. C. Seitz, Vienna (AT)
Prof. Dr. A. Skolarikos, Athens (GR)
Dr. A. Tepeler, Istanbul (TR)
Dr. K. Thomas, London (UK)

Помощники:

Dr. T. Drake, Chichester (UK)
Dr. N. Grivas, Ioannina (GR)
Dr. Y. Ruhayel, Malmo (SE)

Рабочая группа ЕАУ-ЕАДУ по детской урологии

Prof. Dr. S. Tekgul, Ankara (TR) (chair)
Prof. Dr. R. Nijman, Groningen (NL) (vice-chair)
Dr. H.S. Dogan, Ankara (TR)
Prof. Dr. R. Kocvara, Prague (CZ)
Prof. Dr. Chr. Radmayr, Innsbruck (AT)
Prof. Dr. R. Stein, Mannheim (DE)

Помощники:

Dr. J.S.L.T. Quaedackers, Groningen (NL)
Dr. S. Silay, Istanbul (TR)
Dr. S. Undre, London (UK)

Рабочая группа ЕАУ по травме в урологии

Dr. N.D. Kitrey, Tel-Hashomer (IL) (chair)
Dr. N. Djakovic, Muhldorf (DE)
Mr. M. Gonsalves, London (UK)
Dr. F. Kuehhas, Vienna (AT)
Prof. Dr. N. Lumen, Ghent (BE)
Dr. E. Serafetinidis, Holargos (GR)
Mr. D.M. Sharma, London (UK)

Помощники:

Dr. Y. Abu-Ghanem, Tel Hashomer (IL)
Mr. A. Sujenthiran, London (UK)

Рабочая группа ЕАУ

по хронической тазовой боли

Prof. Dr. D.S. Engeler, St. Gallen (CH) (chair)
Prof. Dr. E.J. Messelink, Groningen (NL) (vice-chair)
Prof. Dr. A.P. Baranowski, London (UK)
Dr. J. Borovicka, St. Gallen (CH)
Dr. A. Cottrell, Plymouth (UK)
Prof. Dr. P. Dinis Oliveira, Porto (PT)
Ms. S. Elneil, PhD MRCOG, London (UK)
Mr. J. Hughes, Middlesbrough (UK)
Dr. A. C de C Williams, London (UK)

Помощники:

Dr. S. Goonewarde, London (UK)
Dr. B. Parsons, London (UK)

Рабочая группа ЕАУ

по трансплантации почки

Dr. A. Breda, Barcelona (ES) (chair)
Mr. J. Olsburgh, London (UK) (vice-chair)
Prof. Dr. K. Budde, Berlin (DE)
Prof. Dr. A. Figueiredo, Coimbra (PT)
Prof. Dr. E. Lledo-Garcia, Madrid (ES)
Dr. H. Regele, Vienna (AT)

Помощники:

Dr. R. Boissier, Marseille (FR)
Dr. C. Fraser Taylor, London (UK)
Dr. V. Hevia, Madrid (ES)
Dr. R.H. Zakri, Folkestone (UK)

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., 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
д.м.н., проф. П.А. Щеплев

- Рекомендации по неинвазивному раку мочевого пузыря**
- Рекомендации по опухолям верхних мочевыводящих путей**
- Рекомендации по инвазивному и метастатическому раку мочевого пузыря**
- Рекомендации по первичному раку уретры**
- Рекомендации по раку предстательной железы**
- Рекомендации по почечно-клеточному раку**
- Рекомендации по опухолям яичка**
- Рекомендации по раку полового члена**
- Рекомендации по лечению ненейрогенных симптомов нарушенного мочеиспускания у мужчин, включая доброкачественную простатическую обструкцию**
- Рекомендации по сексуальной дисфункции у мужчин: эректильной дисфункции и преждевременной эякуляции, приапизму и искривлению полового члена**
- Рекомендации по мужскому бесплодию**
- Рекомендации по мужскому гипогонадизму**
- Рекомендации по урологическим инфекциям**
- Рекомендации по недержанию мочи**
- Рекомендации по нейроурологии**
- Рекомендации по мочекаменной болезни**
- Рекомендации по детской урологии**
- Рекомендации по травме в урологии**
- Рекомендации по хронической тазовой боли**
- Рекомендации по описанию и градации осложнений после урологических вмешательств**
- Стандартизированная терминология для инструментальных методов диагностики в урологии: таксономический подход**
- Список литературы**



Рекомендации по неинвазивному раку мочевого пузыря (T_a, T₁ и карцинома *in situ*)

М. Babjuk (председатель), М. 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. Caroun, D. Cohen,
V. Hernández, V. Soukup

Перевод: К.А. Ширанов

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

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	7
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	8
4.	Стадирование и классификация	8
4.1.	Определение неинвазивного рака мочевого пузыря	8
4.2.	Классификация TNM	8
4.3.	Подразделение стадии T1	9
4.4.	Гистологическая градация неинвазивного переходного-клеточного рака мочевого пузыря	9
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 – классификация	10
5.	ДИАГНОСТИКА	11
5.1.	Анамнез пациента	11
5.2.	Признаки и симптомы	11
5.3.	Физикальное исследование	11
5.4.	Методы визуализации	11
5.4.1.	Компьютерная томография и экскреторная урография	11
5.4.2.	Ультразвуковое исследование	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)	13
5.7.3.	Наблюдение неинвазивного рака мочевого пузыря	13
5.7.3.1.	Наблюдение пациентов с НИРМП высокого риска	13
5.7.3.2.	Наблюдение пациентов с НИРМП низкого и промежуточного риска	13
5.8.	Цистоскопия	13

5.9.	Резюме по данным литературы – первичная диагностика неинвазивного рака мочевого пузыря	14
5.10.	Трансуретральная резекция опухолей мочевого пузыря стадии Та, Т1	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	15
5.10.2.5.	Резекция небольших папиллярных опухолей мочевого пузыря во время трансуретральной резекции предстательной железы	15
5.10.3.	Биопсия мочевого пузыря и простатического отдела уретры и инцидентальные папиллярные опухоли во время трансуретральной резекции предстательной железы	15
5.11.	Новые методы визуализации опухоли	15
5.11.1.	Фотодинамическая диагностика (флуоресцентная цистоскопия)	15
5.11.2.	Узкополосная визуализация	16
5.12.	Повторная резекция	16
5.13.	Морфологическое заключение	16
5.14.	Резюме по данным литературы – ТУР мочевого пузыря и протокол патоморфологического исследования	17
6.	ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РЕЦИДИВА И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ	18
6.1.	Опухоли стадий Та, Т1	18
6.2.	Карцинома in situ	20
6.3.	Стратификация пациентов по группам риска	21
6.4.	Подгруппа опухолей самого высокого риска	21
6.5.	Резюме по данным литературы – стратификация неинвазивного рака мочевого пузыря	21
7.	ЛЕЧЕНИЕ	22
7.1.	Рекомендации по прекращению курения	22
7.2.	Адьювантная терапия	22
7.2.1.	Внутрипузырная химиотерапия	22
7.2.1.1.	Однократная немедленная послеоперационная внутрипузырная химиотерапия	22
7.2.1.2.	Дополнительная адьювантная внутрипузырная химиотерапия	22
7.2.1.3.	Оптимизация эффективности внутрипузырной химиотерапии	23
7.2.1.3.1.	Изменение рН, длительности инстилляций и концентрации препарата	23
7.2.1.3.2.	Внутрипузырная химиотерапия со вспомогательными методиками	23
7.2.1.4.	Резюме по данным литературы – внутрипузырная химиотерапия	23
7.2.2.	Внутрипузырная БЦЖ-иммунотерапия	23
7.2.2.1.	Эффективность БЦЖ-терапии	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	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	29
7.4.	Радикальная цистэктомия при неинвазивном раке мочевого пузыря	30
7.5.	Рекомендации по адъювантной терапии опухолей стадии Та, Т1 и карциномы in situ	31
7.6.	Рекомендации по лечению опухолей стадии Та, Т1 и карциномы in situ в зависимости от группы риска	32
7.7.	Рекомендации по лечению больных с неэффективностью БЦЖ-терапии и рецидивами после БЦЖ-терапии	32
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	33
9.	ЛИТЕРАТУРА	34
10.	КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ	34

1. ВВЕДЕНИЕ

1.1. Цели и задачи

Данный обзор представляет собой обновленные рекомендации Европейской ассоциации урологов (ЕАУ) по неинвазивному раку мочевого пузыря (НИРМП): опухолям стадий Та, Т1 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 (РМП) [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 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, 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 2016 г.

1.4.2. Резюме по изменениям

В настоящих рекомендациях добавлены новые ссылки.

Основные изменения в рекомендациях 2017 г.:

- Раздел 4.3 – Подразделение стадии Т1. Это новый раздел.
- Раздел 5.5 – Цитологическое исследование мочи. Добавлены диагностические категории, основанные на классификации Парижской рабочей группы.
- Раздел 5.10.2 – Хирургические и технические аспекты резекции опухоли. Раздел пересмотрен и расширен, внесены изменения в рекомендации (разд. 5.14).
- Раздел 5.12 – Повторная резекция. Включена дополнительная терапия, внесены изменения в рекомендации (разд. 5.14).
- Раздел 6.4 – Подгруппа опухолей самого высокого риска. Это новый раздел.
- Раздел 7.2.1.3.2 – Внутрипузырная химиотерапия со вспомогательными методиками. Это новый раздел.

Изменения в рекомендациях

- Раздел 5.9. Добавлены новые рекомендации.

5.9. Рекомендации по первичной диагностике неинвазивного рака мочевого пузыря

При изменениях в цитологическом исследовании его необходимо повторить

С

В раздел 5.14. включена дополнительная информация.

5.14. Рекомендации по трансуретральной резекции (ТУР) мочевого пузыря и протоколу патоморфологического исследования

Резекция единым блоком или поэтапно, включая экзофитную часть опухоли, подлежащую стенку мочевого пузыря с детрузором и края зоны резекции. Кроме опухолей стадии TaG1, всегда требуется наличие детрузора в препарате	B
Показания для повторной ТУР включают следующее: <ul style="list-style-type: none">• неполная резекция опухоли при первичной ТУР;• если в препарате после первичной резекции нет мышечной ткани, кроме случаев опухолей стадии TaG1 и первичной карциномы <i>in situ</i>;• во всех случаях опухолей T1.	A
Необходимо сохранять результаты повторной ТУР, поскольку они отражают качество первичной резекции	A

В разделе 7.5 добавлены новые рекомендации.

7.5. Рекомендации по адьювантной терапии опухолей стадий Ta, T1 и карциномы *in situ*

Рекомендации	СР
При неэффективности БЦЖ-терапии и противопоказаниях к радикальной цистэктомии (вследствие сопутствующих заболеваний), рекомендуется стратегия сохранения мочевого пузыря (внутрипузырная химиотерапия со вспомогательными методиками, внутрипузырная химиотерапия, внутрипузырная иммунотерапия)	

8.1. Рекомендации по наблюдению пациентов с неинвазивным раком мочевого пузыря

При первичном диагнозе РМП стадии Ta/низкой степени злокачественности/G1-2 и невозможности/отказе пациента от проведения цистоскопии можно выполнять УЗИ мочевого пузыря	C
--	---

2. МЕТОДЫ

2.1. Поиск данных

В клинических рекомендациях 2017 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 1 июня 2015 г. до 22 апреля 2016 г. Поиск проводился в базе данных Pubmed, Ovid, EMBASE и центральном реестре и базе данных систематических обзоров Кокрана. После дедубликации найдено и проанализировано 973 статьи. Поиск опубликован по адресу: <https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/?type=appendices-publications>.

Использованная в тексте литература оценивалась по уровню доказательности, а рекомендации градируют по степени, согласно системе, модифицированной из классификации Оксфордского центра медицинских исследований, основанной на доказательствах [5]. 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

Перед публикацией в 2016 г. выполнено рецензирование раздела 7 – Лечение. Остальные разделы рекомендаций были рецензированы в 2015 г.

2.3. Будущие цели

В обновления рекомендаций 2018 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:

- Имеются ли различия между классификацией ВОЗ по степени злокачественности НИРМП 2004 г. и 1973 г. в отношении прогностической значимости и воспроизводимости? [6].

3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

3.1. Эпидемиология

РМП занимает 7-е место по распространенности у мужчин и 11-е у лиц обоих полов [7]. 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 [7]. 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 [7]. 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) [7].

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 [7]. 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 [8]. В ряде реестров отмечается снижение встречаемости и смертности от РМП, что, вероятно, отражает уменьшение воздействия причинных факторов [9].

Примерно у 75% пациентов РМП при диагностике ограничен слизистой (стадия Та, карцинома *in situ*) или подслизистой оболочкой (стадия Т1); у больных молодого возраста (< 40 лет) этот показатель еще выше [10]. Эти категории имеют высокую распространенность вследствие длительной выживаемости во многих случаях и более низкой канцерспецифической смертности по сравнению с инвазивным раком мочевого пузыря (ИРМП) [7, 8].

3.2. Этиология

Курение табака — важнейший фактор риска РМП, на который приходится почти 50% случаев [8, 9, 11] (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 [8, 9, 12, 13] (УД: 3). 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 [8, 12, 13].

Хотя отягощенный семейный анамнез не оказывает значимого влияния [14] 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 [8, 15, 16].

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 [8, 17] (УД: 3). Связь между окрашиванием волос и риском остается неясной; предполагается, что риск повышен у пациентов с медленным ацетилизацией NAT2 [8]. Другие диетические факторы не оказывают значимого влияния [18–20].

Воздействие ионизирующей радиации повышает риск РМП. Циклофосфамид и пиоглилизон имеют слабую связь с развитием РМП [8, 17] (УД: 3). Кроме того, шистосомоз, хронический эндемический цистит, связанный с повторным инфицированием паразитом из класса трематод, также являются причинами РМП [8] (УД: 3).

3.3. Гистологические типы

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

3.4. Резюме по данным литературы

Резюме по данным литературы	УД
Во всем мире РМП занимает 11-е место среди наиболее часто диагностированных злокачественных опухолей	2а
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 Та и Т1 соответственно, по классификации TNM. Плоские, ограниченные слизистой оболочкой опухоли высокой степени злокачественности классифицируют как карциному *in situ* (Tis). При этих опухолях можно проводить трансуретральную резекцию (ТУР) и/или внутривезикулярные инстилляций, и поэтому они объединены под общим названием НИРМП с точки зрения лечения. Однако методы молекулярной биологии и клинический опыт свидетельствуют о высоком злокачественном потенциале карциномы *in situ* и РМП стадии Т1. По этой причине термины «неинвазивный рак мочевого пузыря» и «поверхностный рак мочевого пузыря» не являются оптимальными.

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) [21].

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 <i>in situ</i> : «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) имеет прогностическое значение [22, 23] (УД: 3). Такое разделение приводится в самой последней классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2016 г. [24]. К настоящему времени не определена оптимальная система разделения стадии T1.

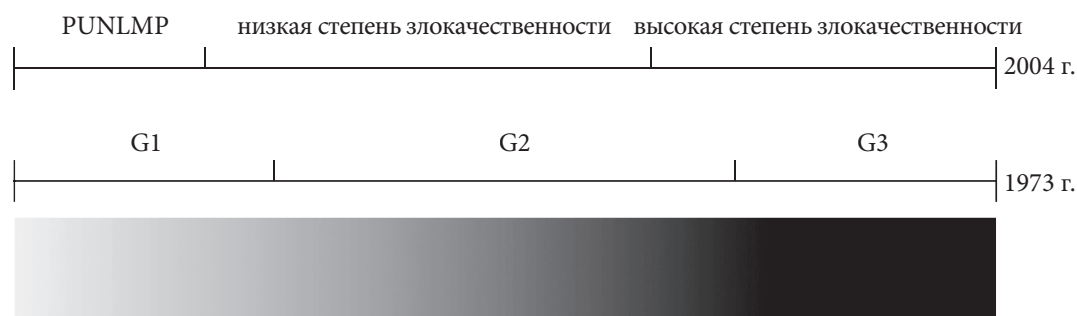
4.4. Гистологическая градация неинвазивного переходно-клеточного рака мочевого пузыря

В 2004 г. ВОЗ и Международное общество урологической патологии (ISUP) опубликовали новую классификацию неинвазивных переходно-клеточных опухолей, которая дает другую стратификацию пациентов по отдельным группам, по сравнению с более старой классификацией ВОЗ 1973 г. [25, 26] (табл. 4.2, 4.3, рис. 4.1). Недавно было опубликовано обновление системы градации ВОЗ, но настоящие рекомендации по-прежнему основаны на классификациях 1973 и 2004 гг., поскольку они используются в большинстве публикаций [25, 26].

Таблица 4.2. Классификация степени злокачественности РМП по ВОЗ 1973 и 2004 гг. [25, 26]

Градация по ВОЗ 1973 г. <ul style="list-style-type: none">• Переходно-клеточная папиллома• 1-я степень: высокодифференцированная• 2-я степень: умеренно дифференцированная• 3-я степень: низкодифференцированная Градация по ВОЗ 2004 г. (папиллярные образования) <ul style="list-style-type: none">• Папиллярная переходно-клеточная опухоль низкого злокачественного потенциала (PUNLMP)• Переходно-клеточная карцинома низкой степени злокачественности• Переходно-клеточная карцинома высокой степени злокачественности

Прогностическое значение обеих систем (ВОЗ 1973 и 2004 гг.) подтверждено. Попытки определить, какая из систем прогностически лучше, привели к противоречивым результатам [27–29] (УД: 2а). Кроме того, к настоящему времени система ВОЗ 2004 г. не полностью включена в прогностические модели.



Гистологический спектр переходно-клеточного рака

Рис. 4.1. Стратификация опухолей в соответствии со степенью злокачественности по классификациям ВОЗ 1973 и 2004 гг. [30]*

*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 воспалительный очаг, 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 [31].

Классификация карциномы *in situ* по клиническому типу [32]:

- 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.

<ul style="list-style-type: none"> • Пролiferация 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 <i>in situ</i> 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 [33] (УД: 2а). Кроме того, существует вариабельность между исследователями в классификации опухолей стадии Tа и отличии их от стадии T1, а также в определении степени злокачественности по классификации 1997 г. и 2004 г. В целом согласие по определению стадии и степени злокачественности составляет от 50 до 60% [28, 34–36] (УД: 2а). В опубликованных сравнительных работах не подтверждено, что классификация ВОЗ 2004 г. имеет более высокую воспроизводимость, чем классификация 1973 г. [27, 28, 36, 37].

4.7. Другие перспективные морфологические параметры

Согласно мета-анализу ретроспективных исследований, наличие лимфососудистой инвазии (ЛВИ) в препарате после ТУР связано с повышенным риском последующего повышения стадии [38] (УД: 3). При опухолях стадии T1 ЛВИ является неблагоприятным прогностическим фактором [38] (УД: 3).

Некоторые варианты переходно-клеточного рака (например, микропапиллярный, плазмодитоидный, гнездовой, саркоматоидный, микрокистозный, плоскоклеточный и аденоматозный) имеют неблагоприятный прогноз [2, 39–46] (УД: 3).

Многообещающими являются молекулярные маркеры, в частности маркер статуса мутации FGFR3, но они требуют дальнейшей валидации [47–51].

4.8. Резюме по данным литературы – классификация

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 Tа и T1 соответственно. Плоские, ограниченные слизистой оболочкой опухоли высокой степени злокачественности классифицируют как карциному <i>in situ</i> (Tis)	2а
Опухоли стадии T1 и карцинома <i>in situ</i> имеют высокий злокачественный потенциал, поэтому термин «неинвазивный рак мочевого пузыря» не является оптимальным	3
Для гистологической классификации НИРМП следует использовать классификацию ВОЗ 1973 г. и 2004 г.	2а

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

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 [52]. Карциному *in situ* можно заподозрить у пациентов с симптомами «накопительной фазы» мочеиспускания.

5.3. Физикальное исследование

Физикальное обследование 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.

Экскреторная урография является альтернативным вариантом, если КТ недоступна [53] (УД: 3), 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 исходной КТ-урографии или экскреторной урографии при обнаружении опухоли мочевого пузыря остается под вопросом из-за низкой частоты клинически значимых изменений [54–56] (УД: 2a). Частота опухолей верхних мочевыводящих путей невелика (1,8%), но она возрастает до 7,5% при РМП, располагающемся в зоне треугольника Льео [55] (УД: 2b). Риск обнаружения опухоли верхних мочевыводящих путей во время наблюдения возрастает при многочисленных опухолях и опухолях высокого риска [57] (УД: 2b).

5.4.2. Ультразвуковое исследование

Трансабдоминальное ультразвуковое исследование (УЗИ) позволяет охарактеризовать образования почек, выявить гидронефроз и внутрипросветные образования в мочевом пузыре [58] (УД: 3). По этой причине УЗИ является полезным методом выявления обструкции у пациентов с гематурией. Однако УЗИ не дает возможности исключить наличие опухолей в верхних мочевыводящих путях, поэтому оно не может заменить КТ-урографию.

Методы визуализации (экскреторная урография, КТ-урография или УЗИ) 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 и высокой степени злокачественности (84%), но низкую чувствительность при РМП G1 и низкой степени злокачественности (16%) [59]. Чувствительность цитологического исследования в диагностике карциномы *in situ* составляет 28–100% [60] (УД: 2b). Цитологическое исследование представляет собой полезный метод, в частности, в качестве дополнения к цистоскопии при наличии РМП высокой степени злокачественности или карциномы *in situ*. Положительный результат цитологического исследования мочи, полученной при мочеиспускании, указывает на переходо-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 [61]. На результат могут отрицательно повлиять низкое количество клеток, инфекция мочевыводящих путей, наличие камней или внутрипузырные инстилляций, но у опытного специалиста специфичность метода превышает 90% [61] (УД: 2b).

В 2016 г. Парижская рабочая группа опубликовала стандартизованную систему описания результатов цитологического исследования мочи [62]:

- адекватность образца мочи (адекватность);
- отсутствие переходо-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).

Сбор мочи проводится согласно рекомендациям, представленным в разд. 5.9. Как правило, достаточно одного центрифуга Cytospin из образца мочи [63]. У пациентов с подозрительными результатами цитологического исследования необходимо его повторить [64] (УД: 3).

5.6. Исследование молекулярных маркеров в моче

Учитывая низкую чувствительность цитологического исследования мочи, разработаны многочисленные маркеры в моче [65–69]. Ни один из этих маркеров не принят в качестве стандартных анализов при диагностике или наблюдении в клинической практике или рекомендациях. В табл. 5.1. представлены некоторые из маркеров в моче, которые оценивали в ряде лабораторий/центров с достаточным количеством пациентов или которые одобрены Федеральной службой по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA).

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

- Чувствительность обычно выше за счет более низкой специфичности, сравнимой с цитологическим исследованием мочи [65, 67–72] (УД: 3).
- Доброкачественные изменения и БЦЖ-терапия влияют на уровень многих маркеров в моче [65–69] (УД: 3).
- Чувствительность и специфичность анализа на маркеры в моче зависит от клинического контекста [скрининг, первичная диагностика, наблюдение (при высоком риске, низком/промежуточном риске)] [67, 68, 73] (УД: 3).
- Выбор пациентов объясняет широкий разброс информативности маркеров, представленных в табл. 5.1.
- Положительный результат цитологического исследования тестов Uro Vysion (FISH), NMP-22, Ucyt+ и анализа микросателлитов у пациентов с отрицательным результатом цистоскопии и отсутствием изменений в верхних мочевыводящих путях связан с риском раннего рецидива [74–77] и, возможно, прогрессирования [74–78] (УД: 3).

Таблица 5.1. Основные маркеры мочи

Маркеры (или описание анализа)	Общая чувствительность, %	Общая специфичность, %	Чувствительность в отношении опухолей высокой степени злокачественности, %	Анализ портативным методом	УД
UroVysion	30–86	63–95	66–70	Нет	3
Анализ на микросателлиты	58–92	73–100	90–92	Нет	1b
Иммуноциты/uCyt +	52–100	63–75	62–92	Нет	3
Нуклеарный матричный белок 22	47–100	55–98	75–83	Да	3
Статистика ВТА	29–83	56–86	62–75	Да	3
ВТА ТРАК	53–91	28–83	74–77	Нет	3
Цитокератины	12–88	73–95	33–100	Нет	3

ВТА (*bladder tumour antigen*) — антиген опухоли мочевого пузыря.

*Одобрены FDA.

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 [79]. Низкая частота РМП в популяции и относительно длительное выполнение анализов ухудшают их применимость и экономическую эффективность [77, 79]. Регулярное применение для скрининга не рекомендуется [80].

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. Цитологическое исследование мочи имеет высокую специфичность, но маркеры в моче не имеют такой специфичности и не рекомендуются для первичного выявления РМП.

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 [69, 81, 82].

5.7.3.1. Наблюдение пациентов с НИРМП 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.

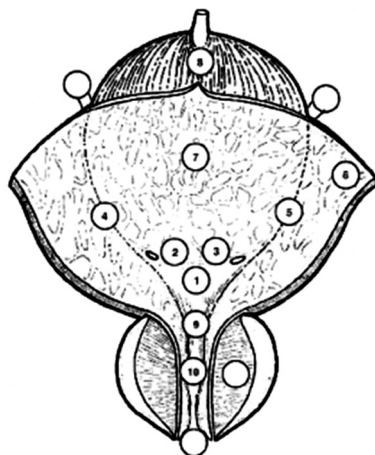
5.7.3.2. Наблюдение пациентов с НИРМП низкого и промежуточного риска

Чтобы уменьшить количество выполняемых цистоскопий, маркеры в моче должны позволить определять рецидив до того, как опухоли станут крупными и множественными. Ограничение цитологического исследования мочи состоит в низкой чувствительности к рецидивам опухолей низкой степени злокачественности. Ряд маркеров в моче имеют более высокую информативность, но по-прежнему не позволяют выявить половину опухолей низкой степени злокачественности, которые определяются при цистоскопии [67] (УД: 3).

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 [83] (УД: 1b). Это подтверждает вспомогательную роль неинвазивных анализов мочи, которые выполняются перед проведением контрольной цистоскопии [83].

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 [84]. 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 [85].



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

Рис. 5.1. Схема мочевого пузыря

5.9. Резюме по данным литературы – первичная диагностика 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 <i>in situ</i>	2b

Рекомендации	СР
Необходимо собирать анамнез пациента	A
УЗИ почек и мочевого пузыря можно использовать при первичном обследовании пациентов с гематурией	C
При первичной диагностике РМП КТ-урографию (или экскреторную урографию) следует выполнять только в отдельных случаях (например, при локализации опухоли в зоне треугольника Лъето, множественных опухолях или опухолях высокой степени злокачественности)	B
Цистоскопия рекомендована всем пациентам с симптомами, подозрительными на РМП. Ее нельзя заменить цитологическим исследованием или какими-либо другими неинвазивными методами	A
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)	C
Рекомендуется использовать цитологический анализ мочи, полученной при мочеиспускании, в дополнение к цистоскопии для прогнозирования наличия опухолей высокой степени злокачественности	C
Цитологическое исследование выполняют на свежем образце мочи с соответствующей фиксацией. Утренняя моча не подходит для исследования из-за часто выявляемого цитолита	C
При изменениях в цитологическом исследовании его необходимо повторить	C

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 (см. разд. 5.14).

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 [86]. Полную резекцию можно выполнить по частям или *en-bloc*.

- Резекция по частям (отдельные срезы экзофитной части опухоли, подлежащей стенке мочевого пузыря и краев резекции) дает хорошую информацию по вертикальному и горизонтальному распространению опухоли [87] (УД: 3).
- При отдельных экзофитных опухолях можно выполнить резекцию *en-bloc* монополярной или биполярной петлей, тулиевым или гольмиевым лазером. Высокое качество резецированных опухолей подтверждается наличием детрузора в 96–100% случаев [88–91] (УД: 3). 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 рецидивной опухоли, рецидива и недооценки стадии [92] (УД: 2b). 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 [93].

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 запирающего не-

рва) и получить более качественный препарат для морфологического исследования [94] (УД: 3). Тем не менее, результаты остаются противоречивыми [95–97].

5.10.2.4. Амбулаторная фульгурация и лазерная вапоризация

У пациентов с небольшими опухолями стадии Та низкой степени злокачественности/G1 в анамнезе, прижигание (фульгурация) небольших папиллярных рецидивных образований в амбулаторных условиях позволяет уменьшить травматичность лечения и представляет собой один из возможных методов [94, 98] (УД: 3). К настоящему времени не проводилось проспективных сравнительных исследований, в которых бы оценивали онкологические результаты.

Вапоризация калий-титан-фосфатным лазером (КТР) связана с низким риском осложнений, и ее онкологические результаты подтверждены в крупной популяции пациентов [99].

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 [100, 101].

5.10.3. Биопсия мочевого пузыря и простатического отдела уретры и инцидентальные папиллярные опухоли во время трансуретральной резекции предстательной железы

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 переходного-клеточного эпителия и биопсию слизистой, имеющей нормальный вид (мультифокальную/с картированием)(см. разд. 5.14). Показания для рандомной биопсии отражают тот факт, что вероятность обнаружения карциномы *in situ*, особенно при опухолях низкого уровня риска, чрезвычайно мала (менее 2%) [102] (УД: 2а). Риск повышается у пациентов с опухолями высокого риска и положительным результатом цитологического исследования [103].

При доступности оборудования фотодинамическая диагностика (ФДД) повышает чувствительность рандомной биопсии (см. разд. 5.11.1).

У мужчин с НИРМП описано поражение простатического отдела уретры и протоков предстательной железы. Palou и соавт. [109] 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 Льега или шейке мочевого пузыря при наличии карциномы *in situ* мочевого пузыря и множественных опухолей [105] (УД: 3). На основании этих данных в ряде случаев рекомендуется выполнить биопсию простатической уретры (см. рекомендации в разд. 5.14) [104, 106].

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* [107, 108] (УД: 2а). Согласно результатам систематических обзоров и мета-анализов, 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%) [108]. В проспективном рандомизированном исследовании не подтверждено, что положительный результат цитологического исследования перед ТУР повышает частоту выявления РМП [109].

ФДД имеет более низкую специфичность, чем эндоскопия при обычном освещении (63% и 81%) [108]. Ложноположительные результаты возможны в случае воспаления, недав-

ней ТУР и в первые 3 мес после проведения БЦЖ-терапии [110, 111] (УД: 3). В проспективных рандомизированных исследованиях, в которых оценивали влияние ТУР с использованием АЛА-флуоресценции на частоту рецидива РМП, получены противоречивые результаты [108, 112, 113].

В метаанализе и многоцентровых проспективных рандомизированных исследованиях подтверждено положительное влияние HAL-флуоресценции на частоту рецидивов у пациентов после ТУР. В мета-анализе в группе HAL-флуоресценции отмечалось повышение выявления опухолей всех групп риска с абсолютным снижением на 10% частоты рецидивов в течение 12 мес [114] (УД: 1a). В двух проспективных рандомизированных исследованиях не подтвержден положительный эффект применения HAL в отношении частоты рецидивов у пациентов, которым проводилась ТУР с последующей ранней внутривезикулярной химиотерапией [115, 116]. В проспективном контролируемом анализе больных, которым проводилась ранняя внутривезикулярная терапия в реальных клинических условиях, выявлено положительное влияние HAL-флуоресценции на частоту рецидивов при РМП низкого и промежуточного риска [117]. К настоящему времени до конца не изучена ценность флуоресцентной цистоскопии для улучшения показателей прогрессирования, выживаемости и клинической эффективности.

5.11.2. Узкополосная визуализация

В методе узкополосной визуализации (NBI) повышается контраст между нормальным переходноклеточным эпителием и опухолевой тканью с усиленным кровотоком. В первых исследованиях показано улучшение выявления рака при биопсии и резекции под контролем NBI [118, 119] (УД: 3). Снижение частоты рецидива через 3 и 12 мес при использовании NBI во время ТУР подтверждено только для опухолей низкого риска (pTa низкой степени злокачественности, <30 мм, отсутствие карциномы *in situ*) [120].

5.12. Повторная резекция

В литературе показан значительный риск резидуальной опухоли после ТУР РМП стадий Ta, T1 [86] (УД: 2a). Частота сохранения опухоли после резекции РМП стадии T1 составляет 33–53%, а при стадии TaG3 – 41,4% [121–124]. Кроме того, при первичной резекции часто недооценивается стадия заболевания. Вероятность того, что при диагнозе РМП стадии T1 после повторной резекции будет выявлен ИРМП, составляет от 1,3 до 25%, и она повышается до 45% при отсутствии в первом препарате детрузора [109, 125–128]. В ряде серий по радикальной цистэктомии этот риск возрастает до 50%, хотя в эти исследования включали только отдельных пациентов [129–131] (УД: 2a). Лечение РМП высокой степени злокачественности стадий Ta, T1 и РМП стадии T2 совершенно различное, поэтому правильное стадирование имеет очень важное значение. Показано, что повторная ТУР повышает безрецидивную выживаемость [121, 122] (УД: 2a), улучшает результаты БЦЖ-терапии [132] (УД: 3) и дает важную прогностическую информацию [127, 129, 133] (УД: 3).

По данным ретроспективного анализа крупной когорты из 2451 пациентов с РМП стадии T1G3/высокой степени злокачественности после БЦЖ-терапии, которым проводилось лечение в нескольких клиниках, выполнение повторной резекции ($n = 935$) улучшает безрецидивную выживаемость (БРВ), выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общую выживаемость (ОВ) только при отсутствии детрузора в препарате после первой резекции [134] (УД: 3).

В другом ретроспективном анализе показано, что повторная резекция через 14–42 дня повышает БРВ и ВБП по сравнению с ее выполнением через 43–90 дней [135] (УД:3). На основании этих данных, в отдельных случаях рекомендуется повторная ТУР (см. раздел 5.14).

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 лечения РМП. 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. 5.14) [136].

5.14. Резюме по данным литературы – ТУР мочевого пузыря и протокол 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 Та 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	A
ТУР следует проводить пошагово, соблюдая следующую схему: <ul style="list-style-type: none"> • бимануальная пальпация под анестезией; • ввести резектоскоп под визуальным контролем, осматривая всю уретру; • осмотр всего переходо-клеточного слоя мочевого пузыря; • биопсия простатического отдела уретры (если показана); • «холодная» биопсия мочевого пузыря (если показана); • резекция опухоли; • оформление протокола операции; • точное описание препаратов, направленных на морфологическое исследование. 	
Необходимо выполнить отдельные шаги:	
Резекция единым блоком или поэтапно, включая экзофитную часть опухоли, подлежащую стенку мочевого пузыря с детрузором и края зоны резекции. Кроме опухолей стадии ТаG1 обязательно наличие детрузора в препарате	B
Следует максимально избегать электрокоагуляции во время ТУР, чтобы не повредить препарат	C
Необходимо взять биопсию из любого измененного участка. Биопсию внешне нормальной слизистой (треугольник Лъето, дно мочевого пузыря, правая, левая, передняя и задняя стенки мочевого пузыря) рекомендуется брать 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	B
Биопсия простатического отдела уретры рекомендуется в тех случаях, когда опухоль расположена в шейке пузыря, имеется или подозревается карцинома <i>in situ</i> , 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	C
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	C
Биоптаты из различных зон и резецированные фрагменты необходимо направлять морфологу в отдельных контейнерах и с отдельными надписями	C

Рекомендации	СР
В протоколе ТУР следует описать внешний вид опухоли, все этапы операции, а также степень и полноту резекции	С
При положительном результате цитологического исследования и отсутствии изменений при цистоскопии необходимо исключить переходно-клеточный рак верхних мочевыводящих путей, карциному <i>in situ</i> мочевого пузыря (мультифокальная биопсия или биопсия под контролем ФДД) и поражение простатического отдела уретры (биопсия)	С
Показания для повторной ТУР включают: <ul style="list-style-type: none"> • неполную резекцию опухоли при первичной ТУР; • если в препарате после первичной резекции нет мышечной ткани, кроме случаев опухолей стадии TaG1 и первичной карциномы <i>in situ</i>; • во всех случаях опухолей T1. 	А
<ul style="list-style-type: none"> • При наличии показаний повторную ТУР выполняют через 2–6 нед после первой резекции. Он должен включать резекцию зоны локализации первичной опухоли 	С
Необходимо анализировать результаты повторной ТУР, поскольку они отражают качество первичной резекции	А
Рекомендуется информировать морфолога о предыдущем лечении (внутрипузырная, лучевая терапия и т.д.)	А
Протокол гистологического исследования	
В протоколе гистологического исследования следует указать локализацию опухоли, ее степень злокачественности, глубину инвазии, наличие карциномы <i>in situ</i> и то, присутствует ли в препарате участок детрузора	А
В протоколе гистологического исследования следует указывать наличие лимфососудистой инвазии (ЛСИ) или необычного гистологического варианта	С
В сложных случаях необходимо отправить препарат на пересмотр морфологу, специализирующемуся на патологии мочеполовой системы	В

6. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РЕЦИДИВА И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

6.1. Опухоли стадий Ta, T1

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 [137]. 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 выполнялись 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 табл. 6.2 показаны стратифицированные общие показатели, приведенные в оригинальной статье [136], по четырем категориям, которые отражают различные вероятности рецидива и прогрессирования через 1 и 5 лет [137] (УД: 2а).

Таблица 6.1. Балльная шкала оценки риска прогрессирования и рецидивирования

Фактор	Рецидив	Прогрессирование
Количество опухолей		
Одна	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 <i>in situ</i>		
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 1 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 1 года		Вероятность прогрессирования в течение 5 лет	
	%	(95% ДИ)	%	(95% ДИ)
0	0,2	(0–0,7)	0,8	(0–1,7)
2–6	1	(0,4–1,6)	6	(5–8)
7–13	5	(4–7)	17	(14–20)
14–23	17	(10–24)	45	(35–55)

Примечание. Электронные калькуляторы для табл. 6.1 и 6.2, обновленные для телефонов iPhone, iPad и устройств, работающих на ОС Android (телефонов и планшетов), доступны по адресу: <http://www.eortc.be/tools/bladdercalculator/>.

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 4 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 таблиц 6.1 и 6.2 расчетный риск рецидива ниже, чем полученный по таблицам EORTC. Вероятность прогрессирования ниже только в случае РМП высокого риска [138] (УД: 2a). Более низкий риск в таблицах CUETO может быть связан с использованием БЦЖ-терапии, которая является более эффективной формой внутрипузырной терапии. Калькулятор риска по данным CUETO доступен на сайте: [http:// www.aeu.es/Cueto.html](http://www.aeu.es/Cueto.html).

Прогностическое значение шкалы EORTC подтверждено данными больных в исследованиях CUETO, которым проводилась БЦЖ-терапия, и отдаленными результатами наблюдения независимой группы пациентов [139, 140] (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 канцерспецифической выживаемости, а возраст и степень злокачественности – общей выживаемости. У пациентов с РМП стадии T1G3 прогноз неблагоприятный, с показателями 1- и 5-летней выживаемости без прогрессирования 11,4% и 19,8% соответственно. На основании этих данных разработаны новые таблицы риска EORTC для больных, которые получали БЦЖ-терапию [141] (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) [104, 142] (УД: 2b).

Особое внимание следует уделять пациентам с РМП стадии T1G3 в псевдодивертикуле мочевого пузыря, поскольку в стенке дивертикула отсутствует мышечный слой [143] (УД: 3).

При РМП высокого риска стадия опухоли при выполнении второй ТУР является неблагоприятным прогностическим фактором [129, 133] (УД: 3).

Рецидив после 3 мес считается наиболее важным прогностическим фактором прогрессирования опухолей T1G2 после ТУР [144] (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 [139, 145].

6.2. Карцинома *in situ*

Без лечения карцинома *in situ* в 54% случаев прогрессирует до ИРМП [146] (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* [147, 148], в случае обширной карциномы *in situ* [149] и карциномы *in situ* в области простатического отдела уретры [104] (УД: 3).

Ответ на внутрипузырную БЦЖ-терапию или химиотерапию является важным прогностическим фактором последующего прогрессирования и смерти от РМП [138–140, 144]. У 10–20% больных с полным ответом на терапию в последующем наблюдается прогрессирование до ИРМП, а при неэффективности внутрипузырной терапии этот показатель достигает 66% [150, 151] (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 табл. 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 <i>in situ</i>
Опухоли промежуточного риска	Все опухоли, не попадающие в две смежные категории (между категориями низкого и высокого риска)
Опухоли высокого риска	Любые из указанных ниже: <ul style="list-style-type: none">• опухоли стадии T1;• опухоли G3** высокой степени злокачественности;• карцинома <i>in situ</i>;• 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 <i>in situ</i> , множественные и/или крупные опухоли T1G3/высокой степени злокачественности и/или рецидивные опухоли T1G3/высокой степени злокачественности, T1G3/высокой степени злокачественности + карцинома <i>in situ</i> в простатическом отделе уретры, опухоли необычного гистологического типа, лимфососудистая инвазия

В табл. 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 – стратификация 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
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 канцерспецифической 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 таблицей 6.3	В
Используйте таблицы риска EORTC и калькуляторы для оценки индивидуального прогноза риска рецидива опухоли и ее прогрессирования спустя различное время после ТУР	В
Для индивидуального прогнозирования рецидива и прогрессирования опухоли у пациентов, которые получают БЦЖ-терапию, следует использовать таблицы риска CUETO и новые таблицы риска EORTC	В

7. ЛЕЧЕНИЕ

7.1. Рекомендации по прекращению курения

Показано, что курение повышает риск прогрессирования и рецидива опухоли [152, 153]. 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 [154-157] (УД: 3).

7.2. Адъювантная терапия

7.2.1. Внутрипузырная химиотерапия

Хотя ТУР позволяет полностью удалить опухоли стадий Та, Т1, они могут рецидивировать и прогрессировать в ИРМП. Высокая вариабельность в 3-месячной частоте рецидива свидетельствует о том, что ТУР выполнена не полностью или провоцирует рецидив у значительной части пациентов [86]. По этой причине всем пациентам необходимо проводить адъювантную терапию.

7.2.1.1. Однократная немедленная послеоперационная внутрипузырная химиотерапия

Однократная немедленная внутрипузырная химиотерапия действует посредством разрушения циркулирующих опухолевых клеток после ТУР и аблативного влияния (хеморезекции) на резидуальные опухолевые клетки в зоне резекции и мелкие незамеченные опухоли [158-161] (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 [162-165] (УД: 1a). В большинстве последних систематических обзоров и метаанализе индивидуальных данных 2278 пациентов [4], однократная внутрипузырная химиотерапия позволила снизить 5-летнюю 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 и/или частотой рецидива >1 в год внутрипузырная терапия в виде однократного адъювантного лечения неэффективна. В качестве внутрипузырной химиотерапии успешно применяются митомицин С (ММС), эпирубицин и доксорубицин [162]. Прямого сравнения препаратов не проводилось [162-165] (УД: 1a).

Профилактика имплантации опухолевых клеток должна проводиться в первые часы после ТУР. Уже через несколько часов клетки прочно имплантируются и покрываются межклеточным матриксом [158, 166, 167] (УД: 3). Во всех исследованиях, в которых оценивали однократную внутрипузырную химиотерапию, ее проводили в течение 24 ч после операции. Для достижения максимальной эффективности инстилляций рекомендуются гибкие методики, которые позволят начать химиотерапию как можно раньше после ТУР, желательно в течение первых 2 ч, в палате пробуждения или даже непосредственно в операционной. Поскольку в случае экстравазации препарата у пациентов наблюдались тяжелые осложнения [168, 169], необходимо соблюдать меры предосторожности (см. разд. 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 [162, 163] (УД: 1a). Для других групп риска, однако, однократная немедленная химиотерапия является недостаточным вариантом лечения из-за значительного рецидива и/или прогрессирования (табл. 6.1, 6.2 и 6.3). В метаанализе индивидуальных данных пациентов показано, что однократная внутрипузырная химиотерапия снижает частоту рецидива у пациентов с показателем шкалы EORTC <5, ни один из которых не получал дополнительного лечения до развития рецидива [162]. По данным ряда исследований, включавших пациентов с РМП промежуточного риска, влияние однократной внутрипузырной химиотерапии на частоту рецидива становится сильнее при проведении последующих инстилляций, однако в этих

публикациях не учитывали показатель шкалы EORTC [170–172] (УД: 2a). В другом исследовании [173] обнаружено, что последующие сеансы внутривульварной химиотерапии после однократного введения препарата улучшают безрецидивную выживаемость при РМП промежуточного риска (УД: 2a). При этом достаточное количество последующих введений химиопрепарата без однократного введения после ТУР также позволяет снизить частоту рецидивов [170, 172].

В крупном метаанализе, включавшем 3703 больных из 11 рандомизированных исследований, показана высокая статистическая значимость снижения риска рецидива на 44% в течение 1 года в пользу химиотерапии по сравнению с ТУР без химиотерапии [174]. 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 [175, 176] (УД: 1a) (см. раздел 7.2.2.1). Кроме того, поддерживающая БЦЖ-терапия значительно превосходит химиотерапию в профилактике рецидива [177–179] (см. раздел 7.2.1) (УД: 1a). Однако БЦЖ-терапия вызывает значительно больше побочных эффектов, чем химиотерапия [179] (УД: 1a).

Длительность и частота сеансов химиотерапии остается неясным вопросом. В систематическом обзоре рандомизированных исследований, в которых сравнивали различные режимы внутривульварной химиотерапии, авторы пришли к выводу о том, что в настоящее время нельзя определить идеальную длительность и интенсивность из-за противоречивых данных [172]. Опубликованные данные не подтверждают целесообразности лечения длительностью более 1 года (УД: 3).

7.2.1.3. Оптимизация эффективности внутривульварной химиотерапии

7.2.1.3.1. Изменение pH, длительности инстилляций и концентрации препарата

В рандомизированном исследовании с использованием ММС показано, что изменение pH мочи, снижение диуреза и буферизация внутривульварного раствора снижают частоту рецидивов [180] (УД: 1b). В другом исследовании отмечалось, что часовой сеанс ММС превосходит по эффективности 30-минутный, но сравнения эффективности 1 и 2 ч инстилляций не проводилось [181] (УД: 3). В другом рандомизированном исследовании с использованием эпирубицина обнаружено, что концентрация препарата важнее длительности сеанса [182] (УД: 1b). С учетом этих данных рекомендуется предоставлять пациентам инструкции (см. раздел 7.5).

7.2.1.3.2. Внутривульварная химиотерапия со вспомогательными методиками

Гипертермия

Получены многообещающие данные о повышении эффективности ММС с использованием микроволновой гипертермии у пациентов с опухолями высокого риска [183]. В рандомизированном исследовании, в котором сравнивали БЦЖ-терапию и ММС с микроволновой гипертермией в течение 1 года у пациентов с РМП промежуточного и высокого риска, показано снижение БРВ через 24 мес в группе ММС [184] (УД: 1b). 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 [185]. Тем не менее, эти данные требуют подтверждения.

7.2.1.4. Резюме по данным литературы – внутривульварная 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 внутривульварная химиотерапия снижает частоту рецидива по сравнению с одной ТУР	1a
При РМП промежуточного риска однократная немедленная внутривульварная химиотерапия влияет на частоту рецидива даже при проведении последующих сеансов химиотерапии	3
При РМП промежуточного риска последующие сеансы внутривульварной химиотерапии после однократного введения химиопрепарата после ТУР улучшают безрецидивную выживаемость	2a

7.2.2. Внутривульварная БЦЖ-иммунотерапия

7.2.2.1. Эффективность БЦЖ-терапии

В 5 метаанализах показано, что БЦЖ-терапия после ТУР превосходит один ТУР или сочетание ТУР с химиотерапией в профилактике рецидива НИРМП [177, 186–188, 189] (УД: 1a). Недавно проведено 3 рандомизированных исследования, в которых сравнивали БЦЖ-терапию с комбинацией эпирубици-

на и интерферона [190], с ММС [191] и только с эпирубицином [178] у пациентов с опухолями промежуточного и высокого риска. Во всех этих исследованиях подтвердилось превосходство БЦЖ-терапии в отношении профилактики рецидива (УД: 1a). Влияние БЦЖ-терапии длительное [178, 191] и также выявлено в отдельном анализе пациентов с опухолями промежуточного риска [178]. В метаанализе [177] 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%.

В двух метаанализах обнаружено, что БЦЖ-терапия позволяет предотвратить или, по меньшей мере, отсрочить риск прогрессирования опухоли [175, 176] (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 Та, Т1 и карциномой *in situ* наблюдалось аналогичное снижение риска прогрессирования [176]. В недавно опубликованном рандомизированном исследовании с отдаленным наблюдением показана более низкая частота развития отдаленных метастазов и более высокая общая и канцерспецифическая выживаемость у больных в группе БЦЖ-терапии по сравнению с эпирубицином [178] (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 [177].

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.

Результаты двух других мета-анализов свидетельствуют о возможных неточностях при отборе больных в группу БЦЖ-терапии, которые ранее получали внутрипузырную химиотерапию, что привело к превосходству БЦЖ-терапии [192]. Однако в самом последнем мета-анализе показано, что поддерживающий курс БЦЖ-терапии более эффективен, чем ММС, вне зависимости от того, получали ли больные ранее химиотерапию [177] (УД: 1a). Кроме того, БЦЖ-терапия менее эффективна у пациентов >70 лет, но при этом сохраняется ее превосходство над эпирубицином [193] (УД: 1a).

7.2.2.2. Штаммы БЦЖ

В метаанализе, проведенном EORTC, не выявлено больших различий по эффективности между различными штаммами БЦЖ [176]. В недавно опубликованных менее крупных исследованиях, в которых не использовали поддерживающую БЦЖ-терапию, показаны некоторые различия между штаммами. Эти данные требуют изучения в проспективных исследованиях [194, 195] (УД: 2a).

7.2.2.3. Токсичность БЦЖ-терапии

После внутрипузырной БЦЖ-терапии чаще развиваются побочные эффекты по сравнению с внутрипузырной химиотерапией [176] (УД: 1a). Однако серьезные побочные эффекты наблюдаются менее чем у 5% пациентов и поддаются эффективному лечению практически во всех случаях [196] (УД: 1b). Показано, что схема поддерживающей терапии не связана с повышенным риском побочных эффектов по сравнению с индукционным курсом [196]. Побочные эффекты, которые привели к прекращению терапии, чаще развивались на первом году терапии [197]. С возрастом не возрастает частота побочных эффектов, приводящих к прекращению лечения [198] (УД: 2a).

Основные осложнения связаны с системной абсорбцией препарата. По этой причине необходимо учитывать противопоказания к внутрипузырной БЦЖ-терапии (см. разд. 7.5). Лейкоцитурия, микрогематурия или бессимптомная бактериурия не являются противопоказаниями к БЦЖ-терапии, и в этих случаях нет показана антибактериальная профилактика [199, 200] (УД: 3).

БЦЖ-терапию следует с осторожностью применять (относительные противопоказания) у пациентов со сниженным иммунитетом (после иммуносупрессии, при наличии ВИЧ-инфекции) [201], 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 [202–204] (УД: 3).

Лечение побочных эффектов БЦЖ-терапии зависит от их типа и степени и проводится, согласно рекомендациям, Международной группой по раку мочевого пузыря (IVCG) и испанской группой [205, 206] (табл. 7.1).

Таблица 7.1. Варианты лечения побочных эффектов, связанных с БЦЖ-терапией [206-209]

Варианты лечения местных побочных эффектов (взято у группы IVCG с изменениями)	
Симптомы цистита	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: d. При положительном результате посева — антибиотики согласно чувствительности. e. 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) [194]
	Если симптомы не проходят: противотуберкулезные средства и глюкокортикоиды
	Если нет реакции на лечение и (или) отмечается сморщивание мочевого пузыря: радикальная цистэктомия
Гематурия	Провести посев мочи для исключения геморрагического цистита, если имеются другие симптомы
	Если гематурия продолжается, выполнить цистоскопию для оценки наличия опухоли мочевого пузыря
Симптоматический гранулематозный простатит	Симптомы проявляются редко: выполнить посев мочи
	Хинолоны: если хинолоны не будут эффективны: изониазид (300 мг/сут) и рифампицин (600 мг/сут) в течение 3 мес
	Прекратить внутрипузырную терапию
Эпидидимоорхит [206]	Выполнить посев мочи, назначить хинолоны
	Прекратить внутрипузырную терапию
	Орхидэктомия при абсцессе или если нет реакции на лечение
Варианты лечения в случае системных побочных эффектов	
Общее плохое самочувствие, лихорадка	Обычно проходит само в течение 48 ч с назначением жаропонижающих или без них
Артралгия и (или) артрит	Редкое осложнение, считается результатом аутоиммунной реакции
	Артралгия: лечение НПВС
	Артрит: НПВС. Если реакции нет или она частичная, перейти на глюкокортикоиды, высокодозные хинолоны или противотуберкулезные препараты [192]
Постоянная лихорадка с высокой температурой (выше 38,5 °С в течение более чем 48 ч)	Прекратить сеансы лечения БЦЖ навсегда
	Немедленная оценка состояния: посев мочи, анализы крови, рентген грудной клетки
	Быстрое лечение более чем двумя антимикробными препаратами, пока проводится диагностическое оценивание
	Консультация с инфекционистом
БЦЖ-сепсис	Предотвращение: начало БЦЖ-терапии не ранее чем через 2 нед после ТУР (если нет признаков или симптомов гематурии)
	Прекращение БЦЖ
Аллергические реакции	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.
	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 [210]. Для оптимальной эффективности БЦЖ-терапия проводится в поддерживающем режиме [175–177, 189] (УД: 1а). Во многих исследованиях использовали поддержива-

ющую терапию, начиная с 10 сеансов на протяжении 18 нед до 27 сеансов на протяжении 3 лет [211]. В метаанализе группы EORTC авторы не смогли определить, какой из режимов поддерживающей БЦЖ-терапии был наиболее эффективным [176]. В своем метаанализе Böhle и соавт. пришли к выводу, что для получения преимущества перед ММС в профилактике рецидива или прогрессирования необходимо проводить поддерживающую терапию в течение по меньшей мере 1 года [175] (УД: 1a).

Оптимальное количество инстилляций в индукционном цикле и оптимальная частота поддерживающих сеансов не определены. Кроме того, они могут отличаться для каждого отдельного пациента [212]. В рандомизированных исследованиях, которые включали 1355 пациентов, группа EORTC показала, что 3-летний курс поддерживающей БЦЖ-терапии в полной дозе (3 еженедельных инстилляций через 3, 6, 12, 18, 24, 30 и 36 мес) снижает частоту рецидивов по сравнению с курсом длительностью 1 год у пациентов с опухолями высокого, но не промежуточного риска. При этом отсутствовала разница в показателях прогрессирования или общей выживаемости. В группе 3-летней терапии 36,1% пациентов не завершили полную схему [213] (УД: 1b). По результатам рандомизированного исследования группы CUETO, включавшего 397 пациентов, при опухолях высокого риска поддерживающий курс с 1 инстилляцией каждые 3 мес не является оптимальным [214] (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 [215, 216] (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 [217] (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 [197, 213] (УД: 1b). Кроме того, рутинное применение сниженной дозы затрудняется возможными техническими проблемами, связанными с ее правильной подготовкой.

7.2.2.6. Показания к БЦЖ-терапии

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

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

7.2.2.7. Резюме по данным литературы – БЦЖ-терапия

Резюме по данным литературы	УД
У пациентов с РМП промежуточного и высокого риска внутрипузырная БЦЖ-терапия после ТУР снижает риск рецидива и превосходит по эффективности только ТУР или комбинацию ТУР и внутрипузырной химиотерапии	1a
Для оптимальной эффективности необходимо проводить поддерживающую БЦЖ-терапию	1a
При РМП высокого риска поддерживающая терапия в течение 3 лет более эффективна, чем в течение 1 года, однако при опухолях промежуточного риска различия в эффективности отсутствуют	1a

7.2.3. Комбинированная терапия

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 инстилляций в группе комбинированной терапии выполняли за 1 день до введения ММС [218]. В другом рандомизированном исследовании обнаружено, что при часто рецидивирующем НИРМП еженедельное введение ММС с последующей ежемесячной БЦЖ-терапией статистически значимо более эффективно в снижении частоты рецидива по сравнению с БЦЖ-терапией и интерфероном [219] (УД: 1b). Напротив, по данным недавно проведенного рандомизированного исследования аналогичной популяции пациентов с неинвазивным РМП, в котором сравнивали монотерапию БЦЖ и комбинацию эпирубицина и интерферона при длительности наблюдения до 2 лет, БЦЖ-терапия дает более низкую частоту рецидива [220] (УД: 1b). В рандомизированном исследовании, в котором сравнивали внутрипузырную химиотерапию ММС в сочетании с EMDA и комбинацию БЦЖ-терапии, ММС и EMDA, показано увели-

чение времени до рецидива и снижение показателей прогрессирования по сравнению с монотерапией БЦЖ [185, 221] (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 стадий Та, Т1 [137, 138], 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 внутривезикулярную БЦЖ-терапию, или радикальную цистэктомию (УД: 4). Хотя после ранней радикальной цистэктомии в случае карциномы *in situ* отмечается прекрасная канцерспецифическая выживаемость, 45–50% пациентов получают избыточное лечение [146] (УД: 3).

7.2.4.2. Когортные исследования

В ретроспективных исследованиях пациентов с карциномой *in situ* показатели полного ответа после внутривезикулярной химиотерапии составили 48%, а после БЦЖ-терапии – 72–93% [146–149, 222] (УД: 2a). У 50% больных с полным ответом на внутривезикулярную терапию наблюдается рецидив с риском прогрессирования до инвазивного РМП и/или развития внепузырного рецидива [149, 211, 222, 223] (УД: 3).

7.2.4.3. Проспективные рандомизированные исследования внутривезикулярной 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 внутривезикулярную БЦЖ-терапию и внутривезикулярную химиотерапию у больных с карциномой *in situ*, в группе БЦЖ-терапии показано статистически значимое превосходство в отношении показателя ответа и уменьшения риска неэффективности лечения на 59% [224] (УД: 1a).

В мета-анализе 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 внутривезикулярной химиотерапией или различными видами иммунотерапии [176] (УД: 1b). Комбинация БЦЖ-терапии и ММС не превосходит по эффективности только БЦЖ-терапию [225]. 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).

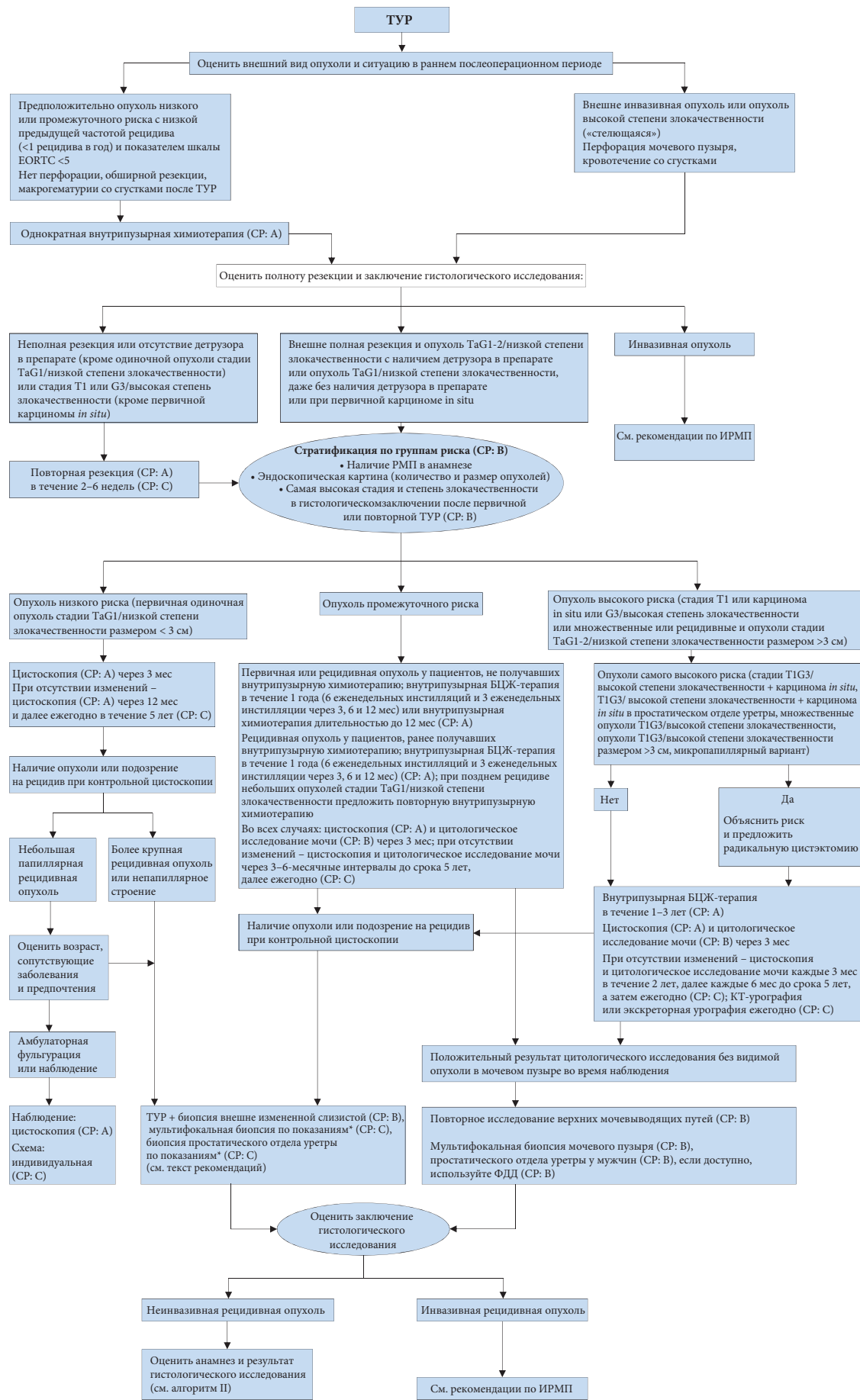
7.2.4.4. Лечение внепузырной карциномы *in situ*

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 [226]. В таких случаях выживаемость хуже, чем у пациентов с карциномой *in situ* только в мочевом пузыре [226] (УД: 3). В предстательной железе карцинома *in situ* может развиваться только в переходно-клеточном эпителии простатического отдела уретры или в протоках предстательной железы [31]. Такие ситуации необходимо дифференцировать от инвазии опухоли в строму предстательной железы (РМП стадии Т4а), при которой обязательно проводится немедленная радикальная цистпростатэктомия. Пациентам с карциномой *in situ* в простатическом отделе уретры можно проводить внутривезикулярную БЦЖ-терапию. ТУР простаты позволяет улучшить контакт вакцины БЦЖ с простатическим отделом уретры [85, 227] (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 цистэктомию [227, 228] (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 <i>in situ</i> эндоскопического лечения недостаточно.	4
По сравнению с внутривезикулярной химиотерапией, БЦЖ-терапия повышает частоту полного ответа, общий процент больных без рецидива и снижает риск рецидива.	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 внутривезикулярной терапии

7.3.1. Неэффективность внутривезикулярной терапии

У пациентов с рецидивом НИРМП после химиотерапии эффективна БЦЖ-терапия. Предыдущая химиотерапия не влияет на эффективность БЦЖ-терапии [177] (УД: 1a).

7.3.2. Рецидивы и неэффективность внутривезикулярной БЦЖ-терапии

В табл. 7.2 представлены категории неэффективности внутривезикулярной БЦЖ-терапии.

Таблица 7.2. Категории неэффективности внутривезикулярной БЦЖ-терапии

Рецидив после БЦЖ терапии БЦЖ-рефрактерные опухоли: 1. Если через 3 мес определяется неинвазивная папиллярная опухоль высокой степени злокачественности [229]. Дальнейшее проведение БЦЖ-терапии связано с высоким риском прогрессирования [150, 230] (УД: 3). 2. Если через 3 и 6 мес определяется карцинома in situ (без сопутствующей папиллярной опухоли). У пациентов, у которых выявлена карцинома in situ через 3 мес, дополнительный курс БЦЖ-терапии приводит к полному излечению более чем 50% случаев [31] (УД: 3). 3. Выявление опухоли высокой степени злокачественности после БЦЖ-терапии*.
Рецидив опухоли высокой степени злокачественности после БЦЖ-терапии. Рецидив опухоли высокой степени злокачественности/G3 (по ВОЗ 2004/1973) после завершения поддерживающего курса БЦЖ-терапии, несмотря на первоначальный ответ [231] (УД: 3)
Непереносимость БЦЖ-терапии
Серьезные побочные эффекты, которые не позволяют продолжать БЦЖ-терапию до завершения индукционного курса [206]

* 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 табл. 7.7. Они отражают категории, описанные в табл. 7.2, и характеристики опухоли на момент возникновения рецидива.

Пациенты, 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 [232, 233] (УД: 3). Кроме того, описан ряд стратегий сохранения мочевого пузыря, которые можно разделить на такие категории, как иммунотерапия [230], химиотерапия, терапия с использованием дополнительных устройств (см. 7.2.1.3.2) и комбинированная терапия (см. 7.2.3) [235]. В отдельных случаях наблюдается ответ при переходе от БЦЖ-терапии при ее неэффективности к этим вариантам [232, 234-242] (УД: 3).

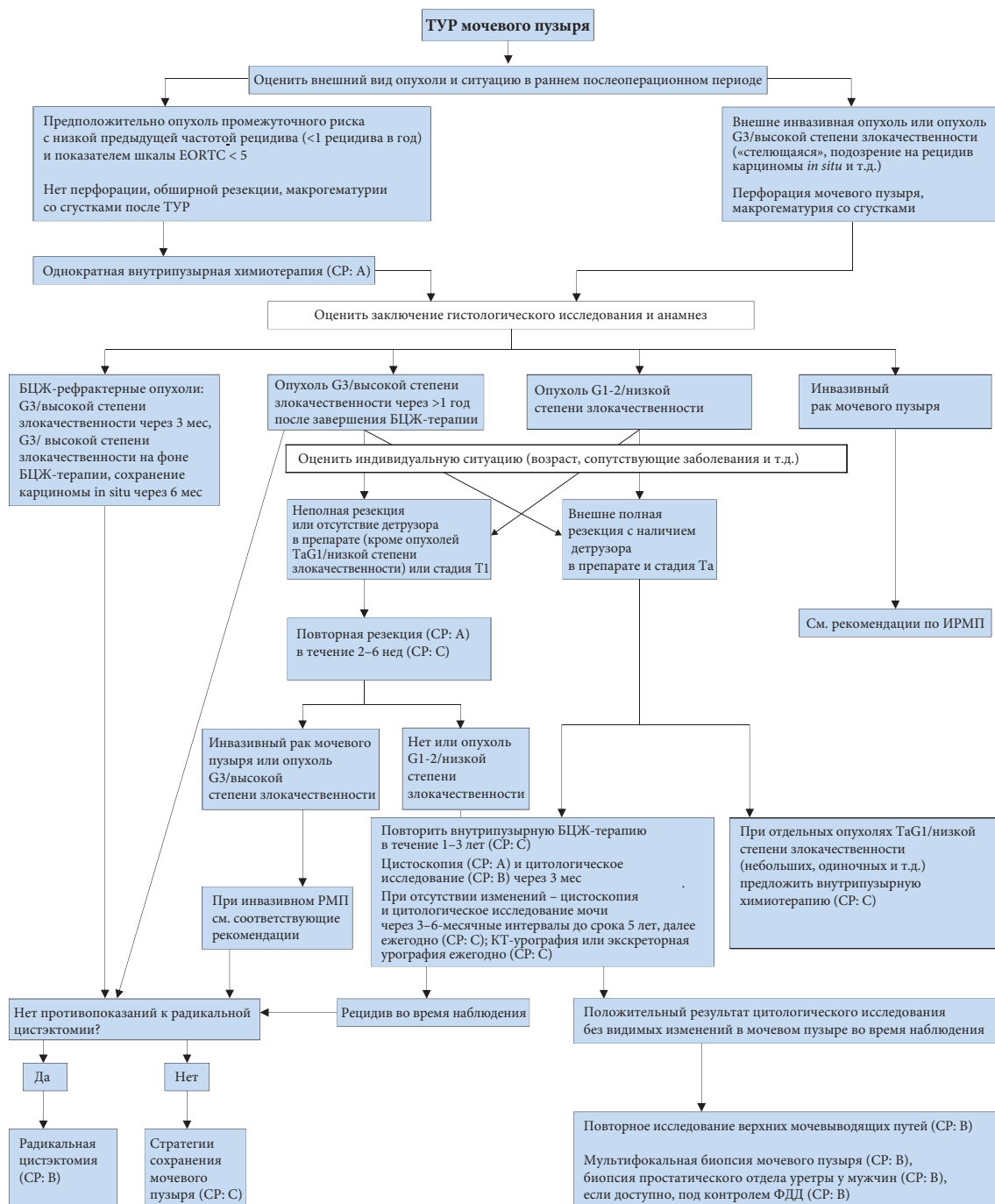
В настоящее время в случае неэффективности БЦЖ-терапии любые другие методы лечения, кроме радикальной цистэктомии, считаются онкологически менее эффективными [150, 229, 230] (УД: 3).

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 невысокой 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 внутривезикулярном рецидиве

Резюме по данным литературы	УД
Проведение внутривезикулярной 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

Если радикальная цистэктомия показана до прогрессирования в инвазивный РМП, то по срокам она может быть немедленной (сразу же после диагностики НИРМП) либо ранней (при неэффективности БЦЖ-терапии, см. разд. 7.3).

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 [106, 130, 243–246] (УД: 3);
- у некоторых пациентов с НИРМП развивается прогрессия до инвазивного РМА (табл. 6.2).

При прогрессировании неинвазивного РМП до инвазивного прогноз хуже, чем при «первичном» инвазивном РМП [247, 248].

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) [46, 104, 137, 138, 249] (УД: 3).

С пациентами следует обсудить пользу и риски немедленной и отсроченной цистэктомии. При опухолях T1 необходимо учитывать дополнительные прогностические факторы, которые представлены в разд. 6.4 и 4.7. Радикальная цистэктомия настоятельно рекомендуется пациентам с опухолями, рефрактерными к БЦЖ-терапии, как упоминалось выше. Задержка в проведении радикальной цистэктомии может привести к уменьшению канцерспецифической выживаемости [250] (УД: 3).

У больных, которым радикальная цистэктомия проводилась с гистологическим диагнозом НИРМП, показатель 5-летней опухолево-специфической выживаемости превышает 80% [251–253] (УД: 3).

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

Рекомендации	СР
Курильщикам с подтвержденным НИРМП следует рекомендовать бросить курить	В
Вид дальнейшей терапии после ТУР зависит от группы риска, согласно табл. 6.3 и разд. 7.6	А
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	А
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 еженедельных инстилляций через 3, 6 и 12 мес) 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	А
Пациентам с опухолями высокого риска показана внутрипузырная БЦЖ-терапия в полной дозе в течение 1–3 лет (индукционный курс + 3 еженедельных инстилляций через 3, 6, 12, 18, 24, 30 и 36 мес). Необходимо взвешивать дополнительный положительный эффект поддерживающей терапии на 2- и 3-м году с расходами и неудобствами	А
Пациентам с карциномой <i>in situ</i> в простатическом отделе уретры показана ТУР простаты с последующей БЦЖ-терапией	С
Пациентам с самым высоким риском прогрессирования (разд. 7.6) следует предлагать немедленную радикальную цистэктомию	С
При неэффективности БЦЖ-терапии показана радикальная цистэктомия (см. разд. 7.7)	В
При неэффективности БЦЖ-терапии и противопоказаниях к радикальной цистэктомии (вследствие сопутствующих заболеваний) рекомендуется стратегия сохранения мочевого пузыря (внутрипузырная химиотерапия со вспомогательными методиками, внутрипузырная химиотерапия, внутрипузырная иммунотерапия)	
Внутрипузырная химиотерапия	
Если после ТУР необходимо провести однократную внутрипузырную терапию, она рекомендуется в течение 24 ч, предпочтительно в течение 2 ч	С
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)	С
Сестринскому персоналу следует дать четкие указания относительно контроля выпуска химиопрепарата из мочевого пузыря по окончании сеанса химиотерапии	С
Оптимальная схема последующей внутрипузырной химиотерапии и ее длительность четко не определены и не должны превышать 1 года	С
Если назначается внутрипузырная химиотерапия, рекомендуется использовать препарат при его оптимальном рН и поддерживать концентрацию препарата путем ограничения приема жидкости до и во время инстилляций	В
Длительность каждой инстилляции должна составлять 1–2 ч	С
Внутрипузырная БЦЖ-иммунотерапия	
Абсолютные противопоказания к внутрипузырной БЦЖ-терапии: • первые 2 нед после ТУР; • наличие макрогематурии; • травматичная катетеризация; • наличие симптоматической инфекции.	С
Лечение побочных эффектов внутрипузырной БЦЖ-терапии проводится в зависимости от их типа и степени (табл. 7.1)	С

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 <i>in situ</i>	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 инстилляций 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: <ul style="list-style-type: none"> • опухоли T1; • опухоли G3 (высокой степени злокачественности); • карцинома <i>in situ</i>; • 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 <i>in situ</i> мочевого пузыря, множественные и/или рецидивные опухоли T1G3 и/или крупные опухоли T1G3, T1G3 в сочетании с карциномой <i>in situ</i> в простатическом отделе уретре, необычная гистология переходно-клеточной карциномы, ЛСИ (см. разд. 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.
	Неэффективность БЦЖ-терапии.	Рекомендуется радикальная цистэктомия.

7.7. Рекомендации по лечению больных с неэффективностью БЦЖ-терапии и рецидивами после БЦЖ-терапии

Категория	Рекомендации по лечению	СР
Опухоли, рефрактерные к БЦЖ-терапии	1. Радикальная цистэктомия. 2. Стратегии сохранения мочевого пузыря у пациентов, которые не подходят для цистэктомии	В
Рецидив высокой степени злокачественности после БЦЖ-терапии	1. Радикальная цистэктомия. 2. Повторный курс БЦЖ-терапии. 3. Стратегии сохранения мочевого пузыря	С
Рецидив после БЦЖ-терапии невысокой степени злокачественности после лечения первичной опухоли промежуточного риска	1. Повторный курс БЦЖ или химиотерапии. 2. Радикальная цистэктомия	С

8. НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ПАЦИЕНТАМИ С НЕИНВАЗИВНЫМ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Из-за риска рецидива и прогрессирования пациентам с РМП стадий Ta, T1 и с карциномой *in situ* необходимо проводить регулярное обследование. 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 [137, 138].

При планировании схемы наблюдения и методов необходимо учитывать следующие аспекты.

- Своевременное выявление инвазивного и рецидива НИРМП высокой степени злокачественности /G3 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 низкую степень злокачественности/G1. Небольшие неинвазивные (Ta) папиллярные опухоли низкой степени злокачественности/G1 не создают немедленную опасность для пациента, и их раннее выявление не является существенно важным для успешного лечения [254, 255] (УД: 2b). Хорошим и безопасным методом для снижения травматичности лечения является амбулаторное прижигание (фульгурация) небольших папиллярных рецидивных опухолей [98] (УД: 3). Ряд авторов даже рекомендуют в отдельных случаях временное активное наблюдение [255-257] (УД: 3).
- Первая цистоскопия через 3 мес после ТУР является очень важным прогностическим фактором рецидива и прогрессирования [144, 150, 258–260] (УД: 1a). Всем пациентам с РМП стадии Ta, T1 и карциномой *in situ* обязательно необходимо провести первую цистоскопию через 3 мес после ТУР.
- Риск рецидива у больных с РМП низкого риска после 5-летнего периода безрецидива мала [259] (УД: 3).
- В таких случаях можно отказаться от цистоскопии или заменить ее менее инвазивными методами [260].
- У больных с РМП промежуточного и высокого риска рецидив после 10-летнего периода без рецидива не является необычным [261] (УД: 3). Следовательно, рекомендуется пожизненное наблюдение [260].
- При определении схемы наблюдения необходимо учитывать риск внепузырного рецидива (простатический отдел уретры у мужчин и верхние мочевыводящие пути).
- Риск рецидива в верхних мочевыводящих путях увеличивается в случае множественных опухолей и опухолей с высокой степенью злокачественности [57] (УД: 3).
- Положительный результат исследования мочи оказывает положительное влияние на качество контрольной цистоскопии [83] (УД: 1b), что подтверждает вспомогательную роль исследования мочи во время наблюдения.

При первичном диагнозе РМП стадии Ta/низкой степени злокачественности/G1-2 и невозможности/отказе пациента от проведения цистоскопии можно выполнять УЗИ мочевого пузыря [262].

В настоящее время нет неинвазивных методик, которые могли бы заменить цистоскопию. По этой причине обследование должно обязательно включать регулярную цистоскопию (см. раздел 5.7). В литературе отсутствует достаточное количество рандомизированных исследований, в которых бы оценивали возможность безопасного уменьшения частоты цистоскопии.

Поскольку карцинома *in situ* часто не визуализируется, в отдельных случаях для подтверждения эффективности внутрипузырного лечения карциномы *in situ* показана мультифокальная биопсия [84]. Представленные ниже рекомендации основаны преимущественно на ретроспективных данных (см. разд. 8.1).

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 мес 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 Та, Т1 и карциноме in situ основано на регулярной цистоскопии	А
Пациентам РМП низкого риска стадии Та необходимо выполнять цистоскопию через 3 мес после операции. При отсутствии рецидива следующую цистоскопию рекомендуется проводить через 9 мес, а затем ежегодно на протяжении 5 лет	С
Пациентам с РМП высокого риска необходимо выполнять цистоскопию и цитологическое исследование мочи через 3 мес после операции. При отсутствии рецидива следующая цистоскопия и цитологическое исследование должны проводиться через каждые 3 мес в течение 2 лет, а затем каждые 6 мес до достижения 5-летнего периода, после этого – ежегодно	С
Схема наблюдения пациентов с РМП промежуточного риска стадии Та включает цистоскопию и цитологическое исследование, частота которых определяется индивидуально	С
При РМП высокого риска необходимо регулярно (ежегодно) проводить визуализацию верхних мочевыводящих путей (КТ-урография или экскреторная урография)	С
При выявлении изменений на амбулаторной цистоскопии или положительном результате цитологического исследования необходимо выполнить цистоскопию под анестезией с биопсией мочевого пузыря	В
После внутривезикулярной терапии по поводу карциномы in situ рекомендуется проводить мультифокальную биопсию или биопсию с ФДД через 3 и 6 мес	С
При положительном цитологическом исследовании 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)	В
При первичном диагнозе РМП стадии Та/низкой степени злокачественности/G1-2 и невозможности/отказе пациента от проведения цистоскопии можно выполнять УЗИ мочевого пузыря	С

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: <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.

Рекомендации по опухолям верхних мочевыводящих путей

M. Rouprêt, M. Babjuk, M. Burger, 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: J.L. Dominguez-Escrig,
B. Peyronnet, T. Seisen

Перевод: К.А. Ширанов

Научное редактирование: М.А. Газимиев

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
2.3. Будущие цели	5
3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ	5
3.1. Эпидемиология	5
3.2. Факторы риска	6
3.3. Гистология и классификация	7
3.3.1. Гистологические типы	7
3.3.1.1. Резюме по данным литературы по гистологии и классификации	7
4. СТАДИРОВАНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ	7
4.1. Классификация	7
4.2. TNM-классификация	7
4.3. Степени злокачественности	8
4.4. Рекомендации по стадированию и классификации	8
5. ДИАГНОСТИКА	8
5.1. Клинические симптомы	8
5.2. Диагностика	9
5.2.1. Методы визуализации	9
5.2.1.1. Компьютерная томография с контрастированием	9
5.2.1.2. Магнитно-резонансная томография	9
5.2.2. Цистоскопия и цитологическое исследование мочи	9
5.2.3. Диагностическая уретероскопия	9
5.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике переходноклеточного рака верхних мочевых путей	10
6. ПРОГНОЗ	10
6.1. Прогностические факторы	10
6.1.1. Предоперационные факторы	11
6.1.1.1. Возраст и пол	11
6.1.1.2. Этническое происхождение	11
6.1.1.3. Курение табака	11
6.1.1.4. Локализация опухоли	11
6.1.1.5. Задержка хирургического лечения	11
6.1.1.6. Другие факторы	11
6.1.2. Послеоперационные факторы	11
6.1.2.1. Стадия и степень злокачественности опухоли	11
6.1.2.2. Поражение лимфоузлов	11
6.1.2.3. Лимфососудистая инвазия	11
6.1.2.4. Хирургический край	11
6.1.2.5. Патоморфологические факторы	11

6.2. Молекулярные маркеры	12
6.3. Прогностические инструменты	12
6.4. Внутрипузырный рецидив	12
6.5. Стратификация риска	12
6.6. 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. Уретероскопия	13
7.1.1.2. Чрескожный доступ	13
7.1.1.3. Открытое хирургическое лечение	13
7.1.1.4. Рекомендации по органосохраняющему лечению переходно-клеточного рака верхних мочевых путей	14
7.1.1.5. Адъювантная местная терапия	14
7.1.2. Радикальная нефруретерэктомия	14
7.1.2.1. Лапароскопическая радикальная нефруретерэктомия	14
7.1.2.2. Лимфодиссекция	15
7.1.2.3. Адъювантная внутрипузырная химиотерапия	15
7.1.2.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по радикальной нефруретерэктомии	15
7.2. Распространенный процесс	16
7.2.1. Радикальная нефруретерэктомия	16
7.2.2. Системная химиотерапия	17
7.2.3. Лучевая терапия	17
7.2.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по распространенному процессу	17
8. НАБЛЮДЕНИЕ	17
8.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по наблюдению переходного рака верхних мочевых путей после первичного лечения	17
9. ЛИТЕРАТУРА	18
10. КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ	18

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, 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. 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 2016 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 следующие.

3.3.1.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по гистологии и классификации

Резюме по данным литературы	УД
В небольшом проценте случаев переходно-клеточный рак ВМП относится к наследственному неполипозному колоректальному раку	3

В качестве новой темы к главе 3 «Эпидемиология, этиология и патогенез» добавлен раздел 3.3.1.1 «Резюме по данным литературы»:

5.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике переходно-клеточного рака верхних мочевых путей

Резюме по данным литературы	УД
Диагностика переходно-клеточного рака ВМП основана на КТ-урографии	2
Селективное цитологическое исследование мочи имеет высокую чувствительность в выявлении опухолей высокого риска, включая CIS	3

К рекомендациям по диагностике переходно-клеточного рака ВМП добавлен раздел 5.3 «Резюме по данным литературы»:

7.1.2.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по радикальной нефруретерэктомии

Резюме по данным литературы	СР
РНУ является стандартом лечения переходно-клеточного рака ВМП вне зависимости от его локализации	2
Открытый и лапароскопический доступы имеют сопоставимую эффективность при опухолях T1–T2/N0	2

К рекомендациям по радикальной нефруретерэктомии (РНУ) добавлен новый раздел 7.1.2.4 «Резюме по данным литературы и рекомендации по радикальной нефруретерэктомии»:

2. МЕТОДЫ

2.1. Поиск данных

Стандартная процедура для рабочей группы EAU по рекомендациям включает ежегодную оценку новой, опубликованной литературы, на основании чего проводятся последующие обновления. В клинических рекомендациях 2017 г. по раку ВМП посредством структурированного литературного поиска найдены, сопоставлены и оценены новые и клинически значимые данные. Рабочая группа провела обширный поиск литературы, охватывающий все аспекты рекомендаций. 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 1 июня 2015 г. до 22 апреля 2016 г. Поиск проводился в базах данных Pubmed, Ovid, EMBASE и центральном реестре и базе данных систематических обзоров Кокрана. После дедубликации найдены и проанализированы 973 статьи. Поисковая стратегия опубликована по адресу: <http://uroweb.org/guideline/upper-urinary-tract-urothelial-cell-carcinoma/?type=appendices-publications>.

Использованная в тексте литература оценивалась по уровню доказательности (УД), а рекомендации градируют по степени (СР) согласно системе, модифицированной из классификации Оксфордского центра медицинских исследований, основанной на доказательствах [4]. Дополнительную информацию по методологии можно найти в общем разделе «Методологии» настоящего печатного издания или в онлайн-версии на сайте EAU: <http://www.uroweb.org/guideline/>.

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

2.2. Рецензирование

Настоящий документ прошел рецензирование перед публикацией в 2016 г.

2.3. Будущие цели

В пересмотр клинических рекомендаций по раку ВМП 2018 г. будут включены результаты продолжающихся исследований и новых систематических обзоров. Они будут проводиться по стандартной методологии Кокрана; <http://www.cochranelibrary.com/about/about-cochrane-systematic-reviews.html>.

В настоящее время проводятся следующие систематические обзоры:

- онкологические результаты лапароскопической/робот-ассистированной радикальной нефруретерэктомии по сравнению с открытой радикальной нефруретерэктомией при переходно-клеточном раке ВМП [5];
- преимущества и недостатки лимфодиссекции во время радикальной нефруретерэктомии при переходно-клеточном раке ВМП [6].

3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

3.1. Эпидемиология

Переходно-клеточный рак занимает пятое место по распространенности [7]. Он может развиваться как в нижних (в мочевом пузыре или уретре), так и в верхних мочевых путях (в чашечно-лоханочной системе почки или мочеточнике). Рак мочевого пузыря (РМП) составляет 90–95% всех случаев переходно-клеточного рака и является наиболее распространенной зло-

качественной опухолью мочевыводящих путей [8]. Переходно-клеточный рак ВМП встречается довольно редко и составляет 5–10% всех случаев переходно-клеточного рака [9, 10]. Опухоли лоханки почки встречаются в два раза чаще, чем опухоли мочеточника. В 17% случаев одновременно выявляется рак мочевого пузыря [11]. Рецидив в мочевом пузыре встречается у 22–47% пациентов с раком ВМП [12], а рецидив с контралатеральной стороны – только в 2–6% случаев [13, 14].

Около 60% переходно-клеточных опухолей ВМП являются инвазивными на момент диагностики по сравнению с 15–25% при РМП [8, 15]. Пик заболеваемости уротелиальным раком (УР) ВМП приходится на возраст от 70 до 90 лет, и у мужчин эти опухоли встречаются втрое чаще, чем у женщин [16, 17].

Наследственные/семейные формы переходно-клеточного рака ВМП сочетаются с наследственным неполипозным колоректальным раком [18], который можно определить при сборе анамнеза (рис. 2.1) [19]. Для выявления наследственного рака, который можно неверно классифицировать как спорадический при недостаточных клинических данных, необходимо провести секвенирование ДНК [18, 20].

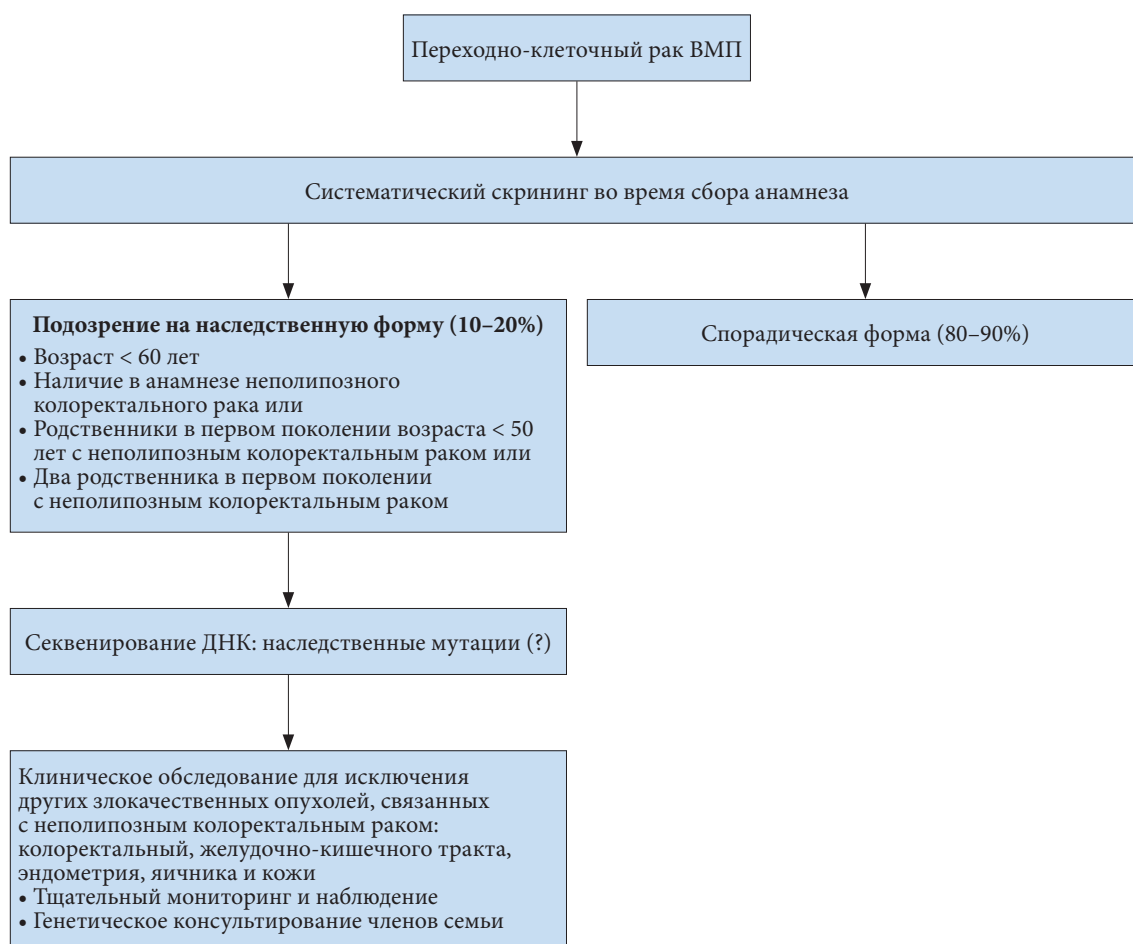


Рис. 2.1. Отбор пациентов с раком верхних мочевых путей на скрининг наследственных форм во время первого сбора анамнеза

3.2. Факторы риска

Существует большое количество факторов окружающей среды, способствующих развитию переходно-клеточного рака ВМП [21, 22]. Курение табака увеличивает риск развития переходно-клеточного рака ВМП в 2,5–7 раз [21, 23]. В ранее опубликованной литературе описано, что профессиональная деятельность, связанная с определенными ароматическими аминами, также является фактором риска (аминоиндуцируемые опухоли). Приблизительный риск развития УР после контакта с ароматическими аминами составляет 8,3 [21, 22]. Переходно-клеточный рак ВМП как следствие применения фенацетина практически перестал встречаться после того, как данный продукт был запрещен в 1970-х гг. [22].

Переходно-клеточный рак ВМП часто развивается после РМП. Средняя продолжительность воздействия канцерогенов, необходимая для развития рака ВМП, составляет около семи лет, с латентным периодом до 20 лет после окончания воздействия.

В ряде исследований показан канцерогенный потенциал аристолохиевой кислоты, которая содержится в растениях кирказон фаньчжи (*Aristolochia fangchi*) и кирказон ломоносовидный (*Aristolochia clematis*). Производное аристолохиевой кислоты d-аристолактам вызывает мутацию в гене p53, в кодоне 139, которая наблюдается в основном у пациентов с нефропатией, связанной с приемом китайских препаратов народной медицины, или балканской эндемической нефропатией [22, 24, 25]. Высокая заболеваемость раком ВМП также описана на Тайване, особенно у населения юго-западной части острова, и составляет 20–25% всего переходно-клеточного рака в регионе [22, 25]. Описана возможная связь рака ВМП с редким заболеванием «черная стопа», вызываемым соединениями мышьяка, попавшими в питьевую воду [22, 25, 26].

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 вариативность в индивидуальной восприимчивости к указанным выше факторам риска. Переходно-клеточный рак ВМП и рак мочевого пузыря могут иметь общие факторы риска развития или общие пути повреждения молекулярных путей. К настоящему времени описано два случая полиморфизма, специфического для рака ВМП [27, 28].

3.3. Гистология и классификация

3.3.1. Гистологические типы

Опухоли ВМП с непереходно-клеточной морфологической структурой встречаются довольно редко [29, 30], но различные морфологические варианты могут наблюдаться почти в 25% случаев [31, 32]. Они всегда относятся к опухолям высокой степени злокачественности и имеют менее благоприятный прогноз по сравнению с чистым переходно-клеточным раком. 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 [33, 34]. Другие морфологические варианты включают микропапиллярный, лимфоэпителиальный рак и саркоматоидную карциному [33, 34].

3.3.1.1. Резюме по данным литературы по гистологии и классификации

Резюме по данным литературы	УД
В небольшом проценте случаев переходно-клеточный рак ВМП относится к наследственному неполипозному колоректальному раку	3

4. СТАДИРОВАНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ

4.1. Классификация

Классификация и морфология переходно-клеточного рака ВМП сходны с таковыми при РМП [8]. 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 [35].

4.2. TNM-классификация

В табл. 2.1 представлена TNM-классификация [36]. В качестве регионарных лимфатических узлов (ЛУ) рассматриваются ЛУ ворот почки, парааортальные, паракавальные, а для мочеточника – тазовые ЛУ. Сторона поражения не влияет на N-классификацию.

Предложено разделение стадии pT3 на pT3a и pT3b, но оно официально не принято в систему TNM [31, 37, 38]. Разделение стадии pT3 при опухоли лоханки позволяет дифференцировать микроскопическую инфильтрацию паренхимы (pT3a) и макроскопическую инфильтрацию или инвазию в парапелвикальную клетчатку. При стадии pT3b чаще встречаются агрессивные гистологические типы и выше риск рецидива заболевания [31, 37].

Таблица 2.1. TNM-классификация 2017 г. для переходно-клеточного рака ВМП [36]

Т – первичная опухоль	
Tx	первичная опухоль не может быть оценена
T0	нет данных за наличие первичной опухоли
Ta	неинвазивный папиллярный рак
Tis	carcinoma <i>in situ</i>
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. Степени злокачественности

В 2004 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и Международное общество урологической патологии опубликовало новую гистологическую классификацию переходно-клеточного рака ВМП, в которой стратификация пациентов по отдельным категориям отличается от классификации 1973 г. [39, 40]. Недавно опубликовано обновление классификации ВОЗ 2004 г. [41], но настоящие рекомендации по-прежнему основаны на классификациях 1973 и 2004 гг. [39, 40].

В верхних мочевыводящих путях практически не встречаются опухоли с низким злокачественным потенциалом [33, 34]. Тактика лечения опухолей стадии pT2 не отличается от таковой при опухолях высокой степени злокачественности.

4.4. Рекомендации по стадированию и классификации

Рекомендации	УД	СР
Оценка глубины инвазии (стадирование) проводится по классификации TNM	3	A
Плоские опухоли высокой степени злокачественности, ограниченные слизистой, классифицируются как CIS (Tis)	3	A
Для гистологической классификации переходно-клеточного рака ВМП следует использовать систему ВОЗ 1973 и 2004 гг.	3	A

5. ДИАГНОСТИКА

5.1. Клинические симптомы

Самым частым симптомом при переходно-клеточном раке ВМП является макро- или микрогематурия (70–80%) [42, 43]. Боль в боку встречается в 20–40% случаев, пальпируемое образование в поясничной области – в 10–20% случаев [44, 45]. 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 [44, 45].

5.2. Диагностика

5.2.1. Методы визуализации

5.2.1.1. Компьютерная томография с контрастированием

Компьютерная томография с контрастированием имеет высокую диагностическую точность в диагностике рака ВМП [45]. Чувствительность метода составляет 67–100%, а специфичность – 93–99% в зависимости от используемой техники [21, 46–51]. Плоские опухоли при КТ-урографии выявить невозможно, если только они не вызывают массивную инфильтрацию или утолщение стенок [52].

КТ с контрастированием определяется как КТ-исследование почек, мочеточников и мочевого пузыря после внутривенного введения контрастного вещества [21, 53]. 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. Как правило, КТ включает несколько фаз получения изображения после введения контрастного вещества [21, 54].

Вторичный признак – гидронефроз связан с распространенным процессом и плохими онкологическими результатами [21, 53, 55, 56]. Наличие увеличенных ЛУ является сильным прогностическим фактором метастазов [21].

5.2.1.2. Магнитно-резонансная томография

Магнитно-резонансная (МР) урография показана тем пациентам, которым нельзя выполнить КТ с контрастированием, как правило при противопоказаниях к облучению или введению йодсодержащих контрастных препаратов [57]. Чувствительность МР-урографии для опухолей размером менее 2 см после введения контрастного вещества составляет 75% [57]. 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.

5.2.2. Цистоскопия и цитологическое исследование мочи

Положительное цитологическое исследование мочи при нормальных результатах цистоскопии мочевого пузыря и исключении CIS в мочевом пузыре или простатическом отделе уретры позволяет с высокой степенью вероятности предположить наличие рака ВМП [8, 58]. Цитология менее чувствительна к раку ВМП, чем к РМП, и идеальный вариант подразумевает выполнение ее *in situ* в лоханке [59].

Ретроградная уретеропиелография остается одним из вариантов диагностики опухоли ВМП [21, 49, 60, 61], но в настоящее время проводится преимущественно во время уретероскопии и не используется в качестве самостоятельного метода, поскольку ее диагностическая точность в выявлении рака ВМП сопоставима с КТ [49]. Цитологическое исследование мочи из лоханки почки и мочеточников желательно выполнять до введения значительных количеств контрастного вещества для ретроградной уретеропиелографии, поскольку контрастное вещество может испортить цитологические образцы [59, 60].

Чувствительность флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) для выявления молекулярных изменений, характерных для рака ВМП, сопоставима с показателями для РМП [62]. Однако использование метода может быть ограничено преобладанием рецидивирующих опухолей низкого риска в популяции, в которой проводится наблюдение и малоинвазивное лечение рака ВМП [63, 64]. Метод FISH имеет ограниченное значение в диагностике рака ВМП [63, 64].

5.2.3. 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 [65]. Диагностическая биопсия может привести к занижению степени злокачественности, что требует тщательного наблюдения в том случае, если проводится органосохраняющее лечение [66]. Уретероскопия также дает возможность селективно взять материал для цитологического исследования с целью выявления карциномы *in situ* [60, 67, 68].

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 и изменений на инструментальной диагностике, например гидроне-

фроза, и цитологического исследования мочи помогает выбрать метод лечения между радикальной нефруртерэктомией и эндоскопическим лечением [67, 69].

Техническое развитие гибких уретероскопов и использование новейших технологий визуализации улучшают качество изображения и диагностику плоских образований [70]. Наиболее перспективной технологией является узкополосная визуализация (NBI), но к настоящему времени получены только предварительные результаты [69, 70]. В разделе 5.3 приводятся рекомендации по диагностике.

5.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике переходно-клеточного рака верхних мочевых путей

Резюме по данным литературы	УД
Диагностика переходно-клеточного рака ВМП основана на КТ-урографии	2
Селективное цитологическое исследование мочи имеет высокую чувствительность в выявлении опухолей высокого риска, включая CIS	3

Рекомендации	СР
Цитологическое исследование мочи является частью стандартного обследования	A
Для исключения сопутствующего рака мочевого пузыря необходимо выполнить цистоскопию	A
В рамках диагностического поиска рекомендуется использовать КТ-урографию	A
В случаях, когда результаты могут повлиять на тактику лечения, показана диагностическая уретероскопия с биопсией	C

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 [71, 73]. Ниже описаны основные прогностические факторы; на рис. 2.2 представлен обширный список факторов.



Рис. 2.2. Переходно-клеточный рак верхних мочевых путей – прогностические факторы

6.1.1. Предоперационные факторы

6.1.1.1. Возраст и пол

Пол больше не считается независимым прогностическим фактором, влияющим на смертность от рака ВМП [16, 73, 74]. Однако возраст пациента на момент выполнения РНУ независимо связан со снижением канцероспецифической выживаемости [73, 75] (УД 3). Значительную часть пожилых пациентов можно излечить с помощью РНУ [76], что свидетельствует о том, что сам по себе возраст не является адекватным прогностическим фактором результатов лечения [75, 76]. Несмотря на связь с выживанием, возраст не должен быть причиной отказа от радикального лечения.

6.1.1.2. Этническое происхождение

В одном многоцентровом исследовании не выявлено межрасовых различий [77], но в популяционных исследованиях показано, что у пациентов афроамериканской расы хуже результаты лечения, чем у лиц другого этнического происхождения [76, 78] (УД 3).

6.1.1.3. Курение табака

Курение в момент постановки диагноза повышает риск рецидива и смертности после РНУ [82–84], а также повышает риск внутрипузырного рецидива [81] (УД 3).

6.1.1.4. Локализация опухоли

Первичная локализация опухоли является прогностическим фактором [82–84] (УД 3). После поправки на стадию опухоли при многоочаговых опухолях и опухолях мочеочника прогноз хуже, чем при опухолях чашек [73, 83–86].

6.1.1.5. 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 [87–90] (УД 3).

6.1.1.6. Другие факторы

Показатель шкалы Американского общества анестезиологов (ASA) статистически значимо коррелирует с канцероспецифической выживаемостью после РНУ [91] (УД 3), но показатели шкалы ECOG коррелируют только с общей выживаемостью [92]. Ожирение и повышенный индекс массы тела отрицательно влияют на канцероспецифическую выживаемость [93, 94] (УД 3). Отношение нейтрофилов к лимфоцитам до лечения также коррелирует с более высокой канцероспецифической смертностью [95, 96] (УД 3).

6.1.2. Послеоперационные факторы

6.1.2.1. Стадия и степень злокачественности опухоли

Основными прогностическими факторами являются стадия и степень злокачественности опухоли [21, 67, 73, 97].

6.1.2.2. Поражение лимфоузлов

Поражение ЛУ и экстранодальное прорастание являются сильным прогностическим фактором результатов лечения рака ВМП [98]. Лимфодиссекция во время РНУ позволяет лучше стадировать процесс [99, 100] (УД 3). Поражение ЛУ относится к важным прогностическим факторам, отражающим метастатическое распространение опухоли.

6.1.2.3. Лимфососудистая инвазия

Лимфососудистая инвазия определяется примерно в 20% случаев рака верхних мочевых путей и является независимым прогностическим фактором выживаемости [101, 102]. Статус лимфососудистой инвазии следует систематически включать в протокол морфологического исследования после РНУ [101, 103] (УД 3).

6.1.2.4. Хирургический край

Положительный хирургический край в мягких тканях после РНУ является важным фактором развития метастазов. Патоморфологи должны искать и описывать положительный край на уровне иссечения мочеочника, краев стенки мочевого пузыря и вокруг края опухоли в мягких тканях [104] (УД 3).

6.1.2.5. Патоморфологические факторы

Обширный некроз опухоли (> 10%) является независимым прогностическим фактором у пациентов, которым проводят РНУ [105, 106] (УД 3). Кроме того, строение опухоли также является сильным про-

гностическим фактором, поскольку наличие опухоли на широком основании связано с неблагоприятным прогнозом [107, 108] (УД 3). Наличие сопутствующей CIS при локализованном переходном-клеточном раке ВМП связано с повышенным риском рецидива и более высокой канцероспецифической смертностью [109–111] (УД 3). Как и в случае нижних мочевыводящих путей, CIS является независимым прогностическим фактором менее благоприятного прогноза при локализованном раке [112].

6.2. Молекулярные маркеры

В ряде исследований оценивали прогностическое влияние различных тканевых маркеров, связанных с клеточными процессами (E-кадгерин и CD24), клеточной дифференциацией (Snail и рецептор эпидермального фактора роста), ангиогенезом (индуцируемый гипоксией фактор-1α и металлопротеиназы), клеточной пролиферацией (Ki67), эпителиально-мезенхимальным переходом (snai 1), 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) [21, 73, 113–117]. Микросателлитная нестабильность (MSI) представляет собой независимый молекулярный маркер [118], который позволяет определить наследственные мутации и случаи наследственного рака [18].

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 их в клинической практике для определения тактики лечения.

6.3. 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 степень лимфодиссекции во время РНУ [119]; вторая для отбора больных с раком ВМП, выходящим за пределы органа, для которых будет эффективна РНУ [120]. Кроме того, есть четыре номограммы, позволяющие прогнозировать показатели выживаемости после операции, основанные на стандартных патологических характеристиках [121–125].

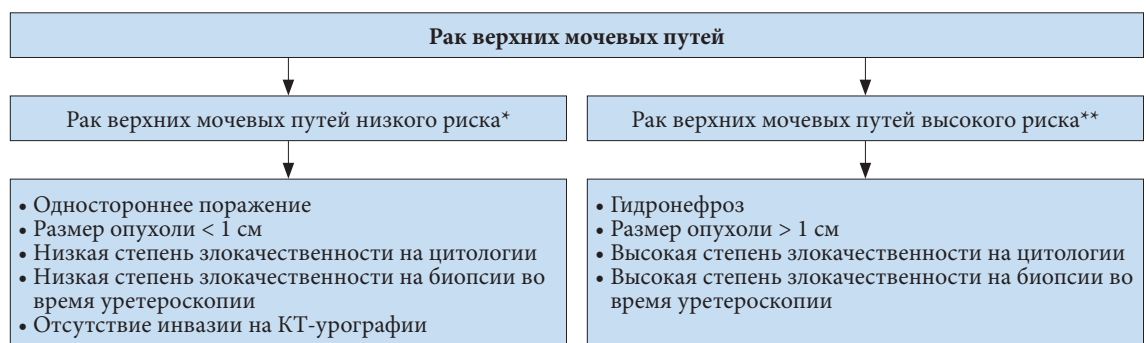
6.4. Внутрипузырный рецидив

В недавно проведенном метаанализе выявлены статистически значимые прогностические факторы внутрипузырного рецидива после РНУ [12] (УД 3). Описаны три категории факторов повышенного риска рецидива:

- характеристики пациента (мужской пол, РМП в анамнезе, хроническая болезнь почек до операции);
- характеристики опухоли (положительный результат цитологического исследования, локализация опухоли в мочеточнике, мультифокальность, инвазивная стадия, некроз);
- факторы лечения, включая метод (лапароскопический доступ, экстравезикальное иссечение устья), положительный хирургический край [12].

6.5. Стратификация риска

Поскольку при переходном-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 [126, 127] (рис. 2.3).



* Должны присутствовать все факторы.

** Может присутствовать один из этих факторов.

Рис. 2.3. Стратификация риска рака верхних мочевых путей перед вмешательством

6.6. 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	УД	СР
Следует использовать микросателлитную нестабильность в качестве независимого молекулярного прогностического маркера для определения наследственных мутаций и врожденных форм рака	3	С
Для оценки канцероспецифической выживаемости после операции следует использовать шкалу Американского общества анестезиологов (ASA)	3	С

7. ЛЕЧЕНИЕ

7.1. Локализованный рак

7.1.1. Органосохраняющее лечение

Органосохраняющее лечение рака ВМП (раздел 7.1.1.4) позволяет избавить пациента от риска осложнений, связанных с РНУ, и при этом не ухудшить онкологические результаты и сохранить функцию почки [128]. При раке низкого риска оно является первичным подходом, при котором показатели выживаемости сопоставимы с РНУ [129]. Его необходимо предлагать во всех случаях низкого риска вне зависимости от состояния контралатеральной почки [29, 130–131]. При опухолях высокой степени злокачественности органосохраняющее лечение показано в отдельных случаях (при почечной недостаточности или единственной функционирующей почке).

7.1.1.1. Уретероскопия

Эндоскопическое лечение возможно при раке низкого риска в следующих ситуациях [132, 133]:

- при наличии лазерного генератора [134] и щипцов для биопсии [133, 135] (УД 3);
- при наличии гибкого (а не ригидного) уретероскопа;
- информированности пациента о необходимости более тщательного и строгого послеоперационного наблюдения;
- возможности полного удаления опухоли.

Тем не менее при эндоскопическом вмешательстве существует риск недооценки стадии и степени злокачественности.

7.1.1.2. Чрескожный доступ

Чрескожное лечение можно рассматривать при опухолях низкого риска в чашечно-лоханочной системе [21, 133, 136] (УД 3). Оно показано при раке низкого риска, расположенном в нижней чашке, к которой невозможно или трудно добраться при гибкой уретероскопии. Однако данный подход стали использовать реже в связи с улучшением материалов и модернизацией уретероскопов с отклонением дистального конца [21, 133, 136].

7.1.1.3. Открытое хирургическое лечение

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.

Полная резекция дистального отдела мочеточника с неоцистостомой показана при опухолях низкого риска дистального отдела мочеточника, если они не могут быть удалены полностью эндоскопически, и при опухолях высокого риска, когда органосохраняющее лечение необходимо для сохранения функции почки [21, 137, 138] (УД 3).

Сегментарная резекция подвздошного и поясничного отделов мочеточника связана с более высокой частотой рецидива, чем резекция тазового отдела мочеточника [21, 137, 138] (УД 3).

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

7.1.1.4. Рекомендации по органосохраняющему лечению переходно-клеточного рака верхних мочевых путей

Рекомендации	СР
Органосохраняющее лечение является первичным вариантом для пациентов с опухолями низкого риска и двумя функционирующими почками	С
Пациентам с единственной почкой и/или нарушением функции почек показано органосохраняющее лечение, если оно не нарушает онкологические результаты. Решение о тактике лечения принимается на индивидуальной основе, с активным участием пациента	С
При опухолях высокого риска органосохраняющее лечение показано при локализации в дистальном отделе мочеточника и по абсолютным показаниям (единственная почка и/или нарушение функции почек)	С
При эндоскопическом лечении необходимо использовать лазер	С

7.1.1.5. Адъювантная местная терапия

После консервативного лечения рака ВМП или лечения CIS можно антеградно ввести бациллу Кальметта – Герена (БЦЖ) или митомицин С в ВМП через нефростому с использованием трехходового катетера, установленного на 20 см (после полного удаления опухоли) [139] (УД 3). Кроме того, можно использовать ретроградное введение по мочеточниковому катетеру. Хотя возможно использовать рефлюкс препарата по стенту с двойным J-концом, это не рекомендуется, поскольку он часто не достигает почечной лоханки [140].

7.1.2. Радикальная нефруретерэктомия

РНУ с резекцией устья представляет собой стандарт лечения при раке высокой степени злокачественности вне зависимости от локализации опухоли [15] (УД 3). РНУ должна соответствовать принципам онкологии, которые включают антибластику посредством недопущения входа в мочевыводящие пути во время резекции опухоли [15].

Резекция дистального отдела мочеточника и его устья необходима в связи с риском развития рецидива в этой зоне. После удаления проксимального отдела мочеточника визуализация или эндоскопический доступ в мочеточник затруднительны [21, 137, 141].

Описано несколько техник для упрощения резекции дистального отдела мочеточника, включая отрыв, экстирпацию, трансуретральную резекцию интрамурального отдела мочеточника и инвагинацию [13, 21, 141]. За исключением экстирпации мочеточника, ни одна из этих методик не уступает резекции устья мочеточника со стенкой мочевого пузыря [75–77, 83] (УД 3).

7.1.2.1. Лапароскопическая радикальная нефруретерэктомия

В литературе описаны случаи диссеминации в забрюшинном пространстве и по ходу расположения троакаров при удалении опухолей больших размеров в условиях пневмоперитонеума [142, 143].

Необходимо соблюдать несколько правил, чтобы избежать диссеминации опухоли при лапароскопической операции:

- избегать нарушения целостности мочевыводящих путей;
- избегать прямого контакта инструментов с опухолью;
- лапароскопическая РНУ должна проходить в закрытой системе. Нельзя морцеллировать опухоль, а для извлечения препарата необходимо использовать контейнер;
- почку и мочеточник нужно удалять единым блоком с резецированной стенкой мочевого пузыря в области устья;
- инвазивные большие опухоли (Т3/Т4 и/или N+/M+) являются противопоказанием к лапароскопической РНУ, пока не будет доказано обратное.

Лапароскопическая РНУ безопасна в опытных руках при соблюдении строгих принципов онкологии. Наблюдается тенденция к получению сопоставимых результатов после лапароскопической и открытой РНУ [21, 143–147] (УД 3).

В единственном проспективном рандомизированном исследовании показано, что лапароскопическая РНУ не уступает открытой при неинвазивном переходно-клеточном раке ВМП. На-

против, при стадии pT3 и/или раке высокого риска открытая РНУ превосходит по онкологическим результатам лапароскопическую [148] (УД 2). За последние 30 лет онкологические результаты после РНУ значительно не изменились, несмотря на улучшение стадирования и хирургической техники [149] (УД 3). Кроме того, можно использовать робот-ассистированный доступ, но в литературе отсутствует достаточное количество публикаций [150].

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 пациента, чем количество удаленных ЛУ [134].

Лимфодиссекция не является необходимой при опухолях TaT1, так как риск поражения ЛУ составляет всего 2,2%, а в случае pT2-4 он достигает 16% [98]. В литературе описан рост вероятности поражения ЛУ для соответствующих стадий pT [100]. Однако, учитывая ретроспективный характер данных, возможно, что истинные показатели метастазирования в ЛУ занижены.

Несмотря на проведенные исследования по изучению шаблонов, в настоящее время нельзя стандартизировать ни показания к лимфодиссекции, ни ее границы [151, 152]. При лимфодиссекции можно использовать пути лимфооттока, как указано ниже: при опухолях мочеоточника и лоханки удаляются ЛУ медиальнее мочеоточника, при высоких опухолях мочеоточника и/или опухолях лоханки – забрюшинные ЛУ (например, справа – граница по полой вене или правой стенке аорты, слева – граница по аорте) [21, 98].

7.1.2.3. Адьювантная внутрипузырная химиотерапия

Частота внутрипузырного рецидива после РНУ составляет 22–47% [12, 153]. В двух проспективных рандомизированных исследованиях показано, что однократная внутрипузырная химиотерапия непосредственно после операции (митомидин С, пирарубидин) снижает риск внутрипузырного рецидива в течение года [154–156] (УД 1b).

7.1.2.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по радикальной нефруретерэктомии

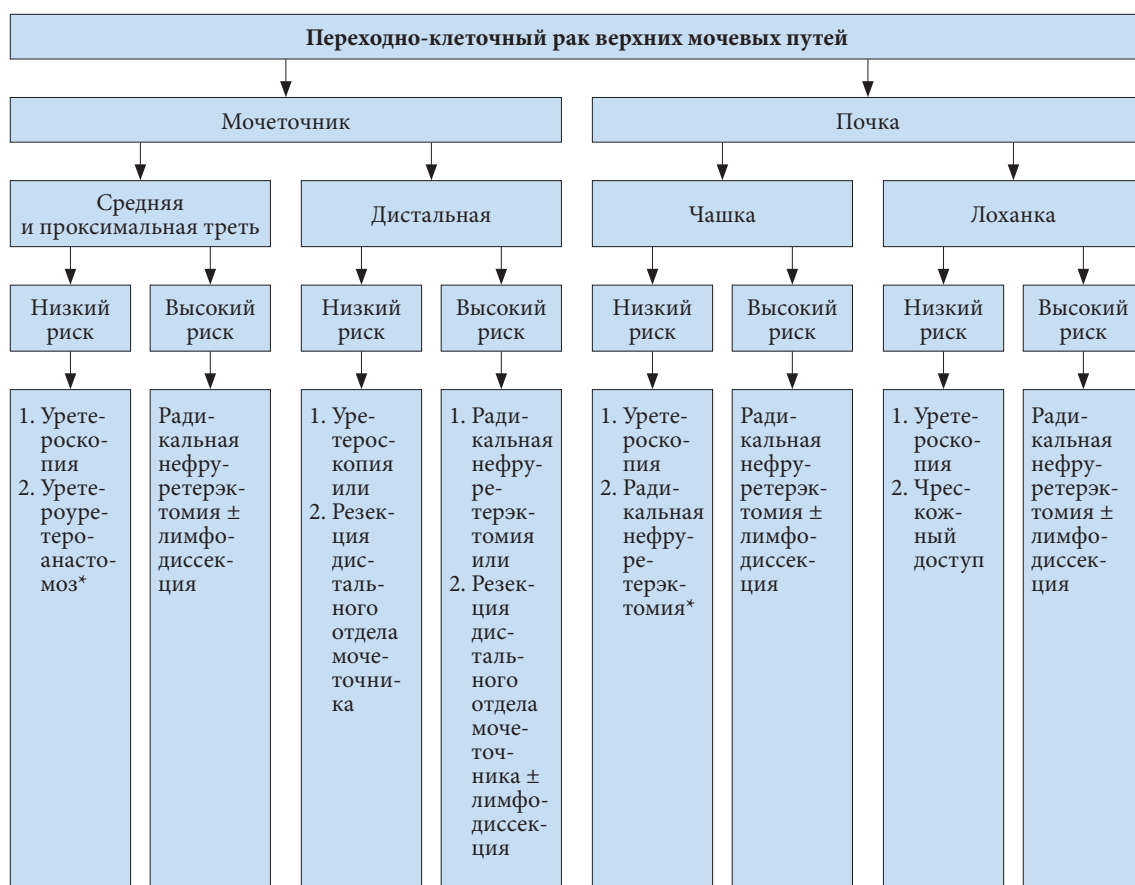
Резюме по данным литературы	СР
РНУ является стандартом лечения переходно-клеточного рака ВМП вне зависимости от его локализации	2
Открытый и лапароскопический доступы имеют сопоставимую эффективность при опухолях T1–T2/N0	2
Рекомендации	СР
Показания для РНУ	
Подозрение на инфильтрацию по данным инструментального обследования	В
Опухоль высокой степени злокачественности (цитологическое исследование мочи)	В
Мультифокальность (при двух функционирующих почках)	В
Неинвазивная, но большая (> 1 см) опухоль	В
Техника РНУ	
Резекция стенки мочевого пузыря в области устья	А
При инвазивном переходно-клеточном раке ВМП рекомендуется проводить лимфаденэктомию	С
Послеоперационная инстиляция мочевого пузыря (химиотерапия) позволяет снизить риск внутрипузырного рецидива	В

На рис. 2.4 и 2.5 представлен алгоритм лечения.



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

Рис. 2.4. Предлагаемый алгоритм лечения локализованного переходно-клеточного рака верхних мочевых путей



1. Первый вариант лечения

2. Второй вариант лечения

* В случае невозможности эндоскопического лечения.

Рис. 2.5. Хирургическое лечение в зависимости от локализации и факторов риска

7.2. Распространенный процесс

7.2.1. Радикальная нефруретерэктомия

РНУ не дает преимуществ при метастатическом переходно-клеточном раке ВМП, хотя ее можно проводить с паллиативной целью [15, 100] (УД 3).

7.2.2. Системная химиотерапия

Экстраполируя данные по РМП и результаты небольших, одноцентровых исследований по раку ВМП, комбинированная химиотерапия на основе препаратов платины представляется эффективной. Однако в настоящее время недостаточно данных, чтобы дать специфические рекомендации.

Описаны различные варианты химиотерапии на основе препаратов платины [157], но не всем пациентам можно ее проводить из-за сопутствующих заболеваний и нарушения почечной функции после радикального лечения. Токсичность, связанная с химиотерапией, особенно нефротоксичность на фоне препаратов платины, может оказывать значительное влияние на выживаемость пациентов с почечной недостаточностью после операции [158, 159].

В единственном опубликованном на сегодняшний день исследовании по неoadъювантной химиотерапии при переходно-клеточном раке ВМП не показано нежелательных явлений [160], хотя необходимо подтвердить данные о выживаемости и провести исследования с более длительным наблюдением. Адъювантная химиотерапия позволяет снизить риск рецидива до 50% [161, 162].

В недавно проведенном анализе исследований, в которых оценивали роль периоперационной химиотерапии при переходно-клеточном раке ВМП, показано, что адъювантная химиотерапия на основе цисплатина дает преимущество в общей и безрецидивной выживаемости [163] (УД 3). Однако в настоящее время недостаточно данных, чтобы дать рекомендации, поскольку не получены результаты продолжающихся проспективных исследований [164].

7.2.3. Лучевая терапия

Роль адъювантной лучевой терапии плохо изучена как в режиме монотерапии, так и в комбинации с химиотерапией [21, 165] (УД 3). У отдельных пациентов она позволяет улучшить местный контроль над заболеванием и снизить риск внутрипузырного рецидива, но необходимо получить больше данных, чтобы можно было дать рекомендации.

7.2.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по распространенному процессу

Резюме по данным литературы	УД	
Периоперационная системная химиотерапия на основе препаратов платины дает преимущество в выживаемости	3	
Рекомендации	УД	СР
В случае рассмотрения вопроса о химиотерапии рекомендуется проводить ее в неoadъювантном режиме, поскольку после РНУ почечная функция снижается	3	С

8. НАБЛЮДЕНИЕ

Риск рецидива рака ВМП и смерти изменяется по мере наблюдения после операции и, вероятно, становится ниже со временем [166, 167]. Для выявления метакхронного рака мочевого пузыря требуется самое строгое наблюдение (раздел 8.1). После РНУ редко развивается местный рецидив, а риск отдаленных метастазов напрямую связан с факторами риска, перечисленными выше.

Режим наблюдения включает цистоскопию и цитологическое исследование мочи по крайней мере в течение пяти лет [11–13]. Развитие рецидива в мочевом пузыре не следует рассматривать как появление отдаленных метастазов [12]. В случае выполнения органосохраняющего лечения требуется тщательный мониторинг состояния ипсилатеральных ВМП ввиду высокого риска развития рецидива [130, 135, 168]. Несмотря на постоянное совершенствование эндоурологической техники, наблюдение за пациентами, пролеченными консервативно, остается сложной задачей и требует повторного выполнения малоинвазивных манипуляций. Как и при раке мочевого пузыря, после органосохраняющего лечения можно проводить повторный second-look осмотр, но это не является рутинной практикой [169].

8.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по наблюдению переходно-клеточного рака верхних мочевых путей после первичного лечения

Резюме по данным литературы	УД
После органосохраняющего лечения наблюдение более частое и строгое, чем после РНУ	3
Рекомендации	СР
После РНУ, > 5 лет	

<i>Неинвазивная опухоль</i>	
• Цистоскопия/цитологическое исследование мочи через три месяца, далее ежегодно	С
• КТ-урография ежегодно	С
<i>Инвазивная опухоль</i>	
• Цистоскопия/цитологическое исследование мочи через три месяца, далее ежегодно	С
• КТ-урография каждые шесть месяцев в течение двух лет, далее ежегодно	С
<i>После органосохраняющего лечения, > 5 лет</i>	
• Цитологическое исследование мочи и КТ-урография через три и шесть месяцев, далее ежегодно	С
• Цистоскопия, уретероскопия и цитология in situ через три и шесть месяцев, затем каждые шесть месяцев в течение двух лет, далее ежегодно	С

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.

Рекомендации по инвазивному и метастатическому раку мочевого пузыря

J.A. Witjes (председатель), E. Compérat, N.C. Cowan, M. De Santis,
G. Gakis, T. Lebrét, M.J. Ribal, A. Sherif, A.G. van der Heijden

Перевод: К.А. Ширанов
Научное редактирование: Б.Я. Алексеев

СОДЕРЖАНИЕ

1.	ВВЕДЕНИЕ	5
1.1.	Введение	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
1.4.2.1.	Изменения в резюме по данным литературы	5
2.	МЕТОДЫ	6
2.1.	Поиск данных	6
2.2.	Рецензирование	6
3.	Эпидемиология, этиология и патогенез	6
3.1.	Эпидемиология	6
3.2.	Этиология	6
3.2.1.	Курение табака	6
3.2.2.	Профессиональная вредность (контакт с химическими веществами)	7
3.2.3.	Лучевая терапия	7
3.2.4.	Пищевые факторы	7
3.2.5.	Шистосомоз мочевого пузыря и хроническая инфекция мочевыводящих путей	7
3.2.6.	Пол	7
3.2.7.	Генетические факторы	8
3.2.8.	Резюме по данным литературы и рекомендации по эпидемиологии и факторам риска	8
3.3.	Морфологическое исследование	8
3.3.1.	Обращение с материалом после трансуретральной резекции и радикальной цистэктомии	8
3.3.2.	Морфология рака мочевого пузыря с инвазией в мышечный слой	9
3.3.3.	Рекомендации по исследованию препарата	9
4.	Стадирование и классификация	10
4.1.	Морфологическое стадирование	10
4.2.	TNM-классификация	10
5.	ДИАГНОСТИКА И СТАДИРОВАНИЕ	10
5.1.	Первичная диагностика	10
5.1.1.	Симптомы	10
5.1.2.	Физикальное обследование	10
5.1.3.	Методы визуализации	11
5.1.4.	Цитологическое исследование мочи и маркеры в моче	11
5.1.5.	Цистоскопия	11
5.1.6.	Трансуретральная резекция инвазивного рака мочевого пузыря	11
5.1.7.	Повторная резекция	12
5.1.8.	Сопутствующий рак предстательной железы	12
5.1.9.	Резюме по данным литературы и рекомендации по первичной оценке больных с подозрением на инвазивный РМП	12
5.2.	Визуализация с целью стадирования инвазивного рака мочевого пузыря	12
5.2.1.	Определение местного распространения инвазивного рака мочевого пузыря	13
5.2.1.1.	Стадирование инвазивного рака мочевого пузыря с помощью магнитно-резонансной томографии	13
5.2.1.2.	Стадирование первичной опухоли инвазивного рака мочевого пузыря с помощью компьютерной томографии	13
5.2.2.	Визуализация вовлечения лимфатических узлов	13

5.2.3.	Переходно-клеточный рак верхних мочевых путей	13
5.2.4.	Отдаленные метастазы (за исключением лимфатических узлов)	14
5.2.5.	Перспективные направления	14
5.2.6.	Резюме по данным литературы и рекомендации по стадированию ИРМП	14
6.	ПРОГНОЗ	14
6.1.	Введение	14
6.2.	Инвазивный рак мочевого пузыря и сопутствующие заболевания	14
6.2.1.	Оценка сопутствующих заболеваний	15
6.2.2.	Шкалы оценки сопутствующих заболеваний	15
6.2.3.	Резюме по данным литературы и рекомендации по шкалам сопутствующих заболеваний	16
6.2.4.	Прогностические маркеры	16
6.2.4.1.	Локализация опухоли	16
6.2.4.2.	Молекулярные маркеры	17
7.	ЛЕЧЕНИЕ ИНВАЗИВНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ	17
7.1.	Рецидив после лечения неинвазивного рака мочевого пузыря	17
7.1.1.	Неинвазивный рак мочевого пузыря высокого риска	17
7.1.2.	Рекомендации по лечению рецидива неинвазивного рака мочевого пузыря	18
7.2.	Неoadъювантная химиотерапия	18
7.2.1.	Введение	18
7.2.2.	Роль методов визуализации и биомаркеров для отбора кандидатов	19
7.2.3.	Резюме по доступным данным	19
7.2.4.	Резюме по данным литературы и рекомендации по неoadъювантной химиотерапии	20
7.3.	Пред- и послеоперационная лучевая терапия при инвазивном раке мочевого пузыря	20
7.3.1.	Послеоперационная лучевая терапия	20
7.3.2.	Предоперационная лучевая терапия	20
7.3.2.1.	Ретроспективные исследования	20
7.3.2.2.	Рандомизированные исследования	21
7.3.3.	Резюме по данным литературы и рекомендации по пред- и послеоперационной лучевой терапии	21
7.4.	Радикальные операции и методы деривации мочи	21
7.4.1.	Удаление мочевого пузыря с опухолью	21
7.4.1.1.	Введение	21
7.4.2.	Сроки и задержка в выполнении цистэктомии	22
7.4.2.1.	Показания	22
7.4.3.	Радикальная цистэктомия: техника выполнения и объем операции	22
7.4.3.1.	Техники сохранения тазовых органов у мужчин: онкологические и функциональные результаты	23
7.4.3.1.1.	Резюме по данным литературы и рекомендации по технике сохранения сексуальной функции у мужчин	24
7.4.3.2.	Техника сохранения тазовых органов у женщин: онкологические и функциональные результаты	24
7.4.3.2.1.	Резюме по данным литературы и рекомендации по технике сохранения сексуальной функции у женщин	25
7.4.3.3.	Лапароскопическая и робот-ассистированная лапароскопическая цистэктомия	25
7.4.3.3.1.	Резюме по данным литературы и рекомендации по лапароскопической/робот-ассистированной радикальной цистэктомии	27
7.4.4.	Методы деривации мочи после радикальной цистэктомии	27
7.4.4.1.	Подготовка к операции	28
7.4.4.2.	Отбор пациентов для ортотопической деривации мочи	29
7.4.4.2.1.	Уретерокутанеостомия	29
7.4.4.2.2.	Подвздошно-кишечный резервуар	29
7.4.4.2.3.	Отведение мочи посредством формирования сухой уростомы	30
7.4.4.2.4.	Мочеточнико-толстокишечная деривация	30
7.4.4.2.5.	Создание ортотопического мочевого пузыря	30
7.4.5.	Осложнения и смертность	31

7.4.6.	Выживаемость	33
7.4.7.	Резюме по данным литературы и рекомендации по радикальной цистэктомии и отведению мочи	34
7.5.	Неоперабельные опухоли	35
7.5.1.	Паллиативная цистэктомия при инвазивном раке мочевого пузыря	35
7.5.1.1.	Резюме по данным литературы и рекомендации	35
7.5.2.	Поддерживающая терапия	36
7.5.2.1.	Обструкция ВМП	36
7.5.2.2.	Кровотечение и боль	36
7.6.	Стратегии сохранения мочевого пузыря при локализованной опухоли	36
7.6.1.	Трансуретральная резекция опухоли мочевого пузыря	36
7.6.1.1.	Рекомендации по ТУР опухоли мочевого пузыря	36
7.6.2.	Дистанционная лучевая терапия	37
7.6.2.1.	Резюме по данным литературы и рекомендации по дистанционной лучевой терапии	37
7.6.3.	Химиотерапия	37
7.6.4.	Мультимодальная стратегия сохранения мочевого пузыря	38
7.6.3.1.	Резюме по данным литературы и рекомендации по химиотерапии инвазивного рака мочевого пузыря	38
7.6.4.1.	Резюме по данным литературы и рекомендации по мультимодальному лечению ИРМП	39
7.7.	Адъювантная химиотерапия	39
7.7.1.	Резюме по данным литературы и рекомендации по адъювантной химиотерапии	40
7.8.	Метастатическая болезнь	40
7.8.1.	Введение	40
7.8.1.1.	Прогностические факторы и выбор терапии	40
7.8.1.2.	Сопутствующие заболевания у пациентов с метастатической болезнью	41
7.8.1.3.	Пациенты, не подходящие для ХТ цисплатином	41
7.8.2.	Монохимиотерапия	41
7.8.3.	Стандартная химиотерапия 1-й линии у больных без противопоказаний	41
7.8.4.	Химиотерапия с включением карбоплатина у больных без противопоказаний	42
7.8.5.	Комбинации химиотерапии без препаратов платины	42
7.8.6.	Химиотерапия у больных с противопоказаниями к цисплатину	42
7.8.7.	Вторая линия химиотерапии	42
7.8.8.	Заболевание с небольшим распространением и оперативное лечение после химиотерапии	43
7.8.9.	Лечение костных метастазов	43
7.8.10.	Роль иммунотерапии	43
7.8.11.	Резюме по данным литературы и рекомендации по метастатической болезни	44
7.8.12.	Биомаркеры	45
7.8.12.1.	Рекомендации по использованию биомаркеров	45
7.9.	Качество жизни	46
7.9.1.	Введение	46
7.9.2.	Выбор метода отведения мочи	46
7.9.3.	Неоперабельный или метастатический рак мочевого пузыря	46
7.9.4.	Резюме по данным литературы и рекомендации по КЖСЗ	47
8.	НАБЛЮДЕНИЕ	47
8.1.	Введение	47
8.2.	Локализация рецидива	47
8.2.1.	Местный рецидив	47
8.2.2.	Отдаленные метастазы	48
8.2.3.	Резюме по данным литературы и рекомендации по специфической локализации рецидива	49
9.	ЛИТЕРАТУРА	50
10.	КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ	50

1. ВВЕДЕНИЕ

1.1. Введение

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 (ИРМП) и РМП 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], поверхностному 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, морфолога, рентгенолога и онколога. 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. Это сокращенные версии, которые требуют обращения к полному тексту рекомендаций. Опубликован ряд научных статей (самая последняя датируется 2016 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 раку мочевого пузыря были опубликованы в 2000 г. В них освещаются 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 2016 г.

1.4.2. Резюме по изменениям

В клинических рекомендациях 2017 г. по ИРМП посредством структурированного литературного поиска в различных разделах пересмотрены литературные источники.

Основные изменения в рекомендациях 2017 г.:

- Раздел 3.2.6. Пол – в раздел включены дополнительные данные.
- Раздел 5.1.4. Цитологическое исследование мочи и маркеры в моче – в раздел включены дополнительные данные.
- Раздел 6.2.4. Прогностические маркеры – включен новый раздел.
- Раздел 7.4.4.1. Подготовка к операции – включен новый раздел по купированию болевого синдрома, а также данные по скорости клубочковой фильтрации.
- Раздел 7.4.4.2.1. Уретерокутанеостомия – в раздел включены дополнительные данные.
- Таблица 7.6. Лечение осложнений ортотопического мочевого пузыря – включена дополнительная информация.
- Раздел 7.8.10. Роль иммунотерапии – новый раздел.

1.4.2.1. Изменения в резюме по данным литературы

7.8.11. Резюме по данным литературы и рекомендации по метастатической болезни

Рекомендация	СР
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

2. МЕТОДЫ

2.1. Поиск данных

В клинических рекомендациях 2017 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 Кокрана за период с 1 июля 2015 г. до 5 апреля 2016 г. Всего было найдено 2298 публикаций, которые оценивали по клинической значимости. Подробная поисковая стратегия опубликована по адресу: <http://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic?type=appendices-publications>.

Использованная в тексте литература оценивалась по уровню доказательности (УД), а рекомендации градируют по степени (СР), согласно системе, модифицированной из классификации Оксфордского центра медицинских исследований, основанной на доказательствах [5]. Дополнительную информацию по методологии можно найти в общем разделе Методологии настоящего печатного издания или в онлайн-версии на сайте EAU: <http://www.uroweb.org/guideline/>.

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

2.2. Рецензирование

Для публикации 2017 г. не проводилось дополнительного рецензирования.

2.3. Будущие цели

В обновление рекомендаций 2018 г. будут включены следующие темы:
Диагностика – гематурия.

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 [6]. Встречаемость РМП с поправкой на возраст (на 100 000 человек/год) составляет 9,0 для мужчин и 2,2 у женщин [6]. В Европейском союзе соответствующие показатели составляют 19,1 и 4,0 [6, 7]. 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) [6, 7].

Показатели смертности от РМП по всему миру (на 100 000 человек/год) в 2012 г. составили 3,2 для мужчин и 0,9 для женщин [6, 7]. 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 [8, 9].

В ряде реестров отмечается снижение встречаемости и смертности от РМП, что возможно, отражает уменьшение влияния этиологических факторов [9, 10].

В 75% случаях впервые выявленный РМП ограничен слизистой (стадия T_a, карцинома *in situ*) или подслизистой оболочкой (стадия T₁). У больных молодого возраста (<40 лет) этот показатель еще выше [11]. Высокие показатели распространенности связаны с длительным наблюдением многих пациентов и низким риском канцерспецифической смертности по сравнению с опухолями T₂–T₄ [7, 8, 12].

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 20–30% – у женщин [13]. В исследованиях, в которых исключались случайность, смещение и искажение, была установлена причинная связь между табакокурением, в том числе пассивным, и раком [14].

Заболеваемость РМП напрямую зависит от длительности курения и числа выкуриваемых сигарет в сутки [15]. 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 [16]. Кроме того, недавно было показано, что повышенный риск у па-

циентов, продолжающих курить, по сравнению с теми, кто никогда не курил, может быть связан с изменением состава сигарет [13]. 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 [15]. Пропаганда отказа от курения приведет к снижению заболеваемости РМП как у мужчин, так и у женщин.

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 [17]. 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 [18, 19]. В популяционных исследованиях установлено, что частота РМП, связанного с профессиональной вредностью, у мужчин составляет 7,1%, при этом у женщин такой связи не установлено [8, 20].

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 [21]. В недавнем популяционном когортном исследовании показано, что стандартизированный 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 [22].

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 [23]. 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 [23].

3.2.4. Пищевые факторы

Некоторые пищевые факторы предположительно связаны с развитием РМП, однако связь эта остается недоказанной. Европейское проспективное исследование рака и питания (ЕРІС) – 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 ИМП, в особенности агрессивных форм [24].

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 [25]. 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 [26, 27].

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 [28].

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) [29]. Эти результаты были представлены в описательном анализе, включавшем 27 773 пациентов в Австрии. Авторы обнаружили, что при стадии

pT1 канцерспецифическая 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) [30]. Эти результаты ставятся 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 гг. После радикального лечения у мужчин и женщин не было различий в общей выживаемости, смертности и других показателях [31].

В популяционном исследовании базы данных MarketScan показано, что у женщин постановка диагноза, вероятно, занимает больше времени, так как проводится дифференциальная диагностика с заболеваниями, более распространенными, чем РМП [32].

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 [33–35].

3.2.7. Генетические факторы

Накапливаются данные о факторах генетической предрасположенности и влияния семейного анамнеза на распространенность РМП. Взаимосвязь между отягощенным семейным анамнезом изучалась в Испанском исследовании по РМП (Spanish Bladder Cancer Study), и было показано, что наличие РМП у родственников в первом поколении коррелирует с увеличением риска РМП; корреляция была сильнее у более молодых пациентов. Возможным фактором, ставящим под сомнение эту зависимость, считается одинаковое воздействие факторов окружающей среды [36]. В недавно проведенных исследованиях выявлена генетическая чувствительность с независимыми локусами, которые связаны с риском развития РМП [37].

Исследования геномной ассоциации (GWAS) по РМП позволили выявить несколько аллелей, связанных с РМП [38, 39].

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

Выводы	УД
РМП занимает 11-е место в мире по числу диагностированных случаев	2а
Описан ряд факторов риска, связанных с риском развития РМП	3
Активное и пассивное курение табака продолжает иметь важное значение как фактор риска, хотя частота случаев заболеваемости, связанной с профессиональной вредностью, снижается	2а
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	В
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	А

3.3. МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

3.3.1. Обращение с материалом после трансуретральной резекции и радикальной цистэктомии

При трансуретральной резекции (ТУР) необходимо по возможности проводить исследование замороженных срезов опухоли и внешне неизменной 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 уретре 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) [40].

При обращении с материалом следует руководствоваться общими правилами, опубликованными совместной группой морфологов и урологов [41, 42]. Необходимо быть очень внимательным, поскольку иногда трудно подтвердить наличие неопластических очагов при общем осмотре материала, полученного при выполнении цистэктомии, после проведения 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 [43]. 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 [44, 45]. При метастатическом прорастании в околопузырную клетчатку без достоверных участков ЛУ (капсула и подкапсульный синус) необходимо классифицировать процесс как N+.

В метаанализе показано, что плотность ЛУ является независимым прогностическим фактором клинических результатов (ОР по общей выживаемости: 1,45; 95%, ДИ: 1,11–1,90) [46].

Морфолог должен окрашивать положительный край в жировой клетчатке таза (края мягких тканей) для исследования. Положительный край снижает канцерспецифическую выживаемость при уротелиальном раке pN0M0 [47].

В отдельных случаях исследование замороженных срезов помогает определить тактику лечения. В недавно проведенном исследовании подтверждена достоверность замороженных срезов запирающих ЛУ, но для подтверждения этих результатов необходимо провести схожие исследования [48].

3.3.2. Морфология рака мочевого пузыря с инвазией в мышечный слой

Во всех случаях ИРМП определяется уротелиальный рак высокой степени злокачественности. В связи с этим дальнейшая дифференциация ИРМП не несет никакой прогностической информации [49]. Тем не менее некоторые морфологические подтипы могут определять прогноз заболевания и влиять на выбор тактики лечения [50, 51]. Недавно опубликовано обновление классификации ВОЗ [52], но в настоящих рекомендациях представлены данные классификации 2004 г. [53]. В настоящее время описывают следующие подтипы РМП:

- переходно-клеточный рак (>90% всех РМП);
- переходно-клеточный рак с плоскоклеточной и/или железистой дифференцировкой [54, 55];
- микропапиллярный и микрокистозный рак; гнездный вариант [56] (включая крупно-гнездный вариант);
- лимфоэпителиома;
- плазмацитоидный, гигантоклеточный, перстневидно-клеточный, диффузный, недифференцированный;
- переходно-клеточный рак с трофобластической дифференцировкой;
- мелкоклеточный рак [57];
- саркоматоидный переходно-клеточный рак.

3.3.3. Рекомендации по исследованию препарата

Рекомендация	СР
Описать глубину инвазии (категории pT2a и pT2b, pT3a, pT3b или pT4)	А
Описать состояние края с особым вниманием к радиальным краям, предстательной железе, мочеточникам, уретре и брюшинному жиру, матке и верхушке влагалища	
Описать общее количество ЛУ и ЛУ с метастазами	
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) [58]. Инвазия кровеносных и лимфатических сосудов и поражение ЛУ имеют независимую прогностическую значимость [59]. Считается, что категория pT тесно связана с количеством ЛУ, которое оценивает морфолог [58]. В настоящее время изучаются новые прогностические маркеры (см. раздел 6.2.4 Прогностические маркеры).

4.2. TNM-классификация

Для того чтобы дифференцировать степень распространения опухоли, наиболее часто используют TNM-классификацию [50–52, 58, 60] (табл. 4.1).

Таблица 4.1. TNM-классификация РМП [58]

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)
T	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 (ЛУ)	
Nx	регионарные лимфатические узлы 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 одном общем подвздошном ЛУ или более
M – отдаленные метастазы	
M0	нет отдаленных метастазов
M1a	метастазы в нерегинарных ЛУ
M1b	отдаленные метастазы в других локализациях

5. ДИАГНОСТИКА И СТАДИРОВАНИЕ

5.1. Первичная диагностика

5.1.1. Симптомы

Наиболее часто встречающимся симптомом является безболезненная гематурия. Кроме того, некоторые пациенты предъявляют жалобы на urgency, 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 исследование. Пальпируемые опухолевые массы в малом тазе обычно обнаруживают у больных с местно-распространенными опухолями. Кроме того, бимануальную пальпацию под анестезией следует выполнять до и после TUR, для того чтобы определить, присутствует ли пальпируемое образование и фиксирована ли опухоль к стенке малого таза [61, 62]. 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 [63].

5.1.3. Методы визуализации

Пациентам, которым 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 внутривезикулярные инстилляци. Однако в опытных руках чувствительность метода может превысить 90% [64, 65] (УД 2b). Отрицательный результат цитологического исследования не исключает наличие опухоли. К настоящему времени отсутствуют специфические маркеры в моче для диагностики ИРМП [66].

В 2016 г. Парижская рабочая группа опубликовала стандартизованную систему описания результатов цитологического исследования мочи [67]:

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

5.1.5. Цистоскопия

Диагностика РМП в первую очередь зависит от цистоскопического осмотра мочевого пузыря и гистологического исследования резецированной ткани. В основном цистоскопия первоначально выполняется в клинике с использованием гибкого эндоскопа. В случае если опухоль мочевого пузыря была четко видна при ранее выполненных методах визуализации, таких как 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. 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*, но в опытных руках частота ложноположительных результатов может быть сопоставимой с показателями для стандартной цистоскопии [68].

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. Необходимо направлять морфологу в отдельном контейнере по крайней мере глубокую часть удаляемой зоны для предоставления ему возможности поставить правильный диагноз.

В случаях, когда рассматривается ЛТ и необходимо исключить карциному *in situ*, следует использовать фотодинамическую диагностику [69].

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 [70, 71] (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 [72–74].

5.1.7. Повторная резекция

При неинвазивном РМП высокой степени злокачественности остаточная опухоль определяется у 33–53% больных [75–81]. Для того чтобы снизить риск недооценки стадии опухоли [76, 77] 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 проводят у мужчин 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 [82, 83]. Влияние РПЖ на выживаемость не определено, но он практически не влияет на тактику лечения.

5.1.9. Резюме по данным литературы и рекомендации по первичной оценке больных с подозрением на инвазивный РМП

(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
Рекомендация	СР
При цистоскопии необходимо описывать все макроскопические характеристики опухоли (локализация, размер, число и вид) и изменения слизистой оболочки. Рекомендуется применение схемы мочевого пузыря	С
Биопсия простатического отдела уретры выполняется при обнаружении опухоли шейки мочевого пузыря, при подозрении на наличие или выявлении карциномы <i>in situ</i> мочевого пузыря, положительного результата цитологического исследования при отсутствии опухоли в мочевом пузыре или при наличии видимой патологии простатического отдела уретры	С
Если биопсия не проводится при первичной операции, ее необходимо выполнить при повторной резекции	
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	С
В гистологическом заключении следует указать степень дифференцировки, глубину инвазии опухоли и наличие/отсутствие в препарате собственной пластинки слизистой оболочки и мышечной ткани	С

5.2. Визуализация с целью стадирования инвазивного рака мочевого пузыря

Выбор лечения и прогноз ИРМП определяются стадией заболевания и степенью дифференцировки опухоли [84, 85]. 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 мочевые пути (ВМП) 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) [86]. 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, МРТ обеспечивала более точные результаты по оценке местного распространения опухоли. Точность МРТ в стадировании первичной опухоли варьирует от 73 до 96% (в среднем 85%). Данные показатели были на 10–33% (в среднем на 19%) выше, чем таковые при КТ [87]. Динамическая МРТ с контрастным усилением позволяет дифференцировать опухоль от окружающих тканей, поскольку контрастирование опухоли наступает раньше, чем контрастирование нормальной стенки мочевого пузыря, в связи с развитием в опухоли патологических сосудов [88–90].

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 йодированные контрастные препараты [91] (УД 4).

5.2.1.2. Стадирование первичной опухоли 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 1 задержку дыхания и более низкую чувствительность к анатомическим особенностям пациента. КТ нельзя использовать для дифференцировки опухолей стадий Tа–T3а, 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% [92] и увеличивается по мере распространения заболевания [93].

5.2.2. Визуализация вовлечения лимфатических узлов

Оценка вовлечения регионарных ЛУ, основанная только на определении их размера, ограничивается 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 [94–99]. По данным КТ или МРТ, увеличенными считаются ЛУ малого таза размером >8 мм и ЛУ брюшной полости диаметром >10 мм по короткой оси [100, 101]. В настоящее время не получено доказательств целесообразности использования позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для определения степени поражения ЛУ у больных РМП, хотя в небольших проспективных исследованиях данного метода получены различные результаты [102 – 105].

5.2.3. Переходно-клеточный рак верхних мочевых путей

КТ-урография с контрастным усилением – это метод визуализации с наибольшей диагностической точностью в оценке переходно-клеточного рака ВМП, который заменил традиционную экскреторную урографию и УЗИ в качестве исследования первой линии у пациентов группы высокого риска [100]. Чувствительность КТ-урографии составляет от 0,67 до 1,0, а специфичность – 0,93 – 0,99 в зависимости от используемого метода [107 – 114]. В связи с этим для получения оптимальных результатов следует уделять внимание технике исследования.

При выявлении рака ВМП на КТ-урографии рекомендуется проводить биопсию для патоморфологического подтверждения диагноза и исключения ложноположительных результатов, а также для получения информации о степени злокачественности опухоли. Эти данные позволяют определить тактику лечения [108, 109, 115 – 117]. Биопсию обычно выполняют во время уретероскопии.

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 [118] и печень [119] 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 [120, 121]. МРТ – более чувствительный метод выявления метастазов в кости, чем остеосцинтиграфия [122, 123] (УД 2b).

5.2.5. Перспективные направления

В литературе накапливаются данные о возможном клиническом исследовании ПЭТ/КТ с фтордезоксиглюкозой для стадирования метастатического РМП [124, 125], 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 T2-усиления и МРТ с динамическим контрастированием для оценки ответа на индукционную ХТ при ИРМП [126]. 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 ИРМП

Выводы	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 при ИРМП, чтобы можно было дать четкие рекомендации	

Рекомендация	СР
Для больных с подтвержденным диагнозом ИРМП оптимальным методом стадирования следует считать КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза, включая экскреторную фазу КТ-урографии, которая необходима для полноценного обследования верхних мочевыводящих путей	В
КТ-урография с экскреторной фазой является предпочтительным методом исследования по сравнению с МРТ, поскольку экскреторная фаза связана с более высокой диагностической ценностью, меньшей стоимостью и большей приемлемостью для больного	С
МР-урография используется при наличии противопоказаний к КТ-урографии из-за введения контраста или дозы облучения	С
Для патоморфологического подтверждения предоперационного диагноза рака верхних мочевыводящих путей рекомендуется уретероскопия с биопсией	С
Для пациентов, которым планируется радикальное лечение, с целью наилучшего стадирования местного распространения опухоли или выявления отдаленных метастазов рекомендуется выполнение КТ или МРТ	В
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	С

6. ПРОГНОЗ

6.1. Введение

Лечение и прогноз ИРМП зависят от местного распространения опухоли и поражения ЛУ [85]. В морфологическом заключении представлена информация по гистологическому типу, лимфосудистой инвазии, наличию карциномы *in situ*, положительному хирургическому краю и прорастанию капсулы лимфоузлов. В клинической практике для стадирования используют КТ и МРТ.

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 [127–129].

Пожилым возрастом считается фактором риска, хотя хронологический возраст менее важен, чем биологический. Другие факторы риска осложнений включают операции на органах брюшной полости и ЛТ в анамнезе и прорастание за пределы мочевого пузыря [130]. Женский пол, повышенный индекс массы тела и низкий уровень альбумина до операции связаны с более высокой частотой образования грыжи [131].

Кроме того, низкий уровень альбумина связан с нарушением заживления раны, желудочно-кишечными осложнениями и снижением выживаемости без рецидива и общей выживаемости после радикальной цистэктомии [132, 133]. По этой причине его можно использовать в качестве прогностического биомаркера у пациентов, которым планируется радикальная цистэктомия.

6.2.1. Оценка сопутствующих заболеваний

Rochon с соавт. показали, что оценка сопутствующих заболеваний – это более сильный показатель ожидаемой продолжительности жизни при ИРМП, чем возраст пациента [134]. Обследование помогает определить заболевания, которые могут препятствовать или повлиять на тип лечения, развитие и прогноз ИРМП [135].

Важность оценки общего состояния здоровья перед назначением и проведением операции подчеркивалась Zietman et al., которые выявили корреляцию между сопутствующими заболеваниями, неблагоприятными морфологическими характеристиками и показателями выживаемости после радикальной цистэктомии [136]. 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 канцерспецифическую 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 канцерспецифической выживаемости [137]. Стратификация пожилых пациентов в зависимости от их профиля риска/пользы с помощью многопрофильного подхода позволяет отобрать больных, которым радикальная операция принесет наибольшую пользу, и оптимизировать результаты лечения [138]. К сожалению, в большинстве исследований по радикальной цистэктомии в обследование пациентов не включали шкалы сопутствующих заболеваний.

6.2.2. Шкалы оценки сопутствующих заболеваний

Разработаны различные шкалы сопутствующих заболеваний [133]; валидировано шесть из них [140–145] (УД 3). Показатель индекса Чарльсона может варьировать от 0 до 30 баллов, в соответствии с важностью сопутствующих заболеваний, разделенных на четыре уровня, и он рассчитывается врачом по истории болезни. Шкала широко изучалась у пациентов с РМП, и ее показатель оказался независимым прогностическим фактором периоперативной смертности [146, 147], общей смертности [148] и канцерспецифической смертности [149–152]. Только скорректированная по возрасту версия индекса Чарльсона (табл. 6.1) коррелирует и с канцерспецифической смертностью, и со смертностью по другим причинам [153]. В онкологии для оценки ожидаемой продолжительности жизни чаще всего используют индекс Чарльсона, скорректированный по возрасту (табл. 6.1), который легко рассчитать [154].

Таблица 6.1. Расчет индекса сопутствующих заболеваний Чарльсона (начало)

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

Таблица 6.1. Расчет индекса сопутствующих заболеваний Чарльсона (окончание)

Число баллов	Факторы
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

Оценка здоровья онкологических больных должна сопровождаться определением уровня их активности. Extermann с соавт. показали отсутствие корреляции между осложнениями и уровнем активности [155]. Шкала общего состояния Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) и индекс Карновского валидированы для измерения активности пациента [156] (УД 3). Общее состояние коррелирует с общей выживаемостью после радикальной цистэктомии [151] и паллиативной ХТ [157–159].

1. Расчет индекса Чарльсона, или индекс = i :
 - б. добавить показатель сопутствующих заболеваний к показателю возраста;
 - с. 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):
 - а. рассчитать $Y = 10^{(i \times 0,9)}$;
 - б. рассчитать $Z = 0,983Y$, где Z – 10-летняя выживаемость.

В соответствии с согласительной конференцией Национального института здоровья цель стандартизированной гериатрической оценки (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-психо-социальным индексом. СГО можно проводить по нескольким протоколам, которые отличаются по полноте диагностического поиска. Наиболее полный протокол – это шкала специализированного гериатрического осмотра (СГС) [160]. Она подходит для оказания помощи онкологическим больным [161]. При раке мочевого пузыря СГС используют для адаптации ХТ гемцитабином у пожилых пациентов с распространенным РМП, ранее не получавших лечение [162].

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

Выводы	УД
Хронологический возраст имеет ограниченное значение	3
В клинической практике полезно использовать шкалы сопутствующих заболеваний, особенно разработанные для оценки пациентов с РМП	3

Рекомендация	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	В
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)	В

6.2.4. Прогностические маркеры

6.2.4.1. Локализация опухоли

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 [ОР 1,68 (95% ДИ: 1,11–2,55)] [84].

6.2.4.2. Молекулярные маркеры

Прогностическая ценность доступных в настоящее время морфологических прогностических маркеров указывает на важность их внедрения в клиническую практику [163], хотя их изучение проводилось в небольшом числе исследований. В настоящее время недостаточно данных, чтобы рекомендовать стандартное использование прогностического маркера p53 при ИРМП высокого риска, так же как нет убедительной информации о том, что он позволяет индивидуализировать выбор лечения [164].

В последних публикациях представлено 4 группы молекулярных маркеров РМП:

- группа базальноподобного РМП с базальным и клаудинподобным 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), ERBB3, рецептора эпидермального фактора роста (ERBB2↑), и он устойчив к ХТ [50, 51, 165].

В 2014 г. в проекте атласа ракового генома (Cancer Genome Atlas, TCGA) представлен интегрированный геномный анализ 131 пациента с ИРМП. В большей части случаев были выявлены мутированные гены, ряд из которых описан впервые [166]. В исследованиях профилирования также изучали валидированные панели биомаркеров, которые обладают прогностической ценностью, и их можно использовать для отбора пациентов для более агрессивного лечения [167]. В будущем накопление знаний по канцерогенезу РМП может повлиять на лечение заболевания.

7. ЛЕЧЕНИЕ ИНВАЗИВНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

7.1. Рецидив после лечения неинвазивного рака мочевого пузыря

7.1.1. Неинвазивный рак мочевого пузыря высокого риска

Частота рецидива и прогрессирования неинвазивного РМП сильно коррелируют с несколькими факторами, включенными в калькулятор риска EORTC [168]. Согласно этому калькулятору, риск прогрессирования в течение 5 лет составляет 45% при опухолях 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 5-летний риск прогрессирования был намного ниже: 19,3% для опухолей стадии T1G3 [169].

В метаанализах показано, что БЦЖ-терапия предотвращает риск рецидива [170] и прогрессирования опухоли [171, 172], но при этом отсутствуют различия в общей или канцерспецифической выживаемости по сравнению с таковыми у пациентов, получавших только внутрипузырную терапию [171–173]. Как отмечается в рекомендациях EAU 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 повторного ТУР и неоадьювантной терапии [174–176]. После повторного ТУР в 10–20% стадия опухоли повышается до >T2 [177, 178].

Прогрессирование до ИРМП статистически значимо снижает канцерспецифическую выживаемость. В анализе 19 исследований, включавших 3088 пациентов, канцерспецифическая выживаемость у пациентов с прогрессированием РМП до инвазивного составила 35%, что статистически значимо ниже по сравнению с больными с первичным ИРМП. Это подчеркивает необходимость раннего радикального лечения, например, радикальной цистэктомии при неэффективности внутрипузырной терапии [2, 179, 180].

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов по неинвазивному РМП, целесообразно предлагать радикальную цистэктомию больным с неинвазивным РМП с самым высоким риском прогрессирования [168, 181–183]. Факторы риска включают:

- опухоли стадии T1;
- опухоли высокой степени злокачественности/G3;
- карциному *in situ*;
- множественные и/или крупные (>3 см) опухоли стадии TaG1G2 (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;
- редкие гистологические варианты РМП;
- лимфососудистая инвазия;
- рецидив после БЦЖ-терапии.

Несмотря на то что число больных с первичными опухолями стадии Та-Т1 и показания к выполнению цистэктомии при таких опухолях отдельно не описывались в крупных исследованиях, 10-летняя безрецидивная выживаемость достигает приблизительно 80% и, таким образом, не отличается от выживаемости больных, которым проводится ТУР и поддерживающая БЦЖ-терапия [2, 175, 184, 185] (УД 3).

Радикальная цистэктомия настоятельно рекомендуется пациентам с РМП, резистентным к БЦЖ-терапии, согласно критериям рекомендаций ЕАУ по неинвазивному РМП:

- выявление ИРМП при контрольной цистоскопии;
- выявление неинвазивного РМП высокой степени злокачественности через 3 мес;
- выявление карциномы *in situ* (без сопутствующей папиллярной опухоли) через 3 и 6 мес;
- появление опухоли высокой степени злокачественности во время БЦЖ-терапии;
- рецидив РМП высокой степени злокачественности после БЦЖ-терапии (рецидив опухоли высокой степени злокачественности/G3 [ВОЗ 1973/2004] после завершения поддерживающей БЦЖ-терапии, несмотря на первоначальный ответ).

У пациентов с рецидивом РМП, возникшим в течение 2 лет после проведения им первичного ТУР и БЦЖ-терапии, прогноз лучше, чем у больных с первично инвазивным раком, что свидетельствует в пользу проведения цистэктомии при 1-м рецидиве даже в случае наличия поверхностной опухоли [187] (УД 3; СР С).

В настоящее время доступны несколько стратегий сохранения мочевого пузыря, которые можно разделить на иммунотерапию, ХТ, терапию с помощью устройств и комбинированную терапию [188]. Тем не менее, опыт применения таких подходов ограничен и следует считать, что радикальная цистэктомия превосходит по онкологическим показателям все остальные методы [188].

Рекомендация	СР
При РМП стадии T1 высокого риска прогрессирования (высокая степень злокачественности, мультифокальность, карцинома <i>in situ</i> , размер опухоли, согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов по неинвазивному РМП) рекомендуется проводить немедленную радикальную цистэктомию	С
При неэффективности внутрипузырной терапии всем больным с РМП стадии T1 необходимо предлагать радикальное лечение	В

7.1.2. Рекомендации по лечению рецидива неинвазивного рака мочевого пузыря

7.2. Неoadъювантная химиотерапия

7.2.1. Введение

Стандартом лечения ИРМП считается выполнение радикальной цистэктомии. Однако данный «золотой стандарт» обеспечивает 5-летнюю выживаемость только у 50% больных [176, 189–192]. В связи с этим, начиная с 1980-х годов, для улучшения подобных неудовлетворительных результатов используют неoadъювантную ХТ [193, 194].

ХТ, которую проводят пациентам с операбельным переходно-клеточным РМП и отсутствием данных за поражение ЛУ до выполнения запланированного хирургического лечения, имеет ряд 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 неoadъювантную терапию могут определяться благоприятные патологические характеристики, преимущественно в виде достижения стадии pT0, отсутствия поражения ЛУ и отрицательного края резекции;
- выполнение отсроченной цистэктомии может ухудшить результаты лечения больных с не-

чувствительными к проведению ХТ опухолями [195, 196], 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 неoadъювантной ХТ оказывает отрицательное влияние на выживаемость.

- Неoadъювантная ХТ не влияет на частоту послеоперационных осложнений. В рандомизированном исследовании в обеих группах (с неoadъювантной ХТ и без нее) отмечалась одинаковая частота послеоперационных осложнений III–IV степени [197]. По результатам объединенных исследований NCS1 и NCS2, проведенных Nordic collaborative group ($n = 620$), установлено, что применение неoadъювантной ХТ не способствовало снижению числа проводимых цистэктомий. Анализ, выполненный в соответствии с исходно назначенным лечением, показал, что цистэктомия проводилась 86% больным экспериментальной группы и 87% – контрольной, а 71% пациентов получили все 3 курса ХТ [198].
- Клиническое стадирование с использованием бимануальной пальпации, КТ или МРТ часто приводит к завышению или занижению стадии РМП с диагностической точностью всего 70% [199, 200]. Избыточное лечение является возможным отрицательным последствием.
- Неoadъювантную 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 неoadъювантной ХТ [197, 201–213].

7.2.2. 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. Тем не менее, к настоящему времени ни ПЭТ, ни КТ или стандартная МРТ не позволяют точно прогнозировать ответ на ХТ [214–217]. Кроме того, по-прежнему нет четких критериев стабилизации заболевания после двух циклов неoadъювантной 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 неoadъювантную ХТ и особенно у больных с полным ответом (pT0 N0), она оказывает большое положительное влияние на общую выживаемость [218]. Основным недостатком неoadъювантной (и адъювантной ХТ) считается риск перелечивания пациентов, у которых нет ответа на ХТ, и больных, которым она не показана (без микрометастазов). В идеале до ХТ использование молекулярного профиля опухоли по препаратам, полученным при ТУР, позволит отобрать пациентов на неoadъювантную ХТ [219, 220] (см. раздел 7.8.12 – Биомаркеры).

7.2.3. Резюме по доступным данным

В ряде рандомизированных исследований III фазы, в которых изучали влияние неoadъювантной ХТ на улучшение выживаемости, получены противоречивые данные [197, 201–210, 221–226]. 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 T) и методами радикального лечения (цистэктомия и/или ЛТ), нельзя провести объединенный анализ результатов.

К настоящему времени выполнено 3 метаанализа, посвященных влиянию неoadъювантной ХТ на увеличение продолжительности жизни [202–204]. В последнем метаанализе, опубликованном в 2005 г. [213], с обновленными данными по индивидуальной продолжительности жизни больных из 11 рандомизированных исследований ($n = 3005$) наблюдалось статистически значимое увеличение общей выживаемости у пациентов, получавших неoadъювантную ХТ. Результаты этого анализа подтвердили ранее опубликованные данные – абсолютное улучшение 5-летней общей выживаемости на 5%.

В объединенном скандинавском исследовании выявлено улучшение 5-летней общей выживаемости на 8%, а в подгруппе больных со стадией T3 – на 11%, т. е. необходимо было провести лечение 9 пациентам [198]. При этом клинически значимый эффект наблюдался только после применения цисплатинсодержащих схем ХТ в сочетании хотя бы с 1 другим химиопрепаратом [211, 213]; исследовали следующие режимы: MVA(E)C, CMV (цисплатин, метотрексат, винбластин), CM (цисплатин, метотрексат), цисплатин/адриамицин, цисплатин/5-фторурацил и CarboMV (карбоплатин, метотрексат, винбластин).

В последних исследованиях и объединенных анализах показано, что более современные режимы ХТ, включая GC (гемцитабин/цисплатин), дают сопоставимые с MVAC (метотрексат, винбластин, доксорубин, цисплатин) показатели стадии pT0/T1, хотя к настоящему времени не проводилось сравнительных рандомизированных контролируемых исследований [227–230]. В обновленном анализе самого крупного рандомизированного исследования III фазы [201] с медианой наблюдения 8 лет подтверждены полученные ранее результаты и выявлены несколько дополнительных интересных фактов:

- снижение риска смерти на 16%;
- улучшение 10-летней выживаемости с 30% до 36% при проведении неoadъювантной ХТ CMV;
- снижение частоты развития отдаленных метастазов.
- отсутствие преимущества в частоте местного рецидива и выживаемости без местного рецидива при проведении неoadъювантной ХТ CMV вне зависимости от типа радикального лечения.

Аксиомой служит то, что при небольших опухолях (T2) частота микрометастазов меньше, чем при более распространенных (T3b–T4b). При опухолях T4 часто отмечается клиническая недооценка стадии, поскольку после выполнения цистэктомии при таких распространенных опухолях в материале часто выявляют макрометастатические узлы [198]. Последние данные свидетельствуют в поддержку проведения неoadъювантной ХТ больным с T2b–T3b опухолями (ранее относились к стадии T3), которая, как было показано, обеспечивает небольшое, но важное преимущество в отношении длительной выживаемости и снижения стадии заболевания [218].

7.2.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по неoadъювантной химиотерапии

Резюме по данным литературы	УД
Неoadъювантная ХТ имеет свои ограничения в отношении отбора пациентов, современного развития хирургической техники, а также современных комбинаций препаратов	3
Применение неoadъювантной цисплатинсодержащей комбинированной ХТ способствует улучшению общей 5-летней выживаемости на 5–8%	1a
У пациентов, у которых наблюдается ответ на неoadъювантную ХТ и особенно у больных с полным ответом (pT0 N0), она оказывает большое положительное влияние на общую выживаемость	2
В настоящее время не разработано методов отбора пациентов с более высокой вероятностью эффективности неoadъювантной ХТ. В будущем генетические маркеры в условиях персонализированной медицины позволят отбирать пациентов для неoadъювантной ХТ и отличить больных, у которых она будет эффективна/неэффективна	

Рекомендация	СР
Проведение неoadъювантной ХТ рекомендуется при РМП стадии T2–T4a с N0M0 и она всегда должна включать комбинацию препаратов на основе цисплатина	A
Не рекомендуется проводить неoadъювантную ХТ больным с противопоказаниями к комбинированной ХТ на основе цисплатина	A

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 [231]. 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 [232]. Примерно у половины пациентов был переходно-клеточный РМП, а у остальных – плоскоклеточный тип. При местно-распространенном РМП (T3–T4, N0/N1, M0), послеоперационная ЛТ снижала частоту местного рецидива [233].

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. [234]. В ретроспективном исследовании 2015 г. [235] показано снижение структурной и общей смертности только у пациентов с РМП клинических стадий T2b и T3,

которые получали ЛТ перед радикальной цистэктомией. По данным другого ретроспективного исследования предоперационной ЛТ при РМП клинической стадии T1–T3, у >50% пациентов отмечалось снижение стадии до T0, по сравнению с <10% больных, которым не проводилась ЛТ [236]. Понижение стадии коррелировало с более высокой выживаемостью без прогрессирования.

7.3.2.2. Рандомизированные исследования

В настоящее время опубликованы результаты 6 рандомизированных исследований по изучению эффективности предоперационной ЛТ, хотя они также проводились несколько десятилетий назад. В самом крупном рандомизированном исследовании пациентам с ИРМП проводилась неoadъювантная 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 [237]. 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 преимуществ в выживаемости или лишь небольшое преимущество при опухолях стадии T3 и выше [238, 239]. В двух других небольших исследованиях было подтверждено понижение стадии опухоли после неoadъювантной ЛТ [240, 241].

В метаанализе вышеуказанных 5 рандомизированных исследований показано, что отношение шансов различия в 5-летней выживаемости составило 0,71 (ДИ 95% 0,48–1,06) в пользу группы ЛТ [242]. Однако метаанализ, вероятно, содержит систематическую ошибку, связанную с большим числом больных из самого крупного исследования, не получавших лечения в запланированном объеме. Когда из метаанализа были исключены данные этого исследования, ОР составил 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	2а
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 нед	2
Ограниченные научные данные высокого качества свидетельствуют о том, что проведение предоперационной ЛТ способствует снижению частоты местных рецидивов ИРМП после радикальной цистэктомии	3

Рекомендация	СР
Проведение предоперационной ЛТ в целях улучшения выживаемости не рекомендуется	A
Проведение предоперационной ЛТ при операбельном ИРМП приводит через 4–6 нед к снижению стадии инвазии опухоли	C

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 [176, 243]. Возрастает интерес к теме качества жизни в виде разработки подходов по сохранению мочевого пузыря путем внедрения ЛТ и ХТ (см. разделы 7.2 и 7.6). Выбор метода лечения определяется общим состоянием и возрастом больного, так же как и тип отведения мочи, и цистэктомию проводят молодым пациентам 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 [149]; результаты показывают связь между сопутствующей патологией и неблагоприятными морфологическими характеристиками и показателями выживаемости после радикальной цистэктомии [149]. Общее состояние и сопутствующие заболевания оказывают различное влияние на результаты лечения, и их необходимо оценивать независимо друг от друга [155].

На сегодняшний день все еще возникают споры по поводу значения возраста и типа деривации мочи у пациентов при выполнении цистэктомии. Цистэктомия способствует значительному снижению риска возникновения смерти, как связанной с заболеванием, так и не связанной с ним, у больных в возрасте >80 лет [149]. В самом крупном ретроспективном исследовании, проведенном в одной из клиник, выявлено, что выполнение цистэктомии у больных в возрасте >80 лет сопровождалось увеличением числа осложнений, однако повышения смертности при этом не зафиксировано. Части пациентов этой группы с успехом проводилось создание ортотопического мочевого пузыря, но большинству больных было проведено формирование подвздошного кондуита [244].

Особенно важно оценить функции и качество жизни у пожилых пациентов, используя стандартизированные гериатрические шкалы, а также проводя стандартное медицинское обследование (см. раздел 6.2) [245].

7.4.2. Сроки и задержка в выполнении цистэктомии

Nielsen с соавт. показали, что задержка в выполнении радикальной цистэктомии >3 мес не связана с неблагоприятными клиническими исходами [246]. Ayres с соавт. изучали, оказывает ли аналогичное влияние задержка >3 мес в Великобритании [247]. Вначале они обнаружили, как и Nielsen с соавт., что выполнение цистэктомии в течение 90 дней после установки диагноза 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). В популяционном анализе базы SEER оценивали пациентов, которым проводилась радикальная цистэктомия с 1992 г. по 2001 г. Авторы также пришли к выводу, что задержка в выполнении операции более 12 нед отрицательно влияет на результаты, и ее следует избегать [248].

7.4.2.1. Показания

Традиционно радикальную цистэктомию рекомендуется выполнять пациентам с ИРМП T2–T4a, N0–Nx, M0 [243]. 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), 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 стадиях N2 и N3 [249].

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 [250]. У женщин стандартная цистэктомия включает удаление мочевого пузыря, всей уретры, влагалища, матки, дистального отдела мочеточников и регионарных ЛУ [251]. 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 определено поражение ЛУ и отдаленные метастазы, и только у 12% пациентов поражение ЛУ было единственным проявлением метастатического процесса [252]. 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 [253]. Эти данные демонстрируют ограниченную значимость числа ЛУ как критерия степени диссекции.

Показано, что регионарные ЛУ включают все тазовые ЛУ ниже уровня бифуркации аорты [254–258]. Исследования по картированию также выявили, что поражение ЛУ выше уровня бифуркации без поражения более дистально расположенных ЛУ встречается редко [258, 259].

К настоящему времени не установлена степень 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 [260]. 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 [260–264]. Суперрасширенная лимфодиссекция идет вверх до уровня нижней брыжеечной артерии [265, 266].

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 [267]. Из 1692 проанализированных тезисов 19 исследований удовлетворили критериям и были включены в анализ [260–264, 266, 268–280]. В 5 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 и стандартную лимфодиссекцию, показано превосходство (супер)расширенной лимфодиссекции, по крайней мере в отдельных подгруппах, что соответствует результатам недавно опубликованных метаанализов [281, 282]. В двух исследованиях, проведенных в крупных клиниках, не выявлено различий между расширенной и суперрасширенной лимфодиссекцией [266, 278]. В настоящее время ожидаются результаты продолжающихся рандомизированных исследований 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 [283]. Удаление не менее 10 ЛУ считается достаточным для стадирования процесса и коррелирует с общей выживаемостью в ретроспективных исследованиях [284–286]. В заключение, расширенная лимфодиссекция превосходит по терапевтическому влиянию ограниченную лимфодиссекцию, но из-за недостатков методологии исследований нельзя сделать четких рекомендаций [267].

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 был проведен систематический обзор [287].

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 8517 тезисов, включавших 1098 пациентов (823 в исследуемой и 275 в контрольной группе). Из них было 9 сравнительных исследований (1 рандомизированное и 2 ретроспективных нерандомизированных с дизайном связанных пар [250, 288–297] и 3 серии случаев с од-

ной группой [298–300]. Цистэктомия с сохранением сексуальной функции включала сохранение предстательной железы, капсулы, семенных пузырьков и нервосбережение. В большинстве случаев проводилась открытая операция, а основным методом была ортотопическая деривация мочи. В 9 исследованиях медиана наблюдения превышала 3 года, а в 3 исследованиях представлены результаты наблюдения при медиане более 5 лет.

В большинство исследований включены пациенты с сохраненной 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, канцерспецифической и общей выживаемости. Местный рецидив после цистэктомии с сохранением сексуальной функции часто определяется как рецидив уротелиального 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 с индексом Глисона ≥ 8 баллов.

В 8 исследованиях оценивали показатели сексуальной функции с помощью валидированных опросников (Международный индекс эректильной функции, шкала твердости эрекции, индекс рака мочевого пузыря). 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 их 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	2
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	

Рекомендации	УД	СР
Мужчинам, заинтересованным в сохранении сексуальной функции, можно предлагать специфические техники, поскольку они эффективны в большинстве случаев	2	В
Критерии отбора включают: <ul style="list-style-type: none"> • локализованный РМП; • отсутствие любого типа опухоли на уровне предстательной железы, простатического отдела уретры или шейки мочевого пузыря 	2	А
Цистэктомия с сохранением сексуальной функции не является стандартным методом лечения ИРМП		С

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 обуславливают 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 [301]. После просмотра 11 941 тезисов было отобрано 15 исследований, в которые вошли 874 пациента. В 3 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 7 исследованиях описаны показатели сексуальной функции, и 167 из 194 пациентов (86%) возобновили сексуальную активность в течение 6 мес после операции с медианой удовлетворенности 88,5% (80–100%).

Показатели выживаемости описаны для 197 пациентов из разных исследований при среднем периоде наблюдения 12–132 мес. Через 3 и 5 лет канцерспецифическая 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 мес.

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 общий риск искажений был высоким. 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
К настоящему времени получены ограниченные данные по радикальной цистэктомии у женщин с сохранением тазовых органов

Рекомендации	УД	СР
Женщинам, которые заинтересованы в сохранении сексуальной функции, следует предлагать соответствующую технику цистэктомии, поскольку в большинстве случаев она эффективна	3	C
Критерии отбора включают: <ul style="list-style-type: none"> • локализованный рак; • отсутствие опухолей в шейке мочевого пузыря или уретре 		C
Не предлагайте радикальную цистэктомию с сохранением тазовых органов женщинам в качестве стандартного лечения ИРМП		C

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 отмечают неточности в отборе пациентов (возраст, стадия).

В последнее время опубликован ряд исследований (конечная дата литературного поиска – 1 октября 2015 г.), в том числе по РАРЦ, систематический обзор [302], консенсус рабочей группы [303], рандомизированное исследование Мемориального онкологического центра Слоан-Кеттеринг (MSKCC) [304], систематический обзор по онкологическим и функциональным результатам после РАРЦ [305] и ретроспективный анализ по характеру рецидивов после открытой и РАРЦ [306]. Учитывая постоянное появление новых публикаций, текст данного раздела и рекомендации будут подвергаться значительным изменениям в ближайшие годы.

Для методологии систематического обзора мы обратились к манускрипту [302]. 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 ч. 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 3 рандомизированных исследованиях 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 3 рандомизированных исследований только у 1 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 [304]. Для сравнения, в крупных сериях по открытой цистэктомии ($n = 1054$) [167] только у 47% пациентов был РМП стадии $< pT2$ [176].

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 [303]. 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 или большой объем опухоли, или поражение ЛУ) РАРЦ должна выполняться только опытными хирургами. Критерием является клиника с большим количеством операций, > 30 РАРЦ в год, при наличии опыта открытой цистэктомии.

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 [304]. 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 большим временем операции и требует 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) [307]. Yuh с соавт. описали аналогичные функциональные и онкологические результаты через 5 лет наблюдения [305]. В ретроспективном анализе 383 последовательных пациентов Nguuyen с соавт. также показали, что РАРЦ не является независимым прогностическим фактором рецидива [306].

В большинстве проанализированных исследований использовали экстракорпоральную технику деривации, что оставляет простор для улучшения.

Хотя интракорпоральное создание ортотопического резервуара является очень сложным этапом РАРЦ [308], 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 [308]. 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 [308].

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 ч) 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 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	С
Выбирайте опытные центры, а не специфические техники выполнения робот-ассистированной и открытой цистэктомии	В
Необходимо знать о недостаточном использовании ортотопического мочевого пузыря и результатах РАРЦ	С

7.4.4. Методы деривации мочи после радикальной цистэктомии

С анатомической точки зрения после выполнения цистэктомии существует 3 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 [309]. 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 проведение дальнейших исследований, посвященных изучению предоперационной стадии опухоли и функционального статуса, социально-экономического статуса, времени до выполнения операции.

7.4.4.1. Подготовка к операции

Шкала ASA валидирована для оценки риска послеоперационных осложнений до вмешательства. При РМП показатель шкалы ASA ≥ 3 баллов коррелирует с серьезными осложнениями [132, 310], особенно связанными с типом отведения мочи (табл. 7.4) [311]. Тем не менее, шкала ASA не является шкалой сопутствующих заболеваний и ее не следует использовать с этой целью.

Таблица 7.4. Шкала ASA [312]

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 ч с или без операции

При консультировании пациентов необходимо предлагать на выбор формирование ортотопического резервуара и подвздошного кондукта, 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 мочевого пузыря-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 стадиях N2 и N3 [313].

Онкологические результаты при создании ортотопического мочевого пузыря или кондуктной деривации мочи сопоставимы по частоте местного или отдаленного рецидива, но вторичные опухоли уретры после формирования ортотопического резервуара встречаются реже по сравнению с кондуктами или кожной континентной деривацией мочи [314].

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 [315]. Несмотря на осуществление резекции ЖКТ и наложение анастомоза, перед операцией не обязательно проводить очистку кишечника [316]. Более того, время восстановления ЖКТ удастся сократить благодаря ранней мобилизации и приему пищи, а также стимуляции ЖКТ при помощи метоклопрамида и жевательной резинки [317]. У пациентов, которым проводится лечение по протоколу «fast tract»/ERAS (раннее восстановление после операции), выше показатели эмоционального и физического самочувствия, у них реже наблюдаются проблемы с заживлением раны, фебрильная температура и тромбоз [318].

Краеугольным камнем протокола ERAS является купирование болевого синдрома в послеоперационном периоде, которое включает значительное снижение введения опиатов; их используют преимущественно при некупируемой боли. Вместо пациентконтролируемой анальгезии и эпидурального введения опиатов большинство больных получают высокие дозы ацетаминофена и/или кеторолака, начиная с самой операции. Хотя пациенты в протоколе ERAS отмечают более интенсивную боль, чем при стандартном протоколе (показатель визуальной аналоговой шкалы 3,1 и 1,1 балла, $p < 0,001$), частота динамической непроходимости в послеоперационном периоде снижается с 22% до 7,3% ($p = 0,003$) [319].

В многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании показано, что у пациентов, получавших алвимопан, антагонист μ -опиатных рецепторов периферического действия, быстрее восстанавливается функция кишечника по сравнению с больными в группе плацебо [320]. 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 служит наличие:

- тяжелых неврологических и психических расстройств;
 - небольшой ожидаемой продолжительности жизни;
 - нарушений функции печени или почек;
 - переходно-клеточного 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 [321].

7.4.4.2. Отбор пациентов для ортотопической 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 [322]. Возраст сам по себе не является критерием для отбора больных на ортотопическую деривацию [321, 323]. 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% [324–327]. При этом к настоящему времени не проводилось рандомизированных исследований, в которых бы сравнивали подвздошные кондуиты, ортотопический мочевой пузырь и континентную кожную деривацию.

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 [329]. По этой причине у пожилых пациентов или при наличии сопутствующих заболеваний, в случае если показана суправезикальная деривация, уретерокутанеостомия является методом выбора [330, 331]. При оценке качества жизни по индексу Bladder Cancer Index у пациентов с подвздошным кондуитом и уретерокутанеостомией сопоставимы показатели функции мочеиспускания и обеспокоенности [329].

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 [244]. 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 [330].

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, $p < 0,001$) [332]. 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 ретроспективном исследовании, в котором сравнивали различные формы кишечной деривации мочи, при создании подвздошно-кишечного резервуара показано меньшее число поздних осложнений по сравнению с таковым при континентном абдоминальном резервуаре или ортотопическом мочевом пузыре [333].

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 [333]. Среди наиболее частых поздних ос-

ложнений выделяют осложнения со стороны анастомоза (до 24% случаев), а также функциональные и морфологические изменения верхних мочевыводящих путей (до 30% случаев) [334–336]. В Бернском исследовании 131 больного с наблюдением не менее 5 лет (медиана наблюдения – 98 мес) при увеличении периода наблюдения отмечалось повышение частоты осложнений [337]: она увеличилась с 45% на 5-м 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 [338–340]. Кроме того, возможно применение различных антирефлюксных методов [341]. У большинства пациентов резервуары нормально функционируют днем, в ночное время способность к удержанию мочи сохранена у 93% [342]. 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 [342]. Формирование конкрементов в резервуаре наблюдалось у 10% больных [341–343]. В небольшой группе женщин, которым ранее проводилась ЛТ, недержание мочи и стеноз стомы развились в 18% случаев (8 из 44) [344].

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 [345, 346]. В связи с высоким риском развития инфекций мочевыводящих путей и рака сигмовидной кишки большинство показаний к выполнению данной процедуры устарело [313, 314]. Частая дефекация и императивное недержание были 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 уретеля и слизистой оболочки толстой кишки, а также кала с мочой [347].

7.4.4.2.5. Создание ортотопического мочевого пузыря

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 [189, 243, 321]. Тем не менее, его редко выполняют у пожилых пациентов (>80 лет), даже в высокоспециализированных центрах [348, 349]. 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 [243]. Опорожнение резервуара, анастомозированного с уретрой, требует напряжения мышц брюшного пресса, кишечной перистальтики и релаксации сфинктера. Ранние и поздние осложнения развиваются у 22% больных [350, 351]. 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 В12. 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 канцерспецифической выживаемости между группами после поправки на стадию опухоли [353]. Рецидивы в уретре встречаются редко (1,5–7% случаев независимо от пола) [321, 354]. 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 [355–357].

Описаны разнообразные методы профилактики рефлюкса мочи в верхние отделы мочевых 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 [341, 351]. Согласно отдаленным результатам, применение любого из этих методов позволяет избежать развития рефлюкса.

Таким образом, стандартная радикальная цистэктомия у пациентов мужского пола с опухолями мочевого пузыря включает удаление всего мочевого пузыря, предстательной железы, семенных пузырьков, дистальной части мочеточников (длина удаляемого сегмента не определена) и соответствующих ЛУ – границы не определены (УД: 2b). У женщин стандартная радикальная цистэктомия включает удаление мочевого пузыря, уретры и прилежащих органов – влагалища, матки, дистальных отделов мочеточников и соответствующих ЛУ.

Тщательное исследование шейки мочевого пузыря перед радикальной цистэктомией имеет важное значение для пациенток, которым планируется формирование ортотопического резервуара [358]. Частота поражения уретры у женщин, которым проводится радикальная цистэктомия, составляет 12–16% [359]. 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 [360].

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 [361, 362]. 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 одним когортном исследовании показатели периоперационной смертности составили 1,2–3,2% через 30 дней и 2,3–8,0% через 90 дней [189, 322, 324, 363, 364]. В крупных одноцентровых сериях у 58% больных развивались ранние осложнения (в течение 3 мес после операции) [322]. Поздние осложнения обычно связаны с типом отведения мочи (см. выше) [325, 365]. 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 более низкую частоту развития осложнений и (периоперационной) смертности отмечали у хирургов, обладающих большим опытом проведения подобных операций, и в соответствующих клиниках [363, 367–371].

Таблица 7.6. Лечение осложнений ортотопического мочевого пузыря (30–64%) [372] (начало)

Система Clavien		Осложнения	Лечение
Степень I	Любое отклонение от нормального течения послеоперационного течения, без необходимости фармакологических, хирургических, эндоскопических или интервенционных рентгенологических вмешательств. Допустимые препараты включают следующее: противорвотные, антипиретики, анальгетики, диуретики и электролиты. 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

Таблица 7.6. Лечение осложнений ортотопического мочевого пузыря (30–64%) [372] (продолжение)

Система Clavien		Осложнения	Лечение
Степень I	Любое отклонение от нормального течения послеоперационного течения, без необходимости фармакологических, хирургических, эндоскопических или интервенционных рентгенологических вмешательств. Допустимые препараты включают следующее: противорвотные, антипиретики, анальгетики, диуретики и электролиты. 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	Анализ мочи (инфекция), УЗИ (объем остаточной мочи) Физиотерапия
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 марсупиализация (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)

Таблица 7.6. Лечение осложнений ортотопического мочевого пузыря (30–64%) [372] (окончание)

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, канцерспецифической 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 [373].

² Интраоперационная инфузия транексамовой кислоты позволяет снизить частоту переливания крови с 57,7% до 31,1%. Это не сопровождается повышением риска венозной тромбоэмболии [374].

³ Наттонд с соавт. проанализировали 20762 случая венозной тромбоэмболии после обширных операций и обнаружили, что цистэктомия занимает второе место среди всех онкологических вмешательств [375]. 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 [376].

7.4.6. Выживаемость

При анализе многоцентровой базы данных, включавшей 888 больных, которым проводилась цистэктомия по поводу РМП, 5-летняя безрецидивная выживаемость и выживаемость, связанная с заболеванием, составили 58% и 66% соответственно [377]. Недавно проведенная внешняя валидация послеоперационных номограмм для определения канцерспецифической смертности показала схожие результаты с 5-летними показателями общей и канцерспецифической выживаемости 45% и 62% соответственно [378].

В крупном одноцентровом исследовании, посвященном анализу данных 1054 больных, 5-летняя безрецидивная и общая выживаемость составили 68% и 66%, а 10-летняя – 60 и 43% соответственно [176]. 5-летняя безрецидивная выживаемость у пациентов с поражением ЛУ была значительно ниже и составила 34–43% [175, 176, 379]. Еще в одном хирургическом исследовании 5-летняя безрецидивная выживаемость больных с опухолями pT1 составила 76%, pT2 – 74%, pT3 – 52% и pT4 – 36% [176].

Анализ тенденций показателей 5-летней выживаемости и смертности от РМП в США за период с 1973 по 2009 г., включавший 148 315 пациентов, показал увеличение 5-летней выживаемости при поправке на стадию для всех стадий, за исключением метастатического РМП [380].

7.4.7. 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
Большой 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 мес повышает риск прогрессирования и канцерспецифической смертности	В
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	В
При отсутствии противопоказаний и распространения опухоли на уретру и на уровне выделения уретры следует предлагать создание ортотопического мочевого пузыря независимо от пола	В
Проведение ЛТ перед цистэктомией с деривацией мочи не рекомендуется	А
Очистку кишечника перед операцией проводить необязательно; на восстановление кишечника требуется меньше времени благодаря использованию «ускоренной» методики	С
Выполнение радикальной цистэктомии показано больным с опухолями T2–T4a, N0, M0 и неинвазивными опухолями мочевого пузыря с высоким риском прогрессирования (как указывалось выше)	A*
Лимфодиссекция должна быть интегральной частью цистэктомии	А
При наличии отрицательных краев резекции целесообразно сохранять уретру	В
В случае если не формируется новый мочевой пузырь, необходимо регулярно обследовать уретру	В

* Степень рекомендаций повышена на основании консенсуса рабочей группы.

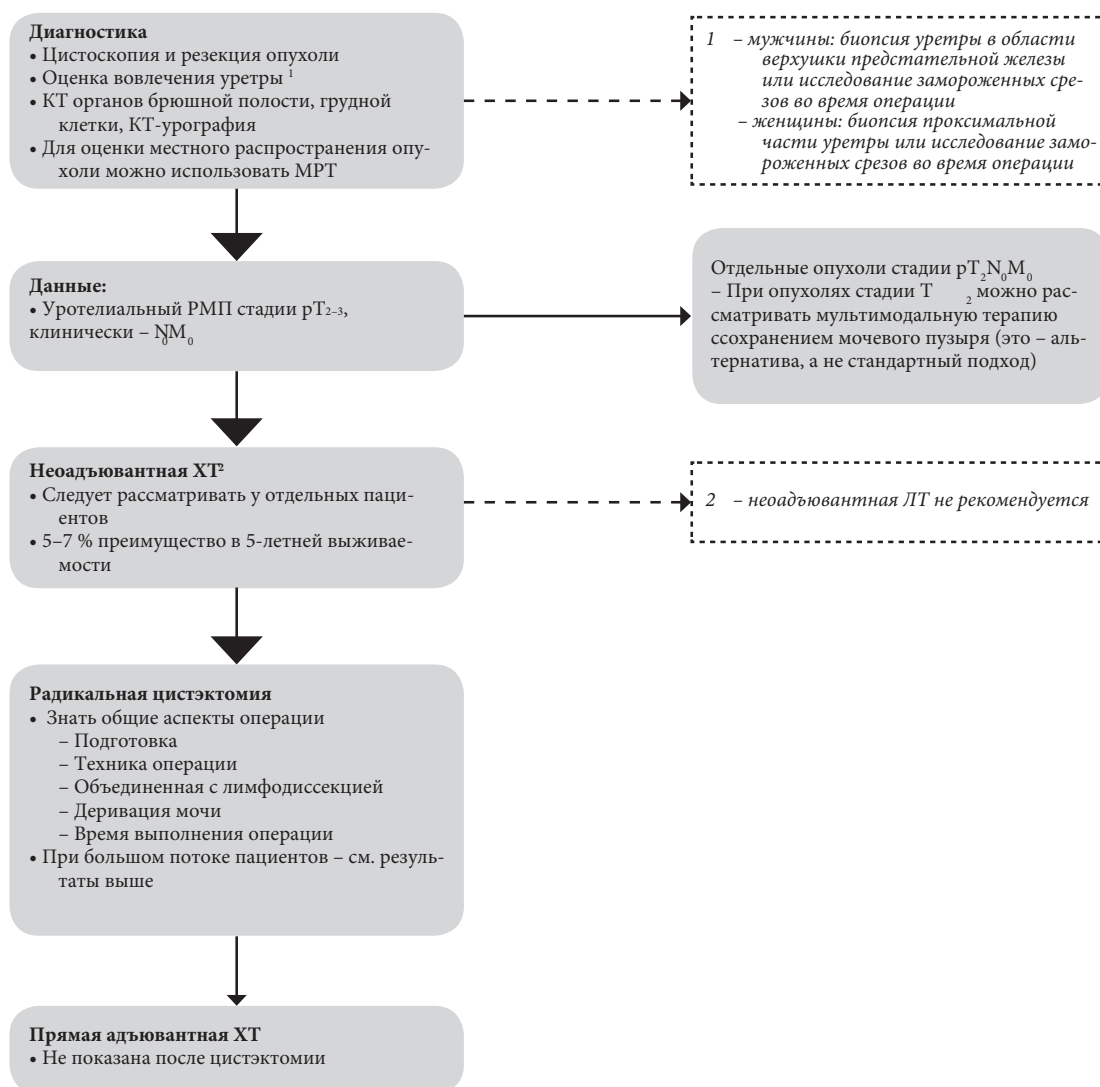


Рисунок 7.1. Блок-схема по лечению уротелиального РМП стадии T2–T4a N0M0

7.5. Неоперабельные опухоли

7.5.1. Паллиативная цистэктомия при инвазивном раке мочевого пузыря

Неоперабельные местно-распространенные 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 [381–383].

Местно-распространенный 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 [384]. Другим десяти пациентам была выполнена цистэктомия; но в течение 1-го 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 [385].

7.5.1.1. Резюме по данным литературы и рекомендации

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

7.5.2. Поддерживающая терапия

7.5.2.1. Обструкция ВМП

Установка нефростомы с одной стороны (лучше функционирующей почки) или двусторонние нефростомы – это наиболее простой способ разрешения обструкции ВМП, но пациентам нефростомы доставляют неудобства, и последние 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 инстилляциии 1% раствором нитрата серебра или 1–2% алюма [386]. Их можно проводить без анестезии. Инстилляциия формалина (2,5–4% в течение 30 минут) является более агрессивным и болезненным вмешательством, которое требует анестезии. Инстилляциии формалина связаны с высоким риском побочных эффектов, таких как фиброз мочевого пузыря, но он эффективен в остановке кровотечения [386]. 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% [387]. 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% [386]. Радикальная операция – это метод последней надежды, и 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 [388]. Почти половине пациентов с ИРМП после проведения только ТУР в дальнейшем требуется выполнение радикальной цистэктомии по поводу развития рецидива, при этом уровень канцерспецифической смертности достигает 47% [389]. При проведении диагностической ТУР наличие или отсутствие рецидива считается ключевым моментом в выборе решения об отказе от выполнения радикальной цистэктомии [390, 391]. Недавно опубликованы результаты 15-летнего наблюдения в проспективном исследовании, проведенном Solsona с соавт. и включавшем 133 пациента после радикального ТУР мочевого пузыря с отрицательным результатом биопсии [391]. У 30% больных наблюдался рецидив неинвазивного РМП, и им проводилась внутрипузырная терапия, у 30% отмечалось прогрессирование ($n = 40$), из которых 27 умерли от РМП. Показатели 5-, 10- и 15-летней канцерспецифической 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 [392].

7.6.1.1. Рекомендации по ТУР опухоли мочевого пузыря

Рекомендация	УД	СР
Использование ТУР опухоли мочевого пузыря в качестве радикального лечения не рекомендуется, поскольку в большинстве случаев она неэффективна	2a	B

7.6.2. Дистанционная лучевая терапия

Современные методы ЛТ с сопоставлением с мягкими тканями обеспечивают более полное покрытие мочевого пузыря и более низкую интегральную дозу, подводимую к окружающим тканям. СОД ЛТ при РМП составляет 60–66 Гр, после чего проводят дополнительное облучение мочевого пузыря или внутривезикулярную БТ. Использование современных стандартов и методов ЛТ приводит к развитию тяжелых поздних осложнений менее чем у 5% больных, у которых отсутствуют признаки наличия опухоли [393]. Модулированная по интенсивности ЛТ позволяет уменьшить частоту диареи [394]. Важные прогностические факторы эффективности лечения включают ответ на ЛТ, размер опухоли, наличие гидронефроза и завершенность предшествующей ТУР МП. К дополнительным прогностическим факторам относятся возраст и стадия заболевания [395].

В 2007 г. опубликованы отдаленные результаты Chung и соавт. [396]. Всего 340 пациентов с ИРМП проводилась только ДЛТ, ДЛТ с одновременной ХТ или неoadъювантная ХТ с последующей ДЛТ. Общая частота полного ответа составила 55%, а 10-летняя болезнеспецифическая и общая выживаемость – 35% и 19% соответственно. Полный ответ в группе только ДЛТ наблюдался в 64% случаев, в группе ДЛТ с одновременной ХТ – в 79% ($n = 36$), а в группе неoadъювантной ХТ – в 52% ($n = 57$). Молодой возраст, более низкая стадия опухоли и отсутствие карциномы *in situ* статистически значимо коррелировали с улучшением выживаемости.

В анализе базы данных Кохрана, проведенном в 2002 г., показано, что радикальная цистэктомия превосходит ЛТ по показателям общей выживаемости [397], хотя эти данные не были подтверждены при ретроспективном анализе с использованием анализа на основе индекса соответствия [398].

В заключение, ДЛТ может служить альтернативой для пациентов, которые имеют противопоказания для радикального лечения.

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 местно-распространенного опухолевого роста	3

Рекомендации	СР
Использование ЛТ в качестве первичного метода лечения локализованного РМП не рекомендуется	В

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% [399, 400]. Ответ на ХТ считается прогностическим фактором результатов лечения и продолжительности жизни [199], хотя его точность может снижаться вследствие неточностей в отборе пациентов.

В нескольких проспективных исследованиях представлены результаты ХТ при операбельных (неoadъювантный метод) и неоперабельных первичных опухолях [197, 226, 401, 402]. В различных проспективных исследованиях после применения 2-3 циклов неoadъювантной ХТ MVAC (метотрексат, винбластин, адриамицин) или CMV (цисплатин, метотрексат, винбластин) наблюдалось снижение стадии первичной опухоли [197, 226, 401]. В исследованиях II и III фазы полный морфологический ответ первичной опухоли мочевого пузыря был достигнут в 12–15% случаев после ХТ MVAC и в 12–22% – после GC (гемцитабин, цисплатин) [197, 226, 401, 403–410].

В последних исследованиях при проведении неoadъювантного курса ХТ GC в сочетании с радикальной цистэктомией показан более низкий процент стадии T0, что может объясняться недостаточной плотностью дозы и нецелесообразно отсроченной операцией [230].

В тщательно отобранных случаях стратегия сохранения мочевого пузыря, включающая ТУР и системную цисплатинсодержащую ХТ (желательно по схеме MVAC), позволяет получить длительную выживаемость с сохраненным мочевым пузырем [199]. 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 местно-распространенными опухолями возможно достижение полного и частичного местного ответа	2b

Рекомендации	СР
Использование ХТ в виде монотерапии у больных с локализованным РМП не рекомендуется	A

7.6.4. Мультиmodalная 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 неoadъювантной ХТ (см. разд. 7.2). Целью мультиmodalного лечения является сохранение мочевого пузыря и качества жизни, без ухудшения онкологических результатов. Для оценки этой стратегии был проведен совместный анализ [411].

К настоящему времени не завершены рандомизированные исследования, в которых бы сравнивали результаты мультиmodalной терапии с «золотым стандартом», радикальной цистэктомией, но показано ее преимущество над ЛТ в режиме монотерапии [412, 413]. Характеристики пациентов во многих опубликованных исследованиях отличаются по сравнению с крупными сериями по радикальной цистэктомии, в которых медиана возраст составляет 65–70 лет по сравнению с 75 годами для крупных исследований по ЛТ (анализ в [412]). В случае мультиmodalного лечения существует два различных подхода: выполнять ее пациентам, подходящим для цистэктомии, и больным пожилого возраста, с более тяжелым общим состоянием. В первом варианте мультиmodalное 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 (опухоль стадии T2, без карциномы *in situ*) [414]. 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.

После ТУР опухоли и стадирования лечение включает ЛТ с одновременным введением радиосенсибилизирующего препарата. В настоящее время широко применяются две схемы: в Северной Америке используют схему разделенной дозы с промежуточным выполнением цистоскопии [414], а в других странах чаще проводится одноэтапное лечение [412]. Для радиосенсибилизирующего лечения можно использовать цисплатин [415] или митомицин С + 5-фторурацил [412], хотя также описаны другие схемы. Например, в крупном исследовании III фазы оценивали сенсибилизацию гипоксичных клеток никотинамидом и карбогеном [416]. В недавно проведенном исследовании I фазы пациенты получали гемцитабин [417]. Этот режим хорошо переносился и давал перспективные результаты.

Показатели 5-летней канцерспецифической и общей выживаемости после мультиmodalной терапии составляют 50–82% и 36–74% соответственно [393, 412, 415, 416, 418–420]. Цистэктомия спасения в 10–30% случаев проводится [412, 415, 420]. По данным литературы, частота серьезных осложнений сопоставима с первичной и спасительной цистэктомией [421]. Большинство рецидивов после мультиmodalного лечения являются неинвазивными, и для их лечения не требуется радикальная операция [412]. Авторы обзора пришли к выводу, что в настоящее время накапливаются данные о приемлемых результатах мультиmodalной терапии, в связи с чем ее можно рассматривать в качестве обоснованного варианта лечения у хорошо отобранных пациентов [422]. Мультиmodalную терапию можно проводить также пациентам с относительными или абсолютными противопоказаниями к радикальной цистэктомии, поскольку факторы, определяющие возможность проведения операции, отличаются от таковых для ХТ.

Мультиmodalные стратегии сохранения мочевого пузыря требуют очень тесного взаимодействия разных специалистов и высокого уровня комплаентности пациента. Даже при достижении полного ответа на фоне мультиmodalной 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 [423]. 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 полым ответом или близкой к полной ремиссией.

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	В
Мультимодальное лечение служит альтернативой у отобранных, информированных больных с высоким уровнем приверженности лечению в случаях, когда выполнение цистэктомии не рассматривается	В

7.7. Адъювантная химиотерапия

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 [421, 424], и она по-прежнему проводится редко [193].

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 [425].

В настоящее время получены ограниченные данные из хорошо спланированных рандомизированных исследований III фазы, в которых показано преимущество рутинного применения адъювантной ХТ [424, 426–431]. Данные пациентов из 6 рандомизированных исследований [420, 432–435] по адъювантной ХТ включены в один метаанализ [426]. Выборка для анализа выживаемости включала 491 пациента (в анализ включены неопубликованные данные Otto et al.). 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 [424]. В этих исследованиях в качестве адъювантной ХТ проводили 3–4 курса CMV, CISCA (цисплатин, циклофосфамид, адриамицин), MVA(E)C (метотрексат, винбластин, адриамицин или эпирубицин и цисплатин) или CM (цисплатин, метотрексат) [436], а в одном исследовании использовали монотерапию цисплатином [434]. Полученные данные недостаточно убедительны, чтобы можно было сделать четкие рекомендации по проведению адъювантной ХТ.

В недавно опубликованный метаанализ [427] включено 3 дополнительных исследования [428–430]. Число больных из 9 исследований, которые вошли в метаанализ, составило всего 945, и ни одно из исследований нельзя было полностью включить и использовать индивидуальные данные пациентов [427]. В одном исследовании на момент проведения метаанализа был доступен только тезис [429]. 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/цисплатин) [428, 429]. От-

ношение 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)] [437]. 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 [438].

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 [407, 439, 440]. Самый последний метаанализ представил более убедительные данные по положительной роли адъювантной ХТ при РМП, однако по-прежнему уровень доказательности низкий [427]. Перед радикальной цистэктомией необходимо информировать пациентов о возможном проведении ХТ, включая неоадъювантную и адъювантную ХТ, и о недостаточности данных по эффективности адъювантной ХТ.

7.7.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по адъювантной химиотерапии

Рекомендации	СР
Необходимо предлагать пациентам со стадией рТ3/Т4 и/или поражением ЛУ адъювантную цисплатинсодержащую ХТ, если им не проводилась неоадъювантная ХТ	С

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 [441]. До разработки эффективных схем ХТ медиана выживаемости больных с отдаленными метастазами переходно-клеточного рака составляла 3–6 мес [442].

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 [405, 409]. При многофакторном анализе в качестве независимых факторов, негативно влияющих на общую выживаемость после проведения лечения по схеме MVAC, определен статус по шкале Карновского $\leq 80\%$ и наличие висцеральных метастазов [409]. Эти факторы работают и при использовании современных режимов ХТ [443–445].

Для пациентов с рефрактерностью или прогрессированием РМП сразу же после комбинированной ХТ на основе препаратов платины разработано 4 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 [446]. Цисплатин в составе различных схем можно также применять у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации менее 40 мл/мин. Эти данные получены преимущественно, из небольших исследований I и II фазы [447–450]. В одном исследовании III фазы пороговый показатель скорости клубочковой фильтрации для включения составлял более 50 мл/мин [451].

7.8.1.2. Сопутствующие заболевания у пациентов с метастатической болезнью

Сопутствующие заболевания определяются как наличие ≥ 1 заболевания помимо основного (см. разд. 6.2.1). Число сопутствующих заболеваний растет с возрастом, однако он 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 [452].

7.8.1.3. Пациенты, не подходящие для ХТ цисплатином

Группа EORTC провела 1-е рандомизированное исследование II–III фазы для пациентов с переходно-клеточным раком, «не подходящих» для ХТ цисплатином [453]. Критериями включения была СКФ >60 мл/мин и/или показатель шкалы общего состояния 2 балла.

Международный опрос экспертов по РМП [454] стал основой для консенсуса по тому, как классифицировать пациентов, не подходящих к 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 [455].

Более чем у 50% пациентов с переходно-клеточным РМП выявляются противопоказания к ХТ цисплатином [456–459].

Оценка функции почек имеет огромное значение у пациентов с РМП. При расчете клиренса креатинина (по суточной моче) по современным формулам есть риск недооценки показателей у больных старше 65 лет по сравнению с измеренным клиренсом [456, 460].

7.8.2. Монохимиотерапия

Показатели объективного ответа после ХТ 1-й линии 1 препаратом могут варьировать. В ряде исследований II фазы получены наиболее убедительные данные с частотой объективного ответа для ХТ гемцитабином 1-й и 2-й линии около 25% [461, 462]. Ответ на ХТ 1 препаратом, как правило, непродолжителен, полные эффекты редки, а в литературе нет данных о длительных периодах времени без прогрессирования. Медиана общей выживаемости у таких больных составляет всего 6–9 мес.

7.8.3. Стандартная химиотерапия 1-й линии у больных без противопоказаний

Использование цисплатинсодержащих комбинаций химиопрепаратов считается стандартом лечения, начиная с конца 80-х годов прошлого столетия (для обзора см. [463]). Применение схем MVAC и GC способствует увеличению медианы общей выживаемости до 14,8 и 13,8 мес соответственно по сравнению с монотерапией и более ранними схемами ХТ. В исследованиях не выявлено превосходства ни одной из этих 2 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 [439]. Основное различие между описанными схемами заключается в переносимости данных режимов. Более низкая токсичность GC [158] позволила сделать его стандартом лечения [464]. MVAC лучше переносится при его сочетании с препаратами гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (ГКСФ) [464, 465].

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 2-летней общей выживаемости. Тем не менее статистически значимые различия медианы выживаемости между этими режимами отсутствуют [466, 467]. 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 [466]. Распространенность опухолевого процесса также влияет на показатели отдаленной выживаемости. При поражении только ЛУ 5-летняя выживаемость составила 20,9%, тогда как при наличии висцеральных метастазов – только 6,8% [439].

Дальнейшая интенсификация режимов путем применения новых триплетов PCG (паклитаксел, цисплатин и гемцитабин) не привела к статистически значимому улучшению общей выживаемости в популяции с намерением лечить в крупном рандомизированном исследовании III фазы, в котором сравнивали PCG и GC [468]. 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 мес, OR = 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 гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (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 1-й линии при переходноклеточном РМП.

7.8.4. 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 показан более низкий уровень ответа и более низкая общая выживаемость [469].

7.8.5. Комбинации химиотерапии без препаратов платины

Использование комбинации гемцитабина и паклитаксела в различных режимах изучалось как в 1-й, так и во 2-й линиях терапии. За исключением серьезной легочной токсичности, отмеченной при еженедельном назначении обоих препаратов, эта комбинация показала хорошую переносимость и 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 1-й линии у больных, не имеющих противопоказаний к проведению ХТ цисплатином [470–477].

7.8.6. Химиотерапия у больных с противопоказаниями к цисплатину

До 50% больных противопоказано проведение ХТ с включением цисплатина [455]. Организация EORTC недавно провела 1-е рандомизированное исследование II–III фазы в этой области, в котором сравнивали эффективность схем метотрексат/карбоплатин/винбластин (M-CAVI) и карбоплатин/гемцитабин (Carbo/Gem) 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 [453]. Показатели общего ответа и острой токсичности тяжелой степени составили по 26% для 1-й группы и 20% и 24% – для 2-й [447]. Данные результаты подтверждены в последних исследованиях III фазы [445].

7.8.7. Вторая линия химиотерапии

На сегодняшний день данные по 2-й линии ХТ варьируют, и недавно были установлены прогностические факторы (см. разд. 7.8.1.1) [446]. Обоснованной стратегией считается повторное назначение ХТ пациентам с чувствительностью к цисплатину при прогрессировании не менее чем через 6–12 мес после комбинированной цисплатинсодержащей ХТ 1-й линии. По данным небольших исследований II фазы, объективный ответ на ХТ 2-й линии паклитакселом (еженедельно), доцетакселом, наб-паклитакселом [478], оксалиплатином, ифосфамидом, топотеканом, лапатинибом, гефитинибом и бортезомибом находится в пределах 0–28% [462, 479, 480]. Хотя при использовании гемцитабина во 2-й линии ХТ также отмечался прекрасный результат, большинство больных уже получали этот препарат в схемах 1-й линии терапии [461].

Объективный ответ при назначении паклитаксела/гемцитабина показан 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 2-й линии ХТ [442, 476, 481].

В исследованиях II фазы получены многообещающие результаты применения винфлунина, нового препарата 3-го поколения группы винкалкалоидов [482]. В рандомизированном исследовании III фазы сравнивали эффективность винфлунина в сочетании с BSC и только BSC у пациентов с прогрессированием после комбинированной ХТ 1-й линии препаратами платины при метастатической болезни [483]. В исследовании были показаны небольшая эффективность (объективный от-

вет – 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 общей выборке). В отношении терапии 2-й линии при распространенном или метастатическом переходном-клеточном раке в этой работе представлены наиболее достоверные данные среди всех проведенных ранее исследований. В настоящее время винфлунин – единственный зарегистрированный препарат 2-й линии. Он не зарегистрирован к применению в США.

7.8.8. 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 полных эффектов, при этом у 20% пациентов наблюдается длительная выживаемость без прогрессирования [439, 467, 484, 485]. 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 [486–500]. 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 [410, 501, 502].

7.8.9. Лечение костных метастазов

Метастатическое поражение костей (МПК) отмечается у 30–40% больных распространенным/метастатическим переходном-клеточным раком [503]. Костные осложнения, развивающиеся вследствие наличия МПК, сопровождаются сильными болями и ухудшением качества жизни, а также связаны с высоким уровнем смертности [504]. 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 [505]. Денозумаб – это цельное моноклональное антитело человека, которое связывает и нейтрализует RANKL (лиганд рецептора активатора ядерного фактора- κ B), тем самым ингибируя функцию остеокластов и предотвращая генерализованную резорбцию костей и местную деструкцию костей. Денозумаб не уступает золендроновой кислоте в профилактике или замедлении развития костных осложнений, включая пациентов с переходном-клеточным раком [498]. 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 [504].

Необходимо информировать больных, которые получают золендроновую кислоту или денозумаб, о возможных побочных эффектах и проведении профилактики остеонекроза нижней челюсти и гипокальциемии, которые чаще встречаются на фоне денозумаба. В таких случаях рекомендуется интенсивная терапия кальцием и витамином D. Дозировку золендроновой кислоты следует определять в соответствии с официальными рекомендациями и с учетом выявленных нарушений [507]. Для денозумаба не требуется коррекция дозы в зависимости от функции почек.

7.8.10. Роль иммунотерапии

В лечении РМП изучается иммуномодулирующая терапия с использованием ингибиторов иммунных контрольных точек, в частности антител к белку программируемой клеточной смерти-1 (PD-1) или его лиганду (PD-L1). 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 мес 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. В настоящее время проводится анализ результатов исследования III фазы (NCT02302807), в котором сравнивали атезолизумаб и ХТ 2-й линии [508, 509].

7.8.11. 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 1-й линии	1b
Отрицательные прогностические факторы при ХТ 2-й 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 мес, при этом у 15% больных с метастазами в регионарные ЛУ, находящихся в удовлетворительном общем состоянии, наблюдаются высокие показатели безрецидивной выживаемости	1b
Ответ на проведение ХТ 1 препаратом, 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 касательно общей выживаемости	2a
Комбинации без препаратов платины как в 1-й, так и во 2-й линиях ХТ имеют хорошую эффективность	2a
К настоящему времени не проводилось сравнения их эффективности 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 переходного-клеточного рака у больных с противопоказаниями к цисплатину	2b
Винфлунин имеет самый высокий уровень доказательности в качестве препарата 2-й линии	1b
Удаление резидуальной опухоли после достижения частичного или полного эффекта ХТ может способствовать увеличению безрецидивной выживаемости	3
Золендроновая 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 II фазы ингибитор PD-L1 атезолизумаб одобрен FDA в случае прогрессирования во время или после ХТ на основе препаратов платины	2a

Рекомендации	СР
Первая линия ХТ у больных без противопоказаний к цисплатину	
Применение цисплатинсодержащих комбинаций с GC, PCG, MVAC, желательно в сочетании с ГКСФ или высокодозного режима MVAC в сочетании с ГКСФ	A
Не рекомендуется применять комбинации с карбоплатином и схемы без препаратов платины	B
Первая линия ХТ у больных с противопоказаниями к назначению цисплатина:	
Карбоплатинсодержащие схемы или моно-ХТ	C
У данной категории больных с показателем общего состояния 2 балла, нарушением функции почек или плохими прогностическими факторами (0–1) по Vajogin ХТ 1-й линии включает карбоплатинсодержащие схемы, предпочтительно с добавлением гемцитабина/ карбоплатина	A
Вторая линия ХТ	
Пациентам с прогрессированием метастатической болезни на фоне комбинированной ХТ 1-й линии на основе препаратов платины показано применение винфлунина. В качестве альтернативы можно предложить участие в клиническом исследовании	A*
Для лечения костных метастазов рекомендуются золендроновая кислота или денозумаб	B

*Степень рекомендаций понижена из-за недостаточной статистической значимости

7.8.12. 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. В небольших (преимущественно ретроспективных) исследованиях оценивали микрососудистую плотность, изменение экспрессии опухоли гена *p53* [510], уровни сосудистого фактора роста эндотелия в крови [511] и основного фактора роста фибробластов в моче и тканях [512], содержание рецептора-3 (дикий и мутантный типы) фактора роста фибробластов в моче и тканях [503] и позднее открытого тромбоспондина-1 [514], выявляли циркулирующие опухолевые клетки [515, 516] и экспрессию генов лекарственной полирезистентности [517]. Несмотря на выраженный потенциал некоторых биомаркеров, ни один из них не имеет достаточной доказательной основы для применения в рутинной клинической практике (УД 3).

7.8.12.1. Рекомендации по использованию биомаркеров

Рекомендации	СР
В настоящее время использование биомаркеров в повседневной клинической практике не рекомендуется, поскольку они не оказывают влияния на прогнозирование результатов, определение тактики лечения или мониторингирование терапии ИРМП	A*

*Степень рекомендаций повышена на основании консенсуса рабочей группы.

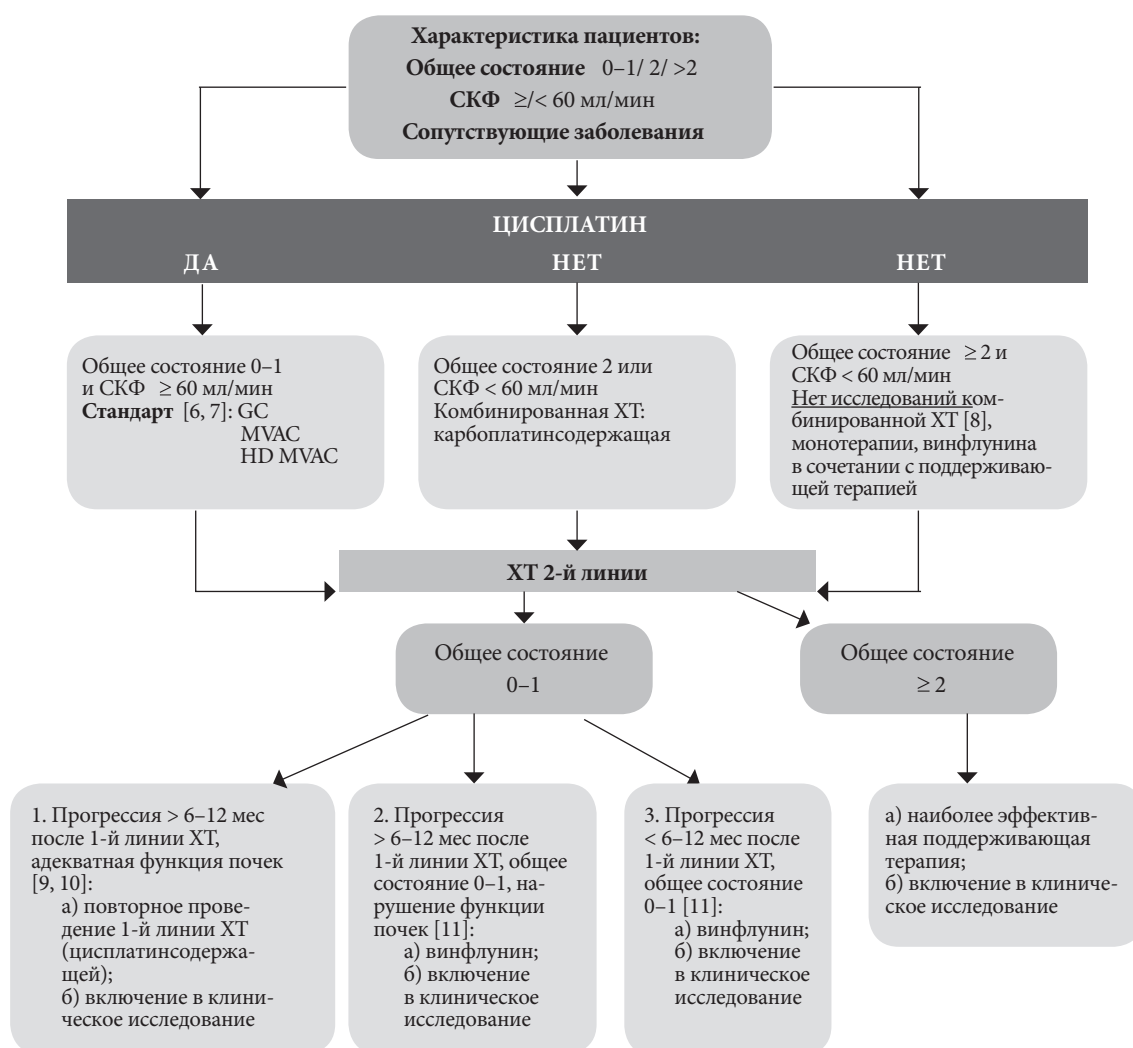


Рисунок 7.2. Блок-схема лечения метастатического уротелиального рака

7.9. Качество жизни

7.9.1. Введение

Оценка качества жизни, связанного со здоровьем (КЖСЗ), включает физическое, психологическое, эмоциональное и социальное состояние больного.

Ряд опросников валидированы для оценки КЖСЗ у больных РМП, включая FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy)-G [518], EORTC QLQ-C30 [519], EORTC QLQ-BLM (модуль по ИРМП) [520] и SF (Short Form)-36 [521, 522]. Недавно для пациентов с РМП был специально разработан и утвержден опросник VCI [523].

Психометрический тест FACT-BL следует использовать для документации осложнений, развитие которых связано с опухолью мочевого пузыря. Применение новых интенсивных техник интервьюирования позволило получать больше информации о КЖСЗ, которая в основном зависит от индивидуальных жизненных предпочтений больного [524].

7.9.2. Выбор метода отведения мочи

Сохраняются противоречия о том, какой метод деривации мочи связан с наилучшим КЖСЗ [243]. Тем не менее большинство пациентов утверждают, что при наличии выбора они бы предпочли ортотопическое отведение мочи, чем подвздошно-кишечный резервуар [525]. В другом исследовании показано, что, хотя функция мочеиспускания лучше у пациентов с кишечным резервуаром, жалобы на качество мочеиспускания одинаковы для обеих групп деривации, что приводит к одинаковой оценке КЖСЗ.

В систематическом обзоре 18 исследований показано небольшое, но статистически незначимое улучшение качества жизни после ортотопической деривации мочи [526]. Тем не менее, при анализе публикаций, в которых сравнивали только подвздошный кондуит и ортотопический резервуар, преимущество в качестве жизни для второй методики достигло статистической значимости.

Благодаря совершенствованию хирургической техники и созданию ортотопического мочевого пузыря результаты нескольких последних исследований поддерживают создание континентной замены мочевого пузыря [362, 520, 527]. У пациентов с резервуаром физиологические функции статистически значимо лучше, и эти больные ведут более активный образ жизни по сравнению с пациентами с подвздошно-кишечным резервуаром. Следует отметить, что параметры КЖСЗ обладают независимым прогностическим влиянием на общую выживаемость [528]. Больные с ортотопическим континентным мочевым пузырем в целом более положительно оценивают такие показатели, как вид собственного тела, социальная и физическая активность, в отличие от оценок их пациентами с уростомой [527, 529]. Стоит отметить, что во все исследования включали преимущественно мужчин. Также представляет собой интерес жалобы на мочеиспускание после формирования ортотопического резервуара у женщин. По данным Bartsch с соавт., частота недержания мочи в дневное и ночное время у 56 женщин составляет 28,6% и 35,2% соответственно. 35 больных (62,5%) выполняли чистую периодическую катетеризацию намного чаще, чем мужчины после аналогичной операции. Кроме того, у пациентов с местно-распространенным РМП ($p = 0,04$) и больных, окончивших колледж ($p = 0,001$), показатели КЖСЗ были ниже [530].

Тем не менее, показатели КЖСЗ, вероятнее всего, связаны с хорошим отбором пациентов. Больные пожилого возраста, более изолированные, возможно лучше справляются с подвздошным кондуитом, а более молодые пациенты, заинтересованные своим внешним видом и сексуальностью, предпочитают ортотопический резервуар.

7.9.3. 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 [531]. В литературе имеется ограниченное число публикаций по оценке КЖСЗ у больных РМП, получающих паллиативное лечение [532], но есть сообщения о симптомах, связанных с мочевым пузырем, облегчаемых путем выполнения паллиативных операций [385], проведения ЛТ [533] и/или ХТ [534].

Показатели выживаемости для альтернативных вариантов органосохраняющего лечения ИРМП (например, применение тримодального подхода) сопоставимы с таковыми после цистэктомии. Тем не менее влияние органосохраняющего лечения на качество жизни достаточно противоречиво [136, 393, 535–538].

7.9.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по КЖСЗ

Выводы	УД
На сегодняшний день не проводилось рандомизированных проспективных исследований по оценке КЖСЗ при различных видах радикального лечения ИРМП	2b
У большинства изучаемых групп больных общая оценка КЖСЗ выглядит хорошей независимо от варианта отведения мочи. По некоторым данным, отведение мочи с созданием искусственного мочевого пузыря характеризуется более высокими показателями КЖСЗ, однако эти сведения противоречивы	
Важные определяющие качества жизни (субъективные) – это личность пациента, стрессоустойчивость и социальная поддержка	

Рекомендации	СР
При проведении у больных ИРМП оценки КЖСЗ рекомендуется использовать валидированные опросники	В
При отсутствии противопоказаний, в том числе сопутствующих заболеваний, особенностей опухоли и ментального состояния, пациентам следует предлагать континентное отведение мочи	С
Дооперационная информация о пациенте, отбор больных, хирургическая техника и тщательное послеоперационное наблюдение – основа достижения хороших длительных результатов	С
Пациенты должны принимать активное участие в принятии лечебных решений	
Необходимо предоставлять четкую и полноценную информацию обо всех возможных преимуществах и побочных эффектах, позволяя больным принять информированное решение	А

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 отведения мочи;
- возможность лечения рецидива [539].

Разработаны номограммы по канцерспецифической выживаемости после радикальной цистэктомии, которые прошли внешнюю валидацию, однако до получения дальнейших данных нельзя рекомендовать их более широкое распространение [540, 541].

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 [542, 543]. Важно, что в этих исследованиях используют различные режимы и методы визуализации, что затрудняет проведение анализа и создание четких рекомендаций. К настоящему времени отсутствуют проспективные исследования, в которых показана эффективность наблюдения после радикальной цистэктомии, и, что более важно, влияние на общую выживаемость [544].

8.2. Локализация рецидива

8.2.1. Местный рецидив

Местный рецидив может развиваться в мягких тканях в зоне вмешательства или ЛУ в области лимфодиссекции. Поражение ЛУ выше уровня бифуркации аорты считается отдаленным метастазированием [542].

В проведенном недавно исследовании по цистэктомии риск развития тазового рецидива составил 5–15%. Большинство рецидивов проявляется в течение первых 24, а чаще – 6–18 мес после выполнения операции. Однако наблюдаются и поздние рецидивы, выявляемые в течение 5 лет после цистэктомии. Прогностическими факторами развития местного рецидива являются категории рТN и рN, а также положительный хирургический край, степень лимфодиссекции и проведение периперативной ХТ [545].

Развитие местного рецидива связано с неблагоприятным прогнозом. Даже при проведении лечения медиана продолжительности жизни находится в пределах 4–8 мес 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 [544].

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 [546]. Отдаленные метастазы чаще развиваются при местно-распространенном РМП (стадии pT3–pT4), с частотой 32–62%, и у пациентов с поражением ЛУ (52–70%) [547].

Чаще всего метастазы поражают ЛУ, легкие, печень и кости. Около 90% метастазов появляется в течение первых 3 лет после операции, как правило, в первые 2 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 мес [548–550].

Несмотря на периодическое обследование, более половины метастазов диагностируются после появления симптомов.

Важность наблюдения в выявлении бессимптомных метастазов и его влияние на выживаемость остается под большим вопросом. Опубликованы исследования, в которых не показано влияния на выживаемость, несмотря на использования протоколов рутинного наблюдения, хотя в других работах авторы пришли к выводу, что выявление бессимптомных метастазов, особенно в легкие, немного улучшает выживаемость [542, 543]. В этой связи мы должны учитывать возможность увеличения выживаемости у пациентов с минимальным объемом метастазов, которым проводится мультимодальное лечение, включая метастазэктомию. Показатели 5-летней выживаемости у пациентов, которым проводится резекция метастазов после объективного ответа на ХТ, составляет 28–33% [495, 502].

Частота развития вторичных опухолей уретры у мужчин составляет 1,5–6,0%, со средним интервалом до появления рецидива 13,5–39,0 мес и медианой выживаемости 28–38 мес, из которых >50% умирают от генерализации процесса.

Вторичные опухоли уретры чаще всего выявляют через 1–3 года после операции. Осуществление профилактической уретерэктомии во время цистэктомии у большинства больных неоправданно. Независимые прогностические факторы риска развития рецидива в уретре включают выполнение цистэктомии при неинвазивном РМП, инвазию в строму предстательной железы и рецидив неинвазивного РМП в анамнезе [544].

У женщин фактором риска считается поражение шейки мочевого пузыря. Во многих исследованиях установлено, что риск развития уретрального рецидива после ортотопического замещения мочевого пузыря (0,9–4% наблюдений) [551–554] статистически значимо ниже, чем после его неортотопического замещения (6,4–11,1% случаев) [545, 551, 553].

На данном этапе отсутствует достаточное число публикаций и единое мнение относительно наблюдения за уретрой: ряд авторов рекомендуют регулярно проводить цитологическое исследование промывных вод и мочи [554], в то время как другие исследователи ставят под сомнение необходимость регулярного наблюдения за уретрой [552, 555, 556]. Исследование промывных вод и цитологическое исследование мочи не оказывают влияния на продолжительность жизни пациентов [555, 557]. 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 [544].

Лечение определяется стадией первичной опухоли и степенью поражения уретры.

- При выявлении в уретре карциномы *in situ* введение вакцины БЦЖ эффективно в 83% случаев [554].
- При наличии инвазивного рака уретрэктомия следует выполнять в том случае, если мочеиспускательный канал – это единственное место локализации опухоли.
- При метастатической болезни показано проведение системной ХТ [558].

В современных исследованиях опухоли в ВМП возникают у 1,8–6,0% пациентов, и последние представляют собой наиболее частую локализацию отдаленного рецидива (3 года наблюдения после радикальной цистэктомии). Медиана общей выживаемости составляет 10–55 мес, а 60–67% больных умирают от метастатической болезни [544].

В недавно проведенном метаанализе показано, что 38% рецидивов в ВМП 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 ВМП – 29,6% [559]. Авторы метаанализа пришли к выводу, что у пациентов с неинвазивным РМП риск рецидива в ВМП в 2 раза выше по сравнению с больными с ИРМП. Мультифокальность опухоли увеличивает риск рецидива в 3 раза, а наличие положительного края резекции мочеточника или уретры – в 7 раз. Радикальная нефруретерэктомия позволяет продлить выживаемость [560].

8.2.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по специфической локализации рецидива

8.2.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по специфической локализации рецидива

Локализация рецидива	Выводы	УД	Рекомендации	СР
Местный рецидив	Прогноз неблагоприятный Лечение следует назначать индивидуально в зависимости от местного распространения опухоли	2b	Варианты лечения включают ХТ, ЛТ и, возможно, операцию, как по отдельности, так и в комбинации	C
Отдаленный рецидив	Прогноз неблагоприятный	2b	ХТ – это метод 1-й линии. При наличии единичных метастазов рассмотреть выполнение метастазэктомии на индивидуальной основе	C
Верхние отделы мочевых путей	Многофокусный РМП (неинвазивный РМП и карцинома <i>in situ</i> или положительный хирургический край в мочеточнике)		См. рекомендации Европейской ассоциации урологов по раку верхних мочевыводящих путей	
Вторичная опухоль мочеиспускательного канала	Стадирование и лечение соответствуют таковым при первичной опухоли уретры	3	При выявлении неинвазивной опухоли возможно проведение местной консервативной терапии	C
			При локализованном ИРМП следует выполнять уретрэктомия	B
			Исследование промывных вод и цитологическое исследование не рекомендуются	A

Хотя нельзя дать общих рекомендаций на основании научных данных высокого уровня, следует рассматривать более тщательное наблюдение пациентов с местно-распространенным РМП и больных с поражением ЛУ. Предлагаемая схема наблюдения включает выполнение КТ каждые 4 мес в течение первого года, далее каждые 6 мес в течение 2-го и 3-го года, затем ежегодно.

У пациентов с многофокусным РМП, неинвазивным РМП и карциномой *in situ* или положительным хирургическим краем в мочеточнике повышен риск развития уротелиального рака ВМП, который может выявляться позднее (>3 лет). В таких случаях наблюдение обязательно включает оценку состояния ВМП, и с этой целью используется КТ [559].

8.3. 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 5 лет наблюдения.

Этот показатель со временем увеличивается до более чем 54% через 15 лет наблюдения. По этой причине рекомендуется проводить длительную оценку функциональных результатов [544] (УД 3). Наблюдение можно прекращать через 15 лет после операции.

Функциональные осложнения могут быть различными и включают недостаточность витамина В₁₂, метаболический ацидоз, ухудшение функции почек, инфекции, стеноз анастомоза между мочеточником и кишечником, осложнения со стороны стомы у пациентов с подвздошным кондуитом, проблемы с удержанием мочи и нарушения опорожнения у больных с ортотопическим резервуаром [544]. В частности, 2/3 женщин требуется катетеризация мочевого пузыря, а почти 45% не могут осуществлять спонтанное мочеиспускание [530]. Недавно было описано повышение риска переломов после радикальной цистэктомии на 21%, что может быть связано с хроническим метаболическим ацидозом и длительной потерей костной ткани [561].

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.

Рекомендации по первичному раку уретры

G. Gakis, J.A. Witjes, E. Compérat, N.C. Cowan, V. Hernández, T. Le Bret,
A. Lorch, M.J. Ribal, A.G. van der Heijden

Помощники в составлении рекомендаций: M. Bruins, E. Linares
Espinós, M. Rouanne, Y. Neuzillet, E. Veskimäe

Перевод: К.А. Ширанов

Научное редактирование: М.И. Коган

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	3
2.3. Будущие цели	4
3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ	4
3.1. Эпидемиология	4
3.2. Этиология	4
3.3. Патоморфология	4
4. СТАДИРОВАНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ	4
4.1. Система стадирования TNM	4
4.2. Степень злокачественности опухоли	5
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
6. ПРОГНОЗ	7
6.1. Отдаленная выживаемость при первичном раке уретры	7
6.2. Прогностические факторы выживаемости при первичном раке уретры	8
7. ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНОГО РАКА УРЕТРЫ	8
7.1. Лечение локализованного 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
7.3. Мультимодальное лечение распространенного рака уретры у лиц обоих полов	9
7.3.1. Предоперационная химиотерапия на основе цисплатина	9
7.3.2. Предоперационная химиолучевая терапия при местнораспространенном плоскоклеточном раке уретры	10
7.4. Лечение переходно-клеточного рака простатического отдела уретры	10
8. НАБЛЮДЕНИЕ	11
9. ЛИТЕРАТУРА	11
10. КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ	11

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, морфолога, онколога 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 третье 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 2017 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 1 января 2014 г. по 20 сентября 2016 г. в базе Embase, Medline, центральном реестре и базе данных систематических обзоров Кокрана. Всего найдено и проанализировано 309 статей. Подробная стратегия для поиска доступна по ссылке: <https://uroweb.org/guideline/primary-urethral-carcinoma/?type=appendices-publications>.

Использованная в тексте литература оценивалась по УД, а рекомендации градируют по степени согласно системе, модифицированной из классификации Оксфордского центра медицинских исследований, основанной на доказательствах [4]. 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 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 (магнитно-резонансная томография (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 неадьювантной и адьювантной терапии при местнораспространенном раке уретры.

3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ

3.1. Эпидемиология

Первичный рак уретры считается редким заболеванием, составляя < 1% всех злокачественных опухолей [5] (ICD-O3 код: C68.0 [6]). В начале 2008 г. распространенность рака уретры в 27 странах ЕС составила 4292 случая с частотой выявления 655 новых случаев в год [7]. Возрастные показатели составили 1,1 на миллион населения (1,6 на миллион у мужчин и 0,6 на миллион у женщин; отношение между мужчинами и женщинами 2,9) [7]. Различия между регионами Европы могут быть связаны с регистрацией и классификацией рака [7]. Кроме того, согласно анализу базы SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results), пик встречаемости первичного рака уретры приходится на возраст ≥ 75 лет (7,6 на миллион). Возрастные показатели составляют 4,3 на миллион у мужчин и 1,5 на миллион у женщин с практически полным отсутствием больных младше 55 лет (0,2 на миллион) [8].

3.2. Этиология

Описаны различные предрасполагающие факторы первичного рака уретры у мужчин, включая стриктуры уретры [9, 10], хроническое раздражение после периодической катетеризации/уретропластики [11–13], наружную лучевую терапию [14], имплантацию радиоактивных зерен [15] и хроническое воспаление уретры/уретрит после инфекций, передаваемых половым путем (кондиломы, вызванные вирусом папилломы человека 16-го типа) [16, 17]. Для рака уретры у женщин факторы риска включают дивертикулы уретры [18–20] и рецидивирующую инфекцию мочевых путей [21]. Светлоклеточная аденокарцинома может иметь врожденную этиологию [22, 23].

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%) [7, 8]. 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%) [24]. В недавнем отчете Национального онкологического реестра Нидерландов по первичному раку уретры показано, что частота переходно-клеточного рака у женщин составляет 45%, аденокарциномы – 29%, плоскоклеточного рака – 19% и других гистологических типов – 6% [25].

4. СТАДИРОВАНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ

4.1. Система стадирования TNM

У мужчин и женщин рак уретры стадируется согласно 7-му изданию классификации TNM [6] (табл. 4.1). Следует отметить, что существует отдельная классификация для рака простатического отдела уретры [6]. Важно, что при раке, развивающемся в дивертикуле уретры, неприменима стадия T2, поскольку в дивертикуле уретры отсутствуют периуретральные мышцы [26].

Таблица 4.1. Классификация TNM по раку уретры (7-е издание) [6]

Первичная стадия опухоли разделена для рака уретры и переходно-клеточного рака простатического отдела уретры

T – первичная опухоль (мужчины и женщины)	
Tx	первичную опухоль нельзя оценить
Tis	карцинома <i>in situ</i>
T0	нет данных за первичную опухоль
Ta	неинвазивная папиллярная опухоль
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)
Первичная опухоль простатического отдела уретры	
Tx	первичную опухоль нельзя оценить
Tis pu	карцинома <i>in situ</i> в простатическом отделе уретры
Tis pd	карцинома <i>in situ</i> в простатических протоках
T0	нет данных за первичную опухоль
Ta	неинвазивная папиллярная опухоль
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 ЛУ	
Nx	регионарные ЛУ нельзя оценить
N0	нет поражения регионарных ЛУ
N1	метастазы в один ЛУ
N2	метастазы в несколько ЛУ
M – отдаленные метастазы	
Mx	отдаленные метастазы нельзя оценить
M0	нет отдаленных метастазов
M1	есть отдаленные метастазы

4.2. Степень злокачественности опухоли

Предыдущая классификация ВОЗ 1973 г., в которой переходно-клеточные раки разделяли на три степени злокачественности (G1–G3), заменена системой градирования 2004 г., по которой переходно-клеточные раки включают папиллярную переходно-клеточную опухоль низкого злокачественного потенциала (PUNLMP), низкой и высокой степени злокачественности. Непереходно-клеточные раки уретры градируются по триноминиальной системе на хорошо дифференцированные (G1), умеренно дифференцированные (G2) и плохо дифференцированные опухоли (G3). В табл. 4.2 приведены различные системы градирования согласно классификации ВОЗ 1973 и 2004 гг. [27]. Классификация 2004 г. соответствует новой классификации ВОЗ 2016 г. [28].

Таблица 4.2. Патоморфологическое градирование переходно-клеточного и непереходно-клеточного первичного рака уретры [27]

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			
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	В

5. ДИАГНОСТИКА И СТАДИРОВАНИЕ

5.1. Анамнез

При появлении клинических симптомов у большинства пациентов (45–57%) с первичным раком уретры выявляется местнораспространенный процесс (T3/T4) [26, 27, 29]. При первичном обращении до 62% больных описывают макрогематурию или кровянистые выделения из уретры. Другие симптомы местнораспространенного рака включают экстрауретральное образование (52%), инфравазикальную обструкцию (48%), тазовую боль (33%), уретро-кожный свищ (10%), формирование абсцесса (5%) или боль при половом акте [29].

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 [30]. 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 [31].

5.3. Цитологическое исследование мочи

При подозрении на первичный рак уретры необходимо проводить цитологическое исследование мочи по Парижской системе [32]. Роль цитологического исследования мочи при первичном раке уретры ограничена, и его чувствительность варьирует от 55 до 59% [33]. 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 [32].

5.4. Диагностическая уретроцистоскопия и биопсия

Диагностическая уретроцистоскопия и биопсия позволяют провести первичную оценку опухоли уретры в отношении распространенности, локализации и гистологического типа [30]. 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 провести тщательное цистоскопическое исследование [3, 34]. 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 (ТУР) (у мужчин можно использовать турникет для остановки кровотока в половом члене). При подозрении на переходно-клеточный рак простатического отдела уретры или простатических протоков трансуретральная биопсия простатического отдела уретры (пять и семь часов) и дистально (в зоне семенного бугорка) от шейки мочевого пузыря позволяет повысить частоту выявления опухоли [35].

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 неoadъювантную химиолучевую терапию и определения степени распространения опухоли перед экзентерацией [36]. Для исключения поражения лимфоузлов необходимо обследовать паховые и тазовые лимфоузлы, используя МРТ или КТ. Для определения отдаленных метастазов всем пациентам с инвазивным раком ($\geq cT1N0M0$) оценивают органы грудной клетки и печень с помощью КТ органов грудной клетки и брюшной полости соответственно [36–40]. При необходимости визуализации верхних мочевыводящих путей показана КТ-урография с экскреторной фазой [41].

5.6. Регионарные лимфоузлы

Увеличение лимфоузлов при раке уретры чаще отражает метастатическое поражение [42, 43]. У мужчин лимфатические сосуды от передней уретры идут в поверхностные и глубокие паховые лимфатические узлы и далее в тазовые (наружные и внутренние подвздошные, запирательные) 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 [44, 45].

Контроль над лимфоузлами при раке уретры достигается путем регионарной лимфодиссекции [30], лучевой терапии [46] или химиотерапии [42]. 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 [30].

Резюме по данным литературы	УД
При клиническом увеличении паховых или тазовых лимфоузлов при морфологическом исследовании часто определяется метастатическое поражение	3

Рекомендации	УД	СР
Диагностика уретрального рака включает уретроцистоскопию с биопсией и цитологическим исследованием мочи	3	В
Для оценки отдаленных метастазов необходимо проводить КТ органов грудной клетки и брюшной полости	3	В
МРТ органов малого таза является предпочтительным методом оценки местного распространения рака уретры (картирование опухоли)	3	В

6. ПРОГНОЗ

6.1. Отдаленная выживаемость при первичном раке уретры

Согласно проекту RARECARE, средние показатели одно- и пятилетней общей выживаемости у пациентов с раком уретры в Европе составляют 71 и 54% соответственно [7]. 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 [8].

6.2. Прогностические факторы выживаемости при первичном раке уретры

В Европе отсутствуют значительные половые различия показателей средней пятилетней общей выживаемости [7]. Прогностические факторы низкой выживаемости при первичном раке уретры включают:

- пожилой возраст (≥ 65 лет) и афроамериканскую расу [7, 47];
- стадию, степень злокачественности, поражение лимфоузлов [43] и наличие метастазов [24];
- размер и проксимальную локализацию опухоли [24];
- объем хирургического вмешательства и тип лечения [24, 47];
- гистологический тип [7, 25, 47];
- наличие сопутствующего рака мочевого пузыря [34];
- локализацию рецидива (в уретре или за пределами уретры) [48].

При интерпретации этих результатов необходимо учитывать некоторые ограничения. В голландском исследовании число больных было небольшим ($n = 91$) [26]. В крупной базе данных SEER ($n = 2046$) не приводился анализ выживаемости в зависимости от типа лечения [25]. Наконец, в отличие от проекта RARECARE [7] в базе данных SEER получены иные результаты по влиянию гистологического типа на выживаемость у мужчин [47].

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 [30]. Показатели выживаемости при опухолях дистальной уретры значительно выше, чем при проксимальных опухолях [49]. 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) [50]. Эти данные свидетельствуют о том, что прогноз определяется преимущественно степенью поражения лимфоузлов. В недавно опубликованных исследованиях получены сопоставимые результаты по органосохраняющей хирургии [51, 52].

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	4	A

7.2. Лечение локализованного рака уретры у женщин

7.2.1. Уретрэктомия и органосохраняющая хирургия

У женщин с локализованным раком уретры наиболее эффективным подходом является первичная радикальная уретрэктомия с удалением всей периуретральной ткани от бульбокавернозных мышц с обеих сторон и дистально до лобкового симфиза и шейки мочевого пузыря со всеми прилегающими мягкими тканями. При поражении передней уретры у женщин показаны удовлетворительные функциональные результаты ушивания шейки мочевого пузыря с формированием аппендикovesикостомы [30].

В недавно опубликованных исследованиях описаны результаты лечения женщин преимущественно с раком передней уретры, у которых сравнивали органосохраняющую операцию или лучевую терапию и первичную уретрэктомии с целью сохранения целостности и функции нижних мочевых путей [53–55]. При отдаленном наблюдении с медианой 153–175 месяцев частота местного рецидива у женщин после резекции уретры с интраоперационным анализом замороженных срезов составила 22–60% при крае дистальной резекции > 2 см. После дополнительных реконструктивных вмешательств у 42% пациенток развилось вторичное недержание мочи [54].

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 дистальной уретры для предотвращения местного или системного прогрессирования [53].

7.2.2. Лучевая терапия

Эффективность лучевой терапии у женщин изучали в ряде ранних исследований со средним периодом наблюдения 91–105 месяцев [46, 50]. При медиане кумулятивной дозы облучения 65 Гр (диапазон 40–106 Гр) показатели пятилетней выживаемости без местного рецидива составили 64%, а семилетней канцероспецифической выживаемости – 49% [46]. В большинстве случаев местный рецидив развивается в течение двух лет после первичного лечения (95%) [50]. Степень распространения рака уретры является единственным фактором, который независимо коррелирует с безрецидивной выживаемостью в отличие от вида лучевой терапии (наружная лучевая или интерстициальная брахитерапия) [46]. В одном исследовании добавление брахитерапии к наружной лучевой терапии позволило снизить риск местного рецидива в 4,2 раза [56]. 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 высокой частотой тяжелых осложнений – 30% [46].

Резюме по данным литературы	УД	СР
При опухолях передней уретры органосохраняющие операции и местная лучевая терапия служат альтернативой первичной уретрэктомии, но они связаны с более высоким риском местного рецидива и отдаленных осложнений	3	В

Рекомендации	УД	СР
Дистальную уретрэктомии можно предлагать в качестве альтернативы первичной уретрэктомии у женщин с опухолями передней уретры при условии достижения отрицательного хирургического края	3	В
Местную лучевую терапию можно предлагать в качестве альтернативы первичной уретрэктомии у женщин с локализованными опухолями уретры, но при этом необходимо обсуждать отдаленные осложнения	3	С

7.3. Мультимодальное лечение распространенного рака уретры у лиц обоих полов

7.3.1. Предоперационная химиотерапия на основе цисплатина

В недавно проведенных ретроспективных исследованиях показана эффективность современных режимов полихимиотерапии на основе цисплатина при распространенном первичном раке уретры, с продолжительной выживаемостью даже при поражении лимфоузлов. Более того, подчеркивается критическое влияние хирургического лечения после химиотерапии на отдаленную выживаемость больных местнораспространенным раком уретры.

В исследовании, включавшем 39 пациентов с распространенным первичным раком уретры, которым проводилась периоперационная химиотерапия на основе препаратов платины, предоперационная химиотерапия была связана с улучшением беспрогрессивной и общей выживаемости в сравнении с выполнением адъювантной химиотерапии после хирургического лечения [57]. В другом исследовании 44 пациентам с местнораспространенным первичным раком уретры проводилась полихимиотерапия на основе цисплатина в зависимости от гистологического типа опухоли. Общая частота ответа для различных режимов составила 72%, а медиана общей выживаемости для всей когорты – 32 месяца. У больных, которым проводится хирургическое вмешательство после химиотерапии, общая выживаемость была статистически значимо выше по сравнению с пациентами, которым проводилась только химиотерапия [42].

7.3.2. 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 [57–62]. 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 [58].

Резюме по данным литературы	УД
При местнораспространенном раке уретры химиотерапия на основе цисплатина до хирургического вмешательства улучшает выживаемость по сравнению с одной операцией	4
При местнораспространенном плоскоклеточном раке уретры остаются не ясны прогностическая роль и время выполнения радикального вмешательства после завершения химиолучевой терапии	4

Рекомендации	УД	СР
В лечении пациентов с местнораспространенным раком уретры должна участвовать многопрофильная команда, включая уролога, лучевого онколога и онколога	4	A
При проведении химиотерапии перед операцией с целью излечения необходимо использовать препараты платины	4	C
При местнораспространенном плоскоклеточном раке уретры для сохранения органа можно предлагать комбинацию радикальной химиолучевой терапии и радиосенсибилизирующей химиотерапии	4	C

7.4. Лечение переходно-клеточного рака простатического отдела уретры

При переходно-клеточном раке простатического отдела уретры стадии T_a или T_{is} показана эффективность местного консервативного лечения с обширной трансуретральной резекцией и последующей инстилляцией вакцины БЦЖ [63, 64]. 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%) [65]. При ТУР предстательной железы повышен риск недооценки степени местного распространения рака простатической уретры, особенно у больных с поражением протоков или стромы [66]. В менее крупных исследованиях частота ответа на БЦЖ-терапию у пациентов с поражением простатических протоков составила от 57 до 75% [63, 67]. В ряде ранних публикаций описаны хорошие онкологические результаты радикальной цистпростатэктомии в качестве первичного метода лечения рака простатического отдела уретры с поражением протоков [68, 69]. В исследовании 24 пациентов с вовлечением простатической стромы, которым выполняли радикальную цистпростатэктомию с картированием лимфоузлов, регионарные метастазы были выявлены в 12 случаях, с увеличением порции пораженных лимфоузлов выше бифуркации подвздошной артерии [70].

Резюме по данным литературы	УД
У пациентов с раком простатического отдела уретры, которым перед БЦЖ-терапией проводится ТУР предстательной железы, эффективность лечения выше, чем при использовании только БЦЖ-терапии	3

Рекомендации	УД	СР
Пациентам с неинвазивным раком уретры или карциномой in situ простатической уретры и простатических протоков можно предлагать органосохраняющее лечение, включая ТУР и БЦЖ-терапию	3	C
При неинвазивном раке уретры или карциноме in situ для повышения эффективности БЦЖ-терапии необходимо предварительно проводить ТУР предстательной железы	3	C
Показания к цистпростатэктомии с расширенной лимфодиссекцией включают неэффективность БЦЖ-терапии или обширное поражение протоков или стромы предстательной железы	3	C

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, уретроцистокопию и поперечно-срезовые методы визуализации, несмотря на отсутствие данных литературы.

9. ЛИТЕРАТУРА (представлена в конце издания)

10. КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Все члены рабочей группы EAU 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 EAU. При этом не использовались внешние источники финансирования и поддержки. EAU – некоммерческая организация, финансовые издержки которой ограничиваются административными расходами, а также оплатой поездок и встреч. Авторам рекомендаций EAU не предоставляла гонораров или какой-либо другой компенсации.



Рекомендации по раку предстательной железы

N. Mottet (председатель), J. Bellmunt, E. Briers
(представитель пациентов), M. Bolla, L. Bourke, P. Cornford
(вице-председатель), M. De Santis, A.M. Henry, S. Joniau, T.B. Lam,
M.D. Mason, H.G. van der Poel, T.H. van der Kwast, O. Rouvière, T. Wiegel

Помощники в составлении рекомендаций: N. Arfi,
R.C.N. van den Bergh, T. van den Broeck, M. Cumberbatch, N. Fossati,
T. Gross, M. Lardas, M. Liew, P. Moldovan, I.G. Schoots, P.M. Willemse

Перевод: К.А. Ширанов

Научное редактирование: И.Г. Русаков

СОДЕРЖАНИЕ

1.	ВВЕДЕНИЕ	10
1.1.	Цели и задачи	10
1.2.	Состав рабочей группы	10
1.2.1.	Благодарности	10
1.3.	Доступные публикации	10
1.4.	История публикаций и резюме по изменениям	10
1.4.1.	История публикаций	10
3.2.3.	Резюме по данным литературы и рекомендации по эпидемиологии и этиологии	11
6.1.5.	Рекомендации по активному наблюдению и выжидательной тактике	11
6.2.7.5.	Рекомендации по расширенной тазовой лимфодиссекции при раке предстательной железы у пациентов со стадией pN+	11
6.3.7.	Резюме по данным литературы и рекомендации по радикальной ЛТ	11
6.9.4.6.	Рекомендации по визуализации у пациентов с биохимическим рецидивом	11
3.2.3.	Резюме по данным литературы и рекомендации по эпидемиологии и этиологии	12
8.3.1.	Рекомендации по качеству жизни у мужчин с локализованным раком предстательной железы в отдаленном периоде	12
8.3.2.	Рекомендации по качеству жизни у мужчин с локализованным раком предстательной железы в отдаленном периоде	12
2.	МЕТОДЫ	12
2.1.	Поиск данных	12
2.2.	Рецензирование	12
2.3.	Будущие цели	13
3.	ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ЭТИОЛОГИЯ	13
3.1.	Эпидемиология	13
3.2.	Этиология	13
3.2.1.	Семейный анамнез/генетические факторы	13
3.2.2.	Факторы риска	14
3.2.2.1.	Метаболический синдром	14
3.2.2.1.1.	Сахарный диабет/метформин	14
3.2.2.1.2.	Холестерин/статины	14
3.2.2.1.3.	Ожирение	14
3.2.2.2.	Диетические факторы	14
3.2.2.3.	Гормонально активные препараты	15
3.2.2.3.1.	Ингибиторы 5-альфа-редуктазы	15
3.2.2.3.2.	Тестостерон	15
3.2.2.4.	Другие факторы риска	15
4.	КЛАССИФИКАЦИЯ И СИСТЕМЫ СТАДИРОВАНИЯ	15
4.1.	Классификация	15
3.2.3.	Резюме по данным литературы и рекомендации по эпидемиологии и этиологии	15
4.2.	Индекс Глисона и группы Международного общества по урологической патологии (ISUP) 2014	16
4.3.	Прогностическая значимость стратификации	17
5.	ДИАГНОСТИКА	17
5.1.	Скрининг и ранняя диагностика	17
5.1.1.	Рекомендации по скринингу и ранней диагностике	19

5.2.	Клиническая диагностика	20
5.2.1.	Пальцевое ректальное исследование	20
5.2.2.	Простатический специфический антиген	20
5.2.2.1.	Плотность ПСА	20
5.2.2.2.	Скорость нарастания ПСА, время удвоения уровня ПСА	20
5.2.2.3.	Соотношение свободного и общего ПСА	20
5.2.2.4.	Дополнительные анализы	21
5.2.2.5.	Маркер ПСА-3	21
5.2.2.6.	Рекомендации по оценке риска у бессимптомных мужчин	21
5.2.3.	Биопсия предстательной железы	21
5.2.3.1.	Первичная биопсия	21
5.2.3.2.	Повторная биопсия при отрицательном результате предыдущей биопсии	22
5.2.3.3.	Сатурационная биопсия	22
5.2.3.4.	Зоны для биопсии и количество столбиков	22
5.2.3.5.	Диагностическая ТУР предстательной железы	23
5.2.3.6.	Биопсия семенных пузырьков	23
5.2.3.7.	Биопсия переходной зоны	23
5.2.3.8.	Антибиотики перед биопсией	23
5.2.3.9.	Местная анестезия	23
5.2.3.10.	Тонкоигольная аспирационная биопсия	23
5.2.3.11.	Осложнения	23
5.2.4.	Роль методов визуализации	23
5.2.4.1.	Трансректальное ультразвуковое исследование и другие методы ультразвукового исследования	23
5.2.4.2.	Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография	24
5.2.4.3.	Рекомендации по методам визуализации	25
5.2.5.	Патоморфологическое исследование пункционных биоптатов предстательной железы	25
5.2.5.1.	Обработка биоптатов	25
5.2.5.2.	Микроскопическое исследование и заключение	25
5.2.5.3.	Анализ тканевых прогностических биомаркеров	26
5.2.6.	Патоморфологическое исследование препарата после радикальной простатэктомии	26
5.2.6.1.	Обработка препарата после радикальной простатэктомии	26
5.2.6.1.1.	Рекомендации по обработке материала после радикальной простатэктомии	27
5.2.6.2.	Заключение по исследованию материала после радикальной простатэктомии	27
5.2.6.2.1.	Индекс Глисона в препарате после радикальной простатэктомии	28
5.2.6.2.2.	Определение экстрапростатического прорастания	28
5.2.6.3.	Объем рака предстательной железы	28
5.2.6.4.	Состояние хирургического края	28
5.2.7.	Рекомендации по диагностике рака простаты	29
5.3.	Диагностика: стадирование	29
5.3.1.	Оценка стадии T	29
5.3.1.1.	Определение	29
5.3.1.2.	Пальцевое ректальное исследование, уровень ПСА и данные биопсии	29
5.3.1.3.	Трансректальное ультразвуковое исследование	30
5.3.1.4.	Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография	30
5.3.2.	Определение стадии N	30
5.3.2.1.	Стадирование поражения лимфоузлов с помощью КТ и МРТ	31
5.3.2.2.	ПЭТ/КТ с ¹¹ C холином	31
5.3.2.3.	Новые методы	31

5.3.3.	Определение стадии М	31
5.3.3.1.	Остеосцинтиграфия	31
5.3.3.2.	Другие методы диагностики	32
5.4.	Рекомендации по стадированию рака предстательной железы	32
6.	ЛЕЧЕНИЕ	33
6.1.	Лечение: отсроченное лечение (выжидательная тактика/активное наблюдение)	33
6.1.1.	Введение	33
6.1.1.1.	Определение	33
6.1.1.1.1.	Активное наблюдение	33
6.1.1.1.2.	Выжидательная тактика	33
6.1.2.	Отсроченное лечение локализованного РПЖ (стадии T1/T2, Nx/N0, M0)	33
6.1.2.1.	Активное наблюдение	33
6.1.2.2.	Выжидательная тактика	35
6.1.2.2.1.	Отбор пациентов для выжидательной тактики	35
6.1.2.2.2.	Сравнение выжидательной тактики и активного лечения	36
6.1.2.3.	Исследование ProtecT	37
6.1.3.	Отсроченное лечение местнораспространенного РПЖ (стадии T3–T4, Nx–N0, M0)	37
6.1.4.	Отсроченное лечение метастатического РПЖ (стадия M1)	37
6.1.5.	Рекомендации по активному наблюдению и выжидательной тактике	37
6.2.	Лечение: радикальная простатэктомия	38
6.2.1.	Введение	38
6.2.2.	РПЖ низкого риска	38
6.2.3.	Локализованный РПЖ промежуточного риска	39
6.2.4.	Локализованный рак предстательной железы высокого риска и местнораспространенный рак	40
6.2.4.1.	РПЖ высокого риска	40
6.2.4.1.1.	Индекс Глисона 8–10 баллов	40
6.2.4.1.2.	Уровень ПСА > 20 нг/мл	40
6.2.4.2.	Местнораспространенный РПЖ	40
6.2.5.	Показания к выполнению и объем расширенной тазовой лимфодиссекции	40
6.2.5.1.	Техника лимфодиссекции	40
6.2.5.1.1.	Анализ сигнальных лимфоузлов	41
6.2.6.	Обоснования для проведения радикальной простатэктомии при раке предстательной железы стадии cN0 в случае морфологического подтверждения опухолевого поражения (pN1)	41
6.2.6.1.	Показатели при стадии pN1	41
6.2.6.1.1.	Прогностические факторы	41
6.2.7.	Адъювантное лечение	41
6.2.7.1.	Адъювантная терапия после радикальной простатэктомии	41
6.2.7.2.	Адъювантная гормональная терапия при раке предстательной железы стадии pN1	41
6.2.7.3.	Адъювантная лучевая терапия	41
6.2.7.4.	Адъювантная химиотерапия	42
6.2.7.5.	Рекомендации по расширенной тазовой лимфодиссекции при раке предстательной железы у пациентов со стадией pN+	42
6.2.8.	Сравнение различных методик радикальной простатэктомии	42
6.2.9.	Показания для проведения нервосберегающей простатэктомии	42
6.2.10.	Рекомендации по радикальной простатэктомии	43
6.3.	Лечение: радикальная лучевая терапия	43
6.3.1.	Введение	43
6.3.2.	технические аспекты: трехмерная конформная лучевая терапия и лучевая	

терапия с модуляцией по интенсивности	43
6.3.3. Лучевая терапия при локализованном раке предстательной железы	44
6.3.3.1. Эскалация дозы	44
6.3.3.2. Режим гипофракционирования	46
6.3.3.3. Неоадъювантная или адъювантная гормональная терапия в комбинации с лучевой терапией	46
6.3.3.4. Неоадъювантная химиотерапия в комбинации с лучевой терапией	51
6.3.3.5. Комбинация лучевой терапии с эскалацией дозы и гормональной терапии	51
6.3.3.6. Предполагаемые стратегии дистанционной лучевой терапии при локализованном раке предстательной железы	52
6.3.3.6.1. Рак предстательной железы низкого риска	52
6.3.3.6.2. Рак предстательной железы промежуточного риска	52
6.3.3.6.3. Рак предстательной железы высокого риска	52
6.3.3.6.4. Местнораспространенный рак предстательной железы: T3-4N0M0	52
6.3.3.6.5. Исследование MRC PR3/PR07 – Межгрупповое исследование PR3/PR07 Национального онкологического института Канады (NCIC)/ Медицинского исследовательского совета Великобритании (MRC)/Юго-Восточной онкологической группы (SWOG)	52
6.3.3.7. Облучение лимфоузлов	53
6.3.3.7.1. Профилактическое облучение тазовых лимфоузлов у пациентов с раком предстательной железы с клинической стадией N0 (установленная стадия cN0)	53
6.3.3.7.2. Стадия cN+ или pN+, M0	53
6.3.4. Протонная лучевая терапия	53
6.3.5. Низкодозная или высокодозная брахитерапия	54
6.3.5.1. Низкодозная брахитерапия при раке предстательной железы	54
6.3.5.2. Высокодозная брахитерапия	54
6.3.6. Ранняя (адъювантная) дистанционная лучевая терапия после радикальной простатэктомии (стадия cN0 или pN0)	55
6.3.6.1. Исследование EORTC 229111	55
6.3.6.2. Исследование ARO	56
6.3.6.3. Исследование SWOG 8794	56
6.3.6.4. Выводы	56
6.4. Лечение: другие методы, кроме радикальной простатэктомии и лучевой терапии, в качестве первичного лечения локализованного рака предстательной железы	57
6.4.1. Введение	57
6.3.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по радикальной ЛТ	57
6.4.2. Криоабляция предстательной железы	58
6.4.3. HIFU-терапия	58
6.4.3.1. Результаты HIFU-терапии рака предстательной железы	59
6.4.4. Фокальная терапия РПЖ	59
6.4.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по экспериментальным методам лечения клинически локализованного рака предстательной железы	60
6.5. Гормональная терапия, целесообразность и доступные препараты	60
6.5.1. Введение	60
6.5.1.1. Различные виды гормональной терапии	60
6.5.2. Терапия, направленная на снижение уровня тестостерона (кастрация)	60
6.5.2.1. Кастрационный уровень	60
6.5.2.2. Двусторонняя орхидэктомия	60
6.5.3. Эстрогены	60
6.5.4. Аналоги рилизинг-гормона лютеинизирующего гормона	61
6.5.4.1. Достижение кастрационного уровня	61
6.5.4.2. Эффект «вспышки»	61

6.5.5.	Антагонисты рилизинг-гормона лютеинизирующего гормона	61
6.5.6.	Антиандрогены	61
6.5.6.1.	Стероидные антиандрогены	61
6.5.6.1.1.	Ципротерона ацетат	62
6.5.6.2.	Нестероидные антиандрогены	62
6.5.6.2.1.	Нилутамид	62
6.5.6.2.2.	Флутамид	62
6.5.6.2.3.	Бикалутамид	62
6.5.7.	Новые препараты (только при кастрационно-рефрактерном раке предстательной железы)	62
6.5.7.1.	Абиратерона ацетат	62
6.5.7.2.	Энзалутамид	63
6.5.8.	Экономическая эффективность различных видов гормональной терапии	63
6.6.	Лечение: метастатический рак простаты	63
6.6.1.	Введение	63
6.6.2.	Прогностические факторы	63
6.6.3.	Первая линия гормональной терапии	63
6.6.3.1.	Профилактика «вспышек»	63
6.6.4.	Комбинированная терапия	63
6.6.4.1.	Максимальная андрогенная блокада	63
6.6.4.2.	Монотерапия нестероидными антиандрогенами	64
6.6.4.3.	Интермиттирующая и непрерывная гормональная терапия	64
6.6.4.4.	Ранняя и отсроченная гормональная терапия	65
6.6.5.	Гормональная терапия в комбинации с химиотерапией	65
6.6.6.	Терапия, направленная на предстательную железу, у мужчин с впервые выявленными метастазами	66
6.6.7.	Терапия, направленная на метастазы	66
6.6.9.	Рекомендации по первой линии терапии метастатического рака предстательной железы	67
6.6.10.	Рекомендации по гормональной терапии метастатического рака предстательной железы	67
6.7.	Лечение рака предстательной железы у мужчин пожилого возраста	68
6.7.1.	Оценка состояния здоровья у мужчин пожилого возраста	68
6.7.1.1.	Введение	68
6.7.1.2.	Оценка ожидаемой продолжительности жизни, сопутствующих заболеваний и состояния здоровья	68
6.7.1.2.1.	Сопутствующие заболевания	68
6.7.1.2.2.	Зависимость в повседневной жизни	69
6.7.1.2.3.	Нарушение питания	69
6.7.1.2.4.	Когнитивное нарушение	69
6.7.1.2.5.	Исходный скрининг с использованием шкалы G8	70
6.7.1.2.6.	Заключение	72
6.7.1.3.	Рекомендации по оценке состояния здоровья у пожилых мужчин	73
6.7.2.	Специфические аспекты лечения рака предстательной железы у пожилых мужчин	73
6.7.2.1.	Локализованный рак предстательной железы	73
6.7.2.1.1.	Отсроченное лечение (активное наблюдение, выжидательная тактика)	73
6.7.2.1.2.	Радикальная простатэктомия	73
6.7.2.1.3.	Дистанционная лучевая терапия	73
6.7.2.1.4.	Малоинвазивные методы лечения	73
6.7.2.1.5.	Гормональная терапия	73
6.7.2.2.	Распространенный рак предстательной железы	74
6.7.2.2.1.	Рак предстательной железы у пациентов, не получавших гормональную терапию	74
6.7.2.2.2.	Метастатический кастрационно-рефрактерный	

рак предстательной железы	74
6.7.3. Рекомендации по лечению мужчин пожилого возраста (> 70 лет)	74
6.8. Краткие рекомендации по первичному лечению рака предстательной железы	75
6.9. Лечение пациентов с биохимическим рецидивом после радикального лечения	79
6.9.1. Введение	79
6.9.2. Определения	79
6.9.2.1. Критерии биохимического рецидива	79
6.9.3. Естественное течение биохимического рецидива	79
6.9.3.1. Биохимический рецидив после радикальной простатэктомии	79
6.9.3.2. Биохимический рецидив после лучевой терапии	79
6.9.4. Оценка наличия метастазов	80
6.9.4.1. Остеосцинтиграфия и КТ органов брюшной полости и малого таза	80
6.9.4.2. ПЭТ/КТ с холином и ацетатом	80
6.9.4.3. Другие радионуклидные методы	81
6.9.4.4. МРТ всего тела и МРТ в аксиальной плоскости	81
6.9.4.5. Оценка местного рецидива	81
6.9.4.5.1. Местный рецидив после радикальной простатэктомии	81
6.9.4.5.2. Местный рецидив после лучевой терапии	81
6.9.4.6. Рекомендации по визуализации у пациентов с биохимическим рецидивом	82
6.9.5. Лечение при только биохимическом рецидиве	82
6.9.5.1. Лучевая терапия у пациентов с биохимическим рецидивом после радикальной простатэктомии с гормональной терапией или без нее	82
6.9.5.1.1. Доза, поля облучения, осложнения	83
6.9.5.1.2. Сравнение адъювантной и спасительной лучевой терапии	84
6.9.5.2. Гормональная терапия	84
6.9.5.3. Выжидательная тактика	85
6.9.6. Лечение пациентов с биохимическим рецидивом после лучевой терапии	85
6.9.6.1. Спасительная радикальная простатэктомия	85
6.9.6.1.1. Онкологические результаты	85
6.9.6.1.2. Осложнения	86
6.9.6.2. Выводы по спасительной радикальной простатэктомии	86
6.9.7. Спасительная криоабляция предстательной железы	86
6.9.7.1. Онкологические результаты	86
6.9.7.2. Осложнения	87
6.9.7.3. Выводы по спасительной криоабляции предстательной железы	87
6.9.8. Спасительная брахитерапия при рецидиве после лучевой терапии	87
6.9.9. HIFU-терапия	88
6.9.9.1. Онкологические результаты	88
6.9.9.2. Осложнения	88
6.9.9.3. Выводы по спасительной HIFU-терапии	88
6.9.10. Наблюдение	88
6.9.11. Спасительная лимфодиссекция	89
6.9.11.1. Рекомендации по спасительной тазовой лимфодиссекции	89
6.9.12. Рекомендации по визуализации и терапии второй линии после радикального лечения	89
6.10. Каstrationно-рефрактерный рак предстательной железы	89
6.10.1. Неметастатический каstrationно-рефрактерный рак предстательной железы	90
6.10.2. Метастатический каstrationно-рефрактерный рак предстательной железы	90
6.10.2.1. Стандартная гормональная терапия при каstrationно-рефрактерном раке предстательной железы	90
6.10.3. Терапия первой линии метастатического каstrationно-рефрактерного рака предстательной железы	92
6.10.3.1. Абиратерон	92
6.10.3.2. Энзалутамид	92

6.10.3.3. Схемы доцетаксела	92
6.10.3.4. Sipuleucel-T	92
6.10.4. Терапия второй линии при метастатическом кастрационно-рефрактерном раке предстательной железы	94
6.10.4.1. Кабазитаксел	94
6.10.4.2. Абиратерона ацетат у пациентов, которые получали доцетаксел	95
6.10.4.3. Энзалутамид у пациентов, которые получали доцетаксел	95
6.10.4.4. Ra-223	95
6.10.5. Лечение пациентов с метастатическим кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы, которые получали доцетаксел и одну линию гормональной терапии	96
6.10.6. Мониторинг терапии	96
6.10.7. Когда необходимо менять терапию	96
6.10.8. Симптоматическая терапия при метастатическом кастрационно-рефрактерном раке предстательной железы	96
6.10.8.1. Частые осложнения, вызванные костными метастазами	97
6.10.9. Профилактика скелетных осложнений	97
6.10.9.1. Бисфосфонаты	97
6.10.9.2. Ингибиторы лиганда RANK	97
6.10.10. Резюме по данным литературы и рекомендации по методам лечения, повышающим выживаемость при кастрационно-рефрактерном раке предстательной железы	98
6.10.12. Рекомендации по паллиативному лечению кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы	98
7. НАБЛЮДЕНИЕ	98
7.1. Наблюдение после местного лечения	98
7.1.1. Определение	98
7.1.2. Для чего необходимо наблюдение?	98
7.1.3. Как проводить наблюдение?	99
7.1.3.1. Мониторирование уровня ПСА	99
7.1.3.2. Критерии биохимического прогрессирования	99
7.1.3.3. Мониторирование уровня ПСА после РПЭ	99
7.1.3.4. Мониторирование ПСА после лучевой терапии	100
7.1.3.5. Пальцевое ректальное исследование	100
7.1.3.6. ТРУЗИ, остеосцинтиграфия, КТ, МРТ, 11С-холин ПЭТ/КТ	100
7.1.3.6.1. Биопсия под контролем ТРУЗИ/МРТ	100
7.1.4. Когда проводить наблюдение?	100
7.1.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по наблюдению после радикального лечения	100
7.2. Наблюдение во время гормональной терапии	101
7.2.1. Введение	101
7.2.2. Цели наблюдения	101
7.2.3. Методы наблюдения	101
7.2.3.1. Клиническое наблюдение	101
7.2.3.1.1. Мониторирование уровня ПСА	101
7.2.3.1.2. Креатинин, гемоглобин и оценка функции печени	101
7.2.3.1.3. Остеосцинтиграфия, УЗИ и рентгенография органов грудной клетки	102
7.2.3.1.4. Мониторирование уровня тестостерона	102
7.2.3.1.5. Оценка метаболических осложнений	102
7.2.4. Когда проводить наблюдение	102
7.2.4.1. Пациенты со стадией M0-M1	102
7.2.4.2. Кастрационно-рефрактерный РПЖ	102
7.2.5. Рекомендации по наблюдению после ГТ	103

8.	КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	103
8.1.	Введение	103
8.2.	Нежелательные явления различных методов лечения рака предстательной железы	103
8.2.1.	Радикальная простатэктомия	103
8.2.1.1.	Ранние осложнения расширенной тазовой лимфодиссекции	104
8.2.2.	Лучевая терапия	104
8.2.2.1.	Осложнения дистанционной лучевой терапии	104
8.2.2.2.	Осложнения брахитерапии	105
8.2.3.	Методы местной терапии, кроме радикальной простатэктомии или лучевой терапии	107
8.2.3.1.	Осложнения криотерапии	107
8.2.3.2.	Осложнения HIFU-терапии	107
8.2.4.	Гормональная терапия	107
8.2.4.1.	Сексуальная функция	107
8.2.4.2.	Приливы	107
8.2.4.3.	Другие системные побочные эффекты гормональной терапии	108
8.2.4.4.	Переломы костей, не связанные с метастазами	108
8.2.4.4.1.	Изменения образа жизни перед началом длительной ГТ	108
8.2.4.4.2.	Варианты ГТ	108
8.2.4.4.3.	Бисфосфонаты	108
8.2.4.5.	Метаболические изменения	109
8.2.4.6.	Сердечно-сосудистые заболевания	109
8.2.4.7.	Слабость	109
8.2.4.8.	Побочные эффекты со стороны нервной системы	110
8.3.	Общее качество жизни у мужчин с раком предстательной железы	110
8.3.1.	Показатели качества жизни у мужчин с локализованным раком предстательной железы в отдаленном периоде (> 12 месяцев)	111
8.3.2.	Улучшение качества жизни у мужчин с диагностированным раком предстательной железы	111
9.	ЛИТЕРАТУРА	112
10.	КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ	112

1. ВВЕДЕНИЕ

1.1. Цели и задачи

Группа Европейской ассоциации урологов (EAU) 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, патолог и представитель пациентов.

Все разделы по визуализации составлены совместно с Европейским обществом урогениальной радиологии (ESUR). Представители ESUR в рабочей группе рекомендации по РПЖ включают (в алфавитном порядке): проф., д-р O. Rouvière и д-р I.G. Schoots.

Раздел 6.3 «Лечение: радикальная лучевая терапия» разработан совместно с Европейским обществом лучевой терапии и онкологии (ESTRO). Представители ESTRO в рабочей группе EAU по рекомендациям по РПЖ (в алфавитном порядке): проф., д-р M. Bolla, д-р A. Henry, проф., д-р M. Mason и проф., д-р T. Wiegel.

Все эксперты, принимавшие участие в написании настоящих рекомендаций, представили данные по возможному конфликту интересов, которые можно посмотреть на сайте EAU: <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/?type=panel>.

1.2.1. Благодарности

Рабочая группа EAU по составлению клинических рекомендаций по РПЖ выражает благодарность за поддержку и огромный опыт, предоставленные заслуженным профессором медицинской онкологии J.-P. Droz (Лион, Франция) при написании раздела «Лечение РПЖ у пожилых пациентов». Трудно переоценить его вклад как ведущего эксперта в этой области и члена Международного общества гериатрической онкологии.

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 EAU: <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>.

1.4. История публикаций и резюме по изменениям

1.4.1. История публикаций

Первые рекомендации EAU по РПЖ опубликованы в 2001 г. Настоящее печатное издание представляет собой полное обновление рекомендаций 2016 г. 1.4.2. Резюме по изменениям

В клинических рекомендациях 2017 г. для всех разделов посредством структурированного литературного поиска найдены, сопоставлены и оценены новые и клинически значимые данные.

Основные изменения в рекомендациях 2016 г.:

- Глава 3 «Эпидемиология и этиология» – полностью изменена.
- Глава 4 «Классификация и системы стадирования» – добавлен новый раздел (4.3 «Прогностическая значимость стратификации»). В табл. 5.3 включена дополнительная информация по системе Международного общества урологической патологии (группы риска EAU по биохимическому рецидиву локализованного и местнораспространенного рака предстательной железы).
- Раздел 6.6.8 «Методы визуализации в качестве маркера ответа при метастатическом раке предстательной железы» – новый раздел.
- Глава 6.7 «Лечение рака предстательной железы у мужчин пожилого возраста» – добавлено два новых рисунка.
- Глава 8 «Качество жизни у пациентов с раком предстательной железы» составлена с учетом результатов систематического обзора (см. ниже). В настоящее время проводится второй обзор, результаты которого будут включены в рекомендации 2018 г.

В следующих разделах внесены изменения в резюме по данным литературы и рекомендациям.

3.2.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по эпидемиологии и этиологии

Данные 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 прогрессирования РПЖ
Ингибиторы 5-альфа-редуктазы не одобрены Европейским медицинским агентством (ЕМА) для профилактики 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
В настоящее время нельзя дать четких рекомендаций по профилактическим или диетическим мероприятиям для снижения риска развития РПЖ.

Таблица 5.3. Группы риска ЕАУ по биохимическому рецидиву локализованного и местнораспространенного РПЖ

Определение			
Низкий риск	Промежуточный риск	Высокий риск	
ПСА < 10 нг/мл, индекс Глисона < 7 (группа ISUP 1), стадия сT1-2a	ПСА 10–20 нг/мл, или индекс Глисона = 7 (группа ISUP 2/3), или стадия сT2b	ПСА > 20 нг/мл, индекс Глисона > 7 (группа ISUP 4/5), стадия сT2c	Любой уровень ПСА Любой индекс Глисона сT3-4 или сN+ Любая группа ISUP
Локализованный процесс			Местнораспространенный процесс

6.1.5. Рекомендации по активному наблюдению и выжидательной тактике

Рекомендации – активное наблюдение	УД	СР
Перед контрольной биопсией необходимо выполнить мпМРТ	2b	B
Контрольная биопсия включает систематическую и таргетную биопсию	2a	B

6.2.7.5. Рекомендации по расширенной тазовой лимфодиссекции при раке предстательной железы у пациентов со стадией pN+

Рекомендации	УД	СР
Во время РПЖ не рекомендуется выполнять исследование замороженных срезов, чтобы определить, продолжать или прекратить операцию	2a	A

6.3.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по радикальной ЛТ

Рекомендации	УД
Необходимо предлагать РПЭ и ЛТ пациентам с РПЖ низкого и промежуточного риска и ожидаемой продолжительностью жизни > 10 лет	1b
При РПЖ низкого риска и ожидаемой продолжительностью жизни > 10 лет следует обсуждать с пациентами тактику активного наблюдения и ЛТ в качестве альтернативы РПЭ	1b

Рекомендации	УД	СР
Умеренное гипофракционирование с использованием ЛТМИ, включая ЛТ под контролем визуализации, показано только тщательно отобранным пациентам с локализованным РПЖ (как обсуждалось в тексте)	1a	A
Умеренное гипофракционирование необходимо проводить с соблюдением протоколов исследований с сопоставимыми показателями токсичности, например, 60 Гр/20 фракций в течение четырех недель или 70 Гр/28 фракций в течение шести недель	1a	A

6.9.4.6. Рекомендации по визуализации у пациентов с биохимическим рецидивом

Биохимический рецидив после РПЭ	УД	СР
Уровень ПСА \geq 1 нг/мл: рекомендуется ПЭТ/КТ с холином или PMSA	2b	A

3.2.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по эпидемиологии и этиологии

8.3.1. Рекомендации по качеству жизни у мужчин с локализованным раком предстательной железы в отдаленном периоде

Необходимо информировать пациентов, которым предлагают активное наблюдение, что общее качество жизни через пять лет будет сопоставимым с больными после РПЭ или ЛТ.

Следует обсуждать с больными отрицательное влияние РПЭ на функцию мочеиспускания и сексуальную функцию, а также негативное влияние ЛТ на функцию кишечника.

Необходимо информировать пациентов, которым проводится брахитерапия, об отрицательном влиянии на симптомы накопления через год после лечения, которое не сохраняется через пять лет.

8.3.2. Рекомендации по качеству жизни у мужчин с локализованным раком предстательной железы в отдаленном периоде

Пациентам, получающим ГТ, рекомендуется 12 недель комбинированных аэробных и анаэробных упражнений под наблюдением опытного специалиста.

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.

2. МЕТОДЫ

2.1. Поиск данных

В клинических рекомендациях 2016 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 Кокрана за период с 1 января 2015 г. до 23 июня 2016 г. Всего было найдено 1914 публикаций, которые оценивали по клинической значимости. Поисковая стратегия опубликована по адресу: <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/?type=appendices-publications>.

Несколько разделов рекомендаций обновлены на основании результатов систематических обзоров, по темам, выбранным в качестве приоритетных. Эти обзоры были проведены по стандартной методологии Кокрана; <http://www.cochranelibrary.com/about/about-cochrane-systematic-reviews.html>.

- Какова отрицательная прогностическая ценность мультипараметрической МРТ в исключении рака предстательной железы на биопсии?
- Систематический обзор и метаанализ группы экспертов ЕАУ по рекомендациям по РПЖ (до публикации) [3].
- Преимущества и недостатки различных схем лимфодиссекции во время радикальной простатэктомии при раке предстательной железы: систематический обзор [4].
- Систематический обзор показателей качества жизни по данным исходов, описываемых пациентом (PROMS), после первичного лечения клинически локализованного рака предстательной железы.

Использованная в тексте литература оценивалась по уровню доказательности (УД), а рекомендации градируют по степени (СР) согласно системе, модифицированной из классификации Оксфордского центра медицинских исследований, основанной на доказательствах [2]. 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. Кроме того, в составлении рекомендаций по РПЖ принимали участие Международное общество по гериатрической онкологии (SIOG) и Европейское общество по лучевой терапии и онкологии (ESTRO).

2.2. Рецензирование

Рабочая группа прорецензировала текст, измененный по результатам систематических обзоров. Кроме того, перед публикацией выполнена рецензия следующих разделов:

- раздел 5.2.3 – роль методов визуализации в диагностике РПЖ;
- раздел 5.3 – роль методов визуализации в стадировании РПЖ;
- раздел 6.1.2.1 – роль мультипараметрической магнитно-резонансной томографии при активном наблюдении;
- раздел 6.6.8 «Методы визуализации в качестве маркера ответа при метастатическом РПЖ» – новый раздел;
- разделы 6.10.4 и 6.10.5 – роль методов визуализации при биохимическом рецидиве после радикального лечения РПЖ;
- раздел 6.10 – лечение пациентов с биохимическим рецидивом после радикального лечения;
- раздел 6.10 – лечение кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы.

2.3. Будущие цели

В обновление рекомендаций 2018 г. будут включены результаты продолжающихся и новых систематических обзоров.

В настоящее время проводятся следующие систематические обзоры:

- Как влияет биохимический рецидив после радикального лечения рака предстательной железы на общую и канцероспецифическую выживаемость и развитие отдаленных метастазов? [6].
- Какие мероприятия имеют доказательную основу в повышении болезнь-специфического качества жизни у мужчин с раком предстательной железы?

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 [7]. Показатели РПЖ на аутопсии во всем мире примерно одинаковы [8]. 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 [9].

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 [7, 8].

Показатели смертности от РПЖ по всему миру варьируют слабее, хотя они выше в популяциях выходцев из 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) [7].

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 [10, 11]. При этом лишь у небольшой части пациентов (~9%) развивается истинный наследственный РПЖ. Он определяется как три и более родственников с РПЖ или не менее двух родственников с РПЖ, диагностированным в раннем возрасте (< 55 лет) [11]. У больных с наследственным РПЖ, как правило, диагноз устанавливается на 16 лет раньше, чем в среднем, но клиническое течение рака по другим параметрам, включая агрессивность, не отличается [11, 12]. У мужчин африканского происхождения выше встречаемость РПЖ и, как правило, он имеет более агрессивное течение [13].

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, обуславливающих риск РПЖ, что составляет ~38,9% наследственного риска заболевания [14, 15]. Кроме того, встречаемость наследственных мутаций в генах, опосредующих процессы восстановления ДНК, у мужчин с метастатическим РПЖ составляет 11,8% [16]. 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 [17, 18]. В настоящее время продолжаются исследования носителей мутации BRCA, связанной с РПЖ [19].

3.2.2. Факторы риска

У японцев, переехавших в Калифорнию, риск возрастает еще больше и приближается к риску развития РПЖ у американцев [20]. В качестве этиологически важных факторов для прогрессирования от латентного до клинически значимого РПЖ обсуждаются различные экзогенные факторы и факторы окружающей среды [21]. 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 более трех компонентов связано со снижением риска (отношение риска (ОР) 0,70; 95% ДИ 0,60–0,82) [22, 23].

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) [24]. 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; $p = 0,50$) [25].

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 [26]. В исследовании REDUCE не подтверждено превентивного эффекта статинов в отношении риска РПЖ [25].

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; $p = 0,042$) [27]. Это влияние преимущественно объясняется факторами окружающей среды, определяющими рост/индекс массы тела, чем их генетически детерминированным ростом или индексом массы тела [28].

3.2.2.2. Диетические факторы

В литературе описана связь между различными диетическими факторами и РПЖ (табл. 5.1).

Таблица 5.1. Диетические факторы, связанные с РПЖ

Алкоголь	Высокое потребление алкоголя, а также полное воздержание от алкоголя повышают риск РПЖ и смерти от РПЖ [29]
Молочные продукты	Обнаружена слабая корреляция между уровнем инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1), высоким уровнем белка в молочных продуктах и риском РПЖ [30]
Жиры	Не выявлена связь между приемом длинноцепочечных омега-3 полиненасыщенных жирных кислот и РПЖ [31]. Не исключена связь между потреблением жареной пищи и риском РПЖ [32]
Ликопен (каротины)	В метаанализе выявлена тенденция к благоприятному эффекту ликопенов на встречаемость РПЖ [33], но в рандомизированных исследованиях, в которых сравнивали ликопен и плацебо, не выявлено снижения частоты РПЖ [34]
Мясо	В метаанализе не показано связи между потреблением красного или обработанного мяса и РПЖ [35]
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 [36, 37]
Селен/витамин E	Препараты селена и витамина E не влияют на встречаемость РПЖ [38]

3.2.2.3. Гормонально активные препараты

3.2.2.3.1. Ингибиторы 5-альфа-редуктазы

Хотя ингибиторы 5-альфа-редуктазы могут иметь потенциальный эффект на профилактику или более позднее развитие РПЖ (около 25%, только с индексом Глисона 6 баллов), необходимо сопоставить это преимущество с побочными эффектами препаратов и повышенным риском РПЖ высокого риска [39–41]. Ни один из ингибиторов 5-альфа-редуктазы не зарегистрирован по этому показанию.

3.2.2.3.2. Тестостерон

У мужчин с гипогонадизмом заместительная терапия тестостероном не повышает риск РПЖ [42].

3.2.2.4. Другие факторы риска

Облысение связано с более высоким риском смерти от РПЖ [43]. Гонорея повышает риск развития РПЖ (ОР 1,31; 95% ДИ 1,14–1,52) [44]. По данным метаанализа, профессиональная вредность также играет свою роль – работа в ночные смены повышает риск РПЖ (2,8%; $p = 0,030$) [45]. 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) [47].

Напротив, вазэктомия не увеличивает риск развития РПЖ [48]. Не выявлено связи между самостоятельно выявленными акне и риском (агрессивного) РПЖ [49]. В литературе опубликованы противоречивые данные по использованию аспирина или нестероидных противовоспалительных средств и риску РПЖ [50, 51].

Воздействие ультрафиолетовых лучей снижает риск РПЖ (отношение вероятности (ОВ) 0,91; 95% ДИ 0,88–0,95) [52]. Циркумцизио обладает протективным эффектом [53].

Частая эякуляция (> 21 раза в месяц по сравнению с 4–7 разами) снижает риск РПЖ на 20% [54].

3.2.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по эпидемиологии и этиологии

Данные 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 прогрессирования РПЖ
Ингибиторы 5-альфа-редуктазы не одобрены Европейским медицинским агентством (ЕМА) для профилактики 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
В настоящее время нельзя дать четких рекомендаций по профилактическим или диетическим мероприятиям для снижения риска развития РПЖ.

4. КЛАССИФИКАЦИЯ И СИСТЕМЫ СТАДИРОВАНИЯ

4.1. Классификация

Целью систем классификации опухолей является объединение пациентов со схожими клиническими результатами. Это позволяет разработать исследования относительно однородных групп пациентов, сравнивать клинические и морфологические данные, полученные в различных клиниках по всему миру, и составить рекомендации по лечению. В настоящих рекомендациях используется классификация по стадированию РПЖ 2009 г. «Опухоль, лимфоузлы, метастазы» (табл. 5.2) [55] и классификация РПЖ по группам риска ЕАУ, основанная на классификации D'Amico (табл. 5.3) [56]. Последняя классификация разделяет пациентов со схожим риском биохимического рецидива после радикальной простатэктомии (РПЭ) или дистанционной лучевой терапии (ДЛТ).

Таблица 5.2. TNM-классификация РПЖ [55]

T – первичная опухоль	
T _x	недостаточно данных для оценки первичной опухоли
T ₀	первичная опухоль не определяется
T ₁	клинически не определяемая опухоль, непальпируемая и не выявляемая при визуализации (невизуализируемая)
T _{1a}	опухоль, случайно выявленная при патоморфологическом исследовании не более чем в 5% удаленной ткани
T _{1b}	опухоль, случайно выявленная при патоморфологическом исследовании более чем в 5% удаленной ткани
T _{1c}	опухоль выявлена при пункционной биопсии (выполненной, например, по поводу повышенного уровня простат-специфического антигена ПСА)
T ₂	опухоль локализована в предстательной железе (ПЖ)
T _{2a}	опухоль занимает не более половины одной доли ПЖ
T _{2b}	опухоль занимает более половины одной доли ПЖ, но не распространяется на вторую долю
T _{2c}	опухоль занимает обе доли ПЖ
T ₃	опухоль прорастает за пределы капсулы ПЖ ¹
T _{3a}	экстракапсулярное прорастание (одно- или двустороннее), включая микроскопическое прорастание в шейку мочевого пузыря
T _{3b}	опухоль прорастает в один или оба семенных пузырька
T ₄	опухоль сростается 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)²	
N _x	недостаточно данных для оценки регионарных ЛУ
N ₀	метастазы в регионарных ЛУ отсутствуют
N ₁	метастазы в регионарных ЛУ
M – отдаленные метастазы³	
M _x	недостаточно данных для оценки отдаленных метастазов
M ₀	отдаленные метастазы отсутствуют
M ₁	отдаленные метастазы
M _{1a}	метастазы в одном или более нерезионарных ЛУ
M _{1b}	метастазы в кости (-ях)
M _{1c}	метастазы в других тканях и органах

¹ Инвазия опухоли в верхушку или капсулу (но не за ее пределы) ПЖ классифицируется как pT2, а не как pT3.

² Метастазы размером не более 0,2 см относятся к стадии pN1.

² Категории T2a-c остаются только для клинической стадии (cT2). В классификации TNM 2017 г.

патоморфологическая стадия T не разделяется на отдельные подгруппы (существует только стадия pT2).

³ При наличии более одной локализации метастазов стадирование следует проводить с учетом наиболее распространенного процесса. (p)M1c является наиболее поздней стадией.

4.2. Индекс Глисона и группы Международного общества по урологической патологии (ISUP) 2014

Индекс Глисона РПЖ в биопсийном материале (модифицированная система ISUP 2005 г.) рассчитывается как сумма самого распространенного паттерна Глисона (первичного) и второго по объему паттерна (вторичного), если присутствует 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 преимущественно 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 ≤ 4 баллов [57]. Помимо описания характеристик РПЖ в каждом биоптате нужно указывать общий индекс Глисона на основании положительных биоптатов. На конференции ISUP 2014 г. по РПЖ предложена концепция разделения индекса Глисона по группам риска [58, 59] от 1 до 5 (табл. 5.4), 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).

Классификация основана на включении РПЖ с индексом Глисона ≤ 6 баллов в группу 1, а с индексом 9–10 баллов – в группу 5. При этом индекс Глисона 7 баллов разделяется на группу 3 (3 + 4) и группу 4 (4 + 3).

Таблица 5.3. Группы риска ЕАУ по биохимическому рецидиву локализованного и местнораспространенного РПЖ

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

Таблица 5.4. Группы степени злокачественности РПЖ Международного общества по урологической патологии 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

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 [59] 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 [60].

5. ДИАГНОСТИКА

5.1. Скрининг и ранняя диагностика

Под популяционным, или массовым, скринингом понимается обследование мужчин (входящих в группу риска) без симптомов заболевания. Обычно он организуется министерством здравоохранения. В отличие от этого ранняя диагностика или внеплановое обследование проводится в отдельных клинических случаях и инициируется лицом (пациентом), проходящим обследование, и/или его лечащим врачом. Оба типа обследований преследуют две главные цели:

- снижение смертности от РПЖ;
- как минимум сохранение качества жизни, выраженное в увеличении продолжительности жизни с поправкой на качество жизни (индекс QALY).

В индустриальных странах прослеживаются чрезвычайно неоднородные показатели смертности от РПЖ [61]. 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 [62]. Тем не менее все еще не представлены доказательства первого уровня того, что скрининг с использованием оценки уровня ПСА снижает смертность от РПЖ [63].

В настоящее время скрининг РПЖ является одной из наиболее противоречивых тем в урологической литературе [64]. В 2009 г. впервые опубликованы результаты трех крупных проспективных рандомизированных клинических исследований [65–67]. Кроме того, доступно огромное количество статей, обсуждений и дебатов, которые привели к противоречивым мнениям и позициям систем

здравоохранения. Ряд авторов считают, что использование последних рекомендаций Американской ассоциации урологов [68] или группы экспертов США по профилактике заболеваний (U.S. Preventive Services Task Force) по скринингу [69] приведет к тому, что у большого количества мужчин будет пропущен агрессивный РПЖ [70, 71]. 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 [72]. 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 позволяет получить качественные научные данные, которые необходимы для ответа на этот клинический вопрос.

Основным резюме данных, опубликованных по скринингу РПЖ, считается обзор базы данных Кохрана, проведенный в 2013 г. [63]. Позднее опубликовано его обновление [73]. Обновленные результаты (основаны на литературном поиске до 3 апреля 2013 г.) практически идентичны результатам анализа 2013 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 (Т3-4, N1, M1) (ОР 0,80; 95% ДИ 0,73–0,87).
- По результатам пяти рандомизированных исследований, включавших более 341 000 мужчин, преимущества в канцероспецифической выживаемости не выявлено (ОР 1,00; 95% ДИ 0,86–1,17). Этот показатель был основным оцениваемым критерием во всех крупных исследованиях.
- По результатам четырех 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 [40, 41].

Влияние на качество жизни по-прежнему неизвестно [74–76], но ни в одном из исследований не показано отрицательного влияния на популяционном уровне. Это стало основой для настоятельных рекомендаций против популяционного систематического скрининга во всех странах, включая европейские.

С 2013 г. в Европейском рандомизированном исследовании скрининга РПЖ (ERSPC) представлены обновленные данные 13-летнего наблюдения (табл. 5.5) [77]. 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 оно меньше аналогичного показателя для рака молочной железы [78].

Таблица 5.5. Данные наблюдения из исследования ERSPC [77]

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

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

Группа повышенного риска РПЖ включает мужчин в возрасте более 50 лет, или более 45 лет при отягощенном семейном анамнезе (по отцовской и материнской линии) [79], или афроамериканской расы [80]. Кроме того, у мужчин с уровнем ПСА > 1 нг/мл в возрасте 40 лет и > 2 нг/мл в возрасте 60 лет [81, 82] также повышен риск смерти от РПЖ или выявления метастатического РПЖ. 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 [19, 83]. Показано, что ряд новых биологических маркеров, включая TMPRSS2-Erg fusion, PCA3 [84, 85] или калликрейны, которые входят в маркеры PHI и 4Kscore [86, 87], повышают чувствительность и специфичность ПСА, позволяя снизить гипердиагностику. Опубликованных к настоящему времени данных недостаточно, чтобы дать рекомендации.

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>;
- 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 [88].

Если после информированной беседы мужчина согласен на раннее выявление РПЖ, необходимо выполнить пальцевое ректальное исследование (ПРИ) и сделать анализ ПСА [89]. Оптимальный интервал для анализа ПСА и ПРИ не определен и отличается в нескольких проспективных исследованиях. 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 [90].

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 6.7 по лечению РПЖ у пожилых мужчин и недавно опубликованных рекомендациях SIOG [91].

На основании доступных в настоящее время инструментов, индивидуализированная стратегия позволяет выявить большое количество незначимых опухолей (более 50% в некоторых исследованиях), большинство из которых не требуют активного лечения (раздел 6.1, отсроченное лечение). 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.

5.1.1. Рекомендации по скринингу и ранней диагностике

Рекомендации	УД	СР
Не предлагайте мужчинам анализ ПСА без информирования о возможных рисках и преимуществах	3	В
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	В
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; • при уровне ПСА > 1 нг/мл в возрасте 40 лет; • при уровне ПСА > 2 нг/мл в возрасте 60 лет	2b	А
Можно рассматривать риск-адаптированную стратегию (в зависимости от исходного уровня ПСА) с анализом ПСА каждые 2 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 восемь лет	3	С
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	А

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.

5.2.1. Пальцевое ректальное исследование

Большинство РПЖ локализируются 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 [92]. Пальпация подозрительных очагов у больных с уровнем ПСА ≤ 2 нг/мл имеет положительную прогностическую ценность 5–30% [93]. Изменения на ПРИ коррелируют с повышенным риском более высокого индекса Глисона и поэтому считаются показанием для биопсии ПЖ [94, 95].

5.2.2. Простатический специфический антиген

Введение ПСА в качестве маркера произвело революцию в диагностике РПЖ [96]. ПСА органоспецифический, однако не считается специфическим для рака, поскольку его уровень может быть повышенным при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), простатите и других незлокачественных состояниях. Уровень ПСА в качестве независимого показателя обладает более высокой прогностической ценностью, чем изменения на ПРИ и ТРУЗИ [97].

Единые международные стандарты относительно измерения уровня ПСА не установлены [73]. 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 [99]. В табл. 5.6 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 [100].

Таблица 5.6. Риск РПЖ при низком уровне ПСА

Уровень ПСА, нг/мл	Риск РПЖ, %	Риск индекса Глисона ≥ 7 баллов (%)
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 6.1.3).

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) [101];
- время удвоения уровня ПСА, которое выражает экспоненциальное увеличение ПСА с течением времени, отражая относительные изменения [102].

Эти два критерия могут иметь прогностическую ценность у пациентов, которым проводилось лечение по поводу РПЖ [103]. 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 [104–107].

5.2.2.3. Соотношение свободного и общего ПСА

Соотношение свободного и общего (с/о) ПСА используют для дифференциальной диагностики ДГПЖ и РПЖ. Этот показатель позволяет определить категории риска РПЖ у мужчин с общим уровнем ПСА от 4 до 10 нг/мл при отсутствии изменений на ПРИ. В ходе проспективного много-

центрового исследования РПЖ был выявлен при биопсии у 56% мужчин с с/о ПСА < 0,1 и только у 8% мужчин с с/о ПСА > 0,25 нг/мл [108]. Кроме того, с/о ПСА не имеет клинического значения при уровне общего ПСА > 10 нг/мл и наблюдении пациентов с ранее диагностированным РПЖ.

Несмотря на это, данный критерий следует использовать с осторожностью, поскольку на с/о ПСА могут влиять некоторые методологические и клинические факторы (нестабильность свободного ПСА при комнатной температуре и 4 °С, различные условия анализа, сопутствующая ДГПЖ больших размеров) [109].

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-PSA изоформы (p2PSA)), а также тест на 4 калликреина (4К) (определяется свободный, интактный, общий ПСА и калликреин-подобная пептидаза 2 (hK2)). 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 4К превосходят ПСА по выявлению РПЖ, с улучшением прогнозирования клинически значимого РПЖ у мужчин с уровнем ПСА от 2 до 10 нг/мл [87, 110, 111]. При прямом сравнении диагностическая ценность обоих анализов сопоставима [112].

5.2.2.5. Маркер ПСА-3

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 [113–116].

Показатель ПСА-3 увеличивается с ростом объема ПЖ, однако получены противоречивые данные о том, позволяет ли прогнозировать уровень ПСА-3 индекс Глисона, и его использование в качестве инструмента мониторинга при динамическом наблюдении не подтверждено [117]. Основным показанием для оценки ПСА-3 в моче может быть определение показаний к повторной биопсии у мужчин с отрицательным результатом первичной биопсии, однако его экономическая эффективность пока не определена [118].

5.2.2.6. Рекомендации по оценке риска у бессимптомных мужчин

Рекомендации	УД	СР
Предлагайте дополнительную оценку риска перед выполнением биопсии ПЖ бессимптомным мужчинам с уровнем ПСА от 2 до 10 нг/мл. Рекомендуется использовать один из следующих инструментов: <ul style="list-style-type: none"> • калькулятор риска; • анализы крови или мочи (PHI, 4Kscore или ПСА3) или методы визуализации 	3	С

5.2.3. Биопсия предстательной железы

5.2.3.1. Первичная биопсия

Показаниями для проведения биопсии ПЖ служат уровень ПСА и/или изменения на ПРИ. Также при проведении биопсии следует учитывать и заранее обсуждать возраст пациента, сопутствующие заболевания и терапевтические последствия [119]. Стратификация риска становится важным инструментом для снижения числа ненужных биопсий [119].

Высокий уровень ПСА, выявленный 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 мочевых путей) в той же диагностической лаборатории с использованием тех же методов [120, 121]. Назначение эмпирической антибактериальной терапии бессимптомным пациентам с целью снижения уровня ПСА не рекомендуется [122].

В настоящее время проведение биопсии ПЖ под ТРУЗИ-контролем является стандартным методом диагностики. Хотя биопсия ПЖ проводится преимущественно трансректально, некоторые урологи предпочитают промежностную биопсию. Частота обнаружения рака при помощи промежностной биопсии ПЖ сопоставима с таковой при трансректальной биопсии [123, 124].

5.2.3.2. Повторная биопсия при отрицательном результате предыдущей биопсии

Показания для проведения повторной биопсии:

- растущий и/или стабильно высокий уровень ПСА (см. табл. 5.6 для оценки риска);
- изменения, выявляемые на ПРИ, риск 5–30% [92, 93];
- атипичная мелкоочаговая пролиферация (атипичные железы, подозрительные на рак), риск 40% [125];
- множественные очаги простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН) высокой степени (в нескольких биоптатах, трех и более); риск около 30% [125, 126];
- несколько атипичных желез, прилежащих к очагам ПИН высокой степени; риск 50% [127];
- внутрипротоковая карцинома в качестве единственной патологии, > 90% риск сопутствующего РПЖ высокой степени злокачественности [128];
- положительный результат мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (мпМРТ) (см. раздел 5.2.4).

Дополнительную информацию можно получить по тесту Progenza (анализ мочи на PCA3 после ПРИ), уровню 4K в крови и анализу PNI (эпигенетический тест ткани ПЖ) (ConfirmMDx) (табл. 5.7). Роль PNI и Progenza PCA3 в определении необходимости выполнения повторной биопсии у пациентов с отрицательным результатом предыдущей биопсии до конца не определена, и, возможно, они экономически нецелесообразны [118]. 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-промоторов трех генов (RASSF1, GSTP1 и APC) в доброкачественной ткани ПЖ. По данным недавно проведенного многоцентрового исследования, отсутствие метилирования во всех трех маркерах имеет отрицательную прогностическую ценность 88%, позволяя отказаться от повторной биопсии [129]. Учитывая недостаточное количество данных, в настоящее время нельзя дать рекомендации по рутинному применению этих тестов.

Таблица 5.7. Дополнительные экспериментальные методы при отрицательном результате биопсии ПЖ*

Название теста	Субстрат	Молекула	Одобрение FDA
Progenza	Моча после ПРИ	lncRNA PCA3	Да
PNI	Сыворотка крови	Общий, свободный ПСА и p2PSA	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 [130].

5.2.3.3. 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 [131]. В особых случаях сатурационную биопсию можно выполнять промежностным доступом. Это позволяет выявить РПЖ дополнительно в 38% случаев. Однако недостаток метода заключается в высокой частоте острой задержки мочеиспускания (10%) [132].

5.2.3.4. Зоны для биопсии и количество столбиков

При первичной биопсии 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 шести точек больше не считается эффективной. При объеме ПЖ 30–40 см³ необходимо проводить биопсию не менее чем из восьми точек. В настоящее время рекомендована биопсия из 10–12 точек [133], а с увеличением количества точек более 12 точность метода существенно не изменяется [134, 135].

5.2.3.5. Диагностическая ТУР предстательной железы

Для диагностики РПЖ не рекомендуется проведение диагностической ТУР ПЖ [136].

5.2.3.6. 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% [137]. 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.

5.2.3.7. 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 [138].

5.2.3.8. Антибиотики перед биопсией

Рекомендуется применение пероральных или внутривенных антибиотиков. Из препаратов предпочтительнее хинолоны, при этом ципрофлоксацин превосходит по эффективности офлоксацин [139]. Повышение резистентности к хинолонам [140] связано с увеличением числа тяжелых инфекционных осложнений после биопсии [141].

5.2.3.9. Местная анестезия

Рекомендуется перипростатическая нервная блокада под контролем УЗИ [142]. Локализация депо анестетика (в верхушке или основании) не имеет значения. Интравенальное введение местного анестетика уступает по эффективности перипростатической инфильтрации [143].

5.2.3.10. Тонкоигольная аспирационная биопсия

Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) больше не рекомендуется.

5.2.3.11. Осложнения

Осложнения биопсии представлены в табл. 5.8 [144]. Тяжелая инфекция после биопсии раньше наблюдалась менее чем в 1% случаев, но в последнее время этот показатель увеличился, как следствие развития резистентности микроорганизмов [145]. Прием аспирина в малых дозах больше не считается абсолютным противопоказанием к выполнению биопсии [148]. По данным систематического обзора, показатели инфекционных осложнений после промежностной биопсии ниже, чем после трансректальной, с сопоставимой частотой гематурии, гематоспермии и острой задержки мочи [147].

Таблица 5.8. 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 °С)	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

5.2.4. Роль методов визуализации

5.2.4.1. Трансректальное ультразвуковое исследование и другие методы ультразвукового исследования ТРУЗИ в серовальном режиме не позволяет определить РПЖ с достаточной достоверностью [148]. По этой причине таргетная биопсия подозрительных зон под ТРУЗИ-контролем не является

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

Сравнение с результатами морфологического исследования после радикальной простатэктомии показало, что мпМРТ в режиме T2-усиления, включая диффузионно-взвешенное изображение, динамическое контрастирование и/или H1-спектроскопию, обладает прекрасной чувствительностью в выявлении и определении локализации РПЖ с индексом Глисона 7 баллов и выше (табл. 5.9) [149–152].

Таблица 5.9. Процент выявления РПЖ (%) на мпМРТ в зависимости от объема опухоли и индекса Глисона [151]

Индекс Глисона	Объем опухоли		
	< 0,5 см ³	0,5–2 см ³	> 2 см ³
6 баллов	21–29%	43–54%	67–75%
7 баллов	63%	82–88%	97%
> 7 баллов	80%	93%	100%

Результаты многих одноцентровых исследований свидетельствуют о том, что мпМРТ позволяет достоверно диагностировать агрессивные опухоли у кандидатов на биопсию ПЖ с отрицательной и положительной прогностической ценностью 63–98% и 34–68% соответственно [153]. В результате этого ряд авторов предложили выполнять мпМРТ перед биопсией ПЖ.

Теоретически существуют две стратегии для выполнения мпМРТ перед биопсией. Первая заключается в улучшении выявления клинически значимого РПЖ. Таргетная биопсия под контролем МРТ при выявлении очагов на мпМРТ может дополнять систематическую биопсию, а при отсутствии очагов проводится только систематическая биопсия. Вторая стратегия состоит в использовании мпМРТ в качестве метода, определяющего необходимость биопсии. В этом случае проводится только таргетная биопсия при наличии очагов на мпМРТ. При отсутствии очагов биопсия не выполняется.

В литературе опубликовано много данных о том, что таргетная биопсия под контролем МРТ превосходит систематическую биопсию по выявлению клинически значимого РПЖ [154–158]. При этом в анализе подгрупп показано, что использование МРТ значительно улучшает выявление значимого РПЖ в условиях повторной биопсии [154, 155]. В одноцентровых рандомизированных исследованиях, в которых оценивали первичную биопсию, получены противоречивые данные о превосходстве комбинации систематической биопсии и таргетной биопсии под контролем МРТ в выявлении РПЖ и клинически значимого РПЖ перед стандартной систематической биопсией [159–161]. В настоящее время проводятся два крупных многоцентровых исследования (MRI-FIRST и PRECISION), в которых оценивают дополнительную пользу выполнения МРТ перед первичной биопсией. По этой причине сейчас невозможно дать рекомендации по рутинному применению мпМРТ в этой группе больных.

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 [158, 162–164].

Можно ли отказаться от выполнения систематической биопсии (или биопсии одной доли) при отсутствии очагов на мпМРТ, зависит от отрицательной прогностической ценности метода. В систематическом обзоре, выполненном под эгидой EAU-ESTRO-ESUR-SIOG, рабочая группа по рекомендациям ЕАУ по РПЖ показала высокую вариабельность выявления РПЖ в целом (13,0–74,7%) и клинически значимого РПЖ (13,7–50,9%) у пациентов, которым мпМРТ проводят до биопсии (неопубликованные результаты). Учитывая тот факт, что отрицательная прогностическая ценность снижается при увеличении выявляемости, необходимо стратифицировать пациентов по риску, прежде чем определять, кому можно не проводить биопсию при отсутствии очагов на мпМРТ. Кроме того, для выявления групп пациентов с низким риском РПЖ, у которых мпМРТ будет иметь высокую отрицательную прогностическую ценность, можно использовать плотность ПСА [165] или калькуляторы риска [88]. Необходимо глубоко изучить влияние инструментов стра-

тификации по риску на отрицательную прогностическую ценность мпМРТ перед биопсией в условиях как первичной, так и повторной биопсии.

Несмотря на введение новой системы PIRADS v2 [166], мпМРТ имеет низкую специфичность и высокие показатели ложноположительных результатов, особенно для очагов 3/5 и 4/5 [167]. Воспроизводимость результатов МРТ между исследователями также остается умеренной [168–171], что ограничивает ее широкое применение вне экспертных центров. В настоящее время слишком рано говорить о том, позволят ли качественные подходы и компьютеризированные системы диагностики улучшить интерпретацию очагов, выявляемых на мпМРТ [172–174].

5.2.4.3. Рекомендации по методам визуализации

Рекомендации	УД	СР
В случае сохранения подозрения на РПЖ, несмотря на отрицательный результат первичной биопсии, необходимо выполнить мпМРТ прежде, чем выполнять повторную биопсию	1a	A
Повторная биопсия проводится по шаблонной схеме с включением дополнительных зон, подозрительных на мпМРТ	2a	B

5.2.5. Патоморфологическое исследование пункционных биоптатов предстательной железы

5.2.5.1. 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 [175]. Чтобы отдельные столбики были плоскими и ровными, в один контейнер помещают не более трех столбиков и используют губки и бумагу [176, 177]. Для оптимального обнаружения небольших очагов опухоли блоки следует разрезать на три части [138], а промежуточные срезы сохраняются для иммуногистохимического исследования.

5.2.5.2. 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 [176–180]. При сомнениях в диагнозе можно привлечь для консультации коллег и специалистов сторонней организации [178]. В табл. 5.10 представлены рекомендации по терминологии для описания результатов биопсии ПЖ [176].

Таблица 5.10. Рекомендуемые диагностические термины для описания результатов биопсии ПЖ [176]

Доброкачественное новообразование/отсутствие рака. При необходимости следует включить описание
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, индекса Глисона и группы по шкале ISUP [181]. Необходимо описывать общий индекс Глисона, включая все биоптаты по отдельности, а также группу ISUP 2014 (см. раздел 4.2). При наличии следует указывать внутрипротоковую карциному, лимфосудистую инвазию и экстрапростатическое прорастание. Совсем недавно показано, что крибриформный характер РПЖ, а также внутрипротоковая карцинома на биопсии являются независимыми прогностическими факторами метастатического процесса [182].

Процент положительных биоптатов и протяженность (мм) опухоли в каждом столбике ткани коррелируют с индексом Глисона, 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 Т и инвазии в семенные пузырьки после РПЭ или при неэффективности лучевой терапии [183–185]. 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 [186]. Показатель > 50% в одном биоптате используется как порог для раннего проведения лечения в протоколах активного наблюдения при РПЖ с индексом Глисона 6 баллов [187].

Биопсию ПЖ, которая не содержит железистой ткани, следует расценивать как диагностически неинформативную. Обязательные элементы, которые необходимо описывать в 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, перинеуральная инвазия;
- группа ISUP 2014 (в целом).

5.2.5.3. 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 [188]. Аналогично тест Oncotype Dx основан на РНК и включает 12 связанных с РПЖ генов и пять 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 индекс Глисона и уровень ПСА. В настоящее время ожидаются результаты проспективных многоцентровых исследований, после чего можно будет дать рекомендации по рутинному применению этих маркеров.

5.2.6. Патоморфологическое исследование препарата после радикальной простатэктомии

5.2.6.1. Обработка препарата после радикальной простатэктомии

При патоморфологическом исследовании препарата после РПЭ описываются патоморфологическая стадия, гистологический тип, степень злокачественности и состояние хирургического края. Обычно рекомендуется полностью заливать весь препарат после РПЭ для лучшего определения локализации, мультифокальности и однородности опухоли. Однако в целях экономии можно 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 сегмента. По сравнению с полной заливкой метод частичной заливки позволяет в 98% случаев обнаружить РПЖ с индексом Глисона ≥ 7 и провести точное стадирование в 96% случаев [189].

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 [190]. После фиксации верхушку снимают и нарезают (пара)сагиттальные или радиальные срезы; «бритвенный» метод не рекомендуется [57]. 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 отдельной техники. В рутинной практике преимущества этого метода не перевешивают его недостатки.

5.2.6.1.1. 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	С
Перед нарезанием следует окрасить всю поверхность препарата, чтобы определить состояние хирургического края	3	А
Верхушку необходимо исследовать отдельно при помощи конического метода и сагиттальных или радиальных срезов	3	А

5.2.6.2. Заключение по исследованию материала после радикальной простатэктомии

Патоморфологическое заключение предоставляет важную информацию о прогностических параметрах, необходимых для определения тактики лечения (табл. 5.11). Учитывая сложность информации, предоставляемой по каждому препарату, при составлении заключения рекомендуется использовать сводную таблицу или контрольный список (табл. 5.12). Тем самым достигается более четкое и полное изложение результатов патоморфологического исследования [191].

Таблица 5.11. Обязательная информация, указываемая в заключении патоморфологического исследования

Типирование (> 95% случаев РПЖ представляют типичные (ацинарные) аденокарциномы)
Степень злокачественности в соответствии с индексом Глисона (или изменения, связанные с лечением) и группы по классификации ISUP 2014 г.
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 основной опухоли и ее зональном расположении

Таблица 5.12. 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

5.2.6.2.1. Индекс Глисона в препарате после радикальной простатэктомии

Оценка обычной аденокарциномы ПЖ по (модифицированной) шкале Глисона (ISUP 2014) [181] служит самым надежным прогностическим фактором клинического поведения опухоли и ее ответа на лечение. Поэтому сумму Глисона включают как один из параметров в номограммы, оценивающие риск рецидива после простатэктомии [192].

Индекс Глисона – это сумма баллов двух доминантных (по объему) участков по шкале Глисона. Если определяется только один участок, его балл удваивается. Если участок занимает $\leq 5\%$ объема опухоли, его балл не учитывается в индексе Глисона (правило 5%). Кроме индекса Глисона необходимо указывать отдельно первичный и вторичный баллы. При мультифокальном РПЖ дается общий индекс Глисона с обязательным указанием самой высокой оценки отдельного очага. Третичный балл по шкале Глисона 4 или 5, особенно если его участок превышает 5% объема опухоли ПЖ, считается неблагоприятным прогностическим фактором развития биохимического рецидива. В дополнение к индексу Глисона следует указывать наличие третичного балла и примерный процент соответствующего участка от объема опухоли [193], а также группу по классификации ISUP 2014 г. (см. раздел 4.2).

5.2.6.2.2. Определение экстрапростатического прорастания

Экстрапростатическое прорастание определяют как карциному, проросшую в перипростатическую клетчатку или распространившуюся за пределы ПЖ, например в сосудисто-нервный пучок (СНП) или на переднюю поверхность ПЖ. Инвазия в шейку мочевого пузыря также рассматривается как экстрапростатическое прорастание. Рекомендуются указывать не только расположение, но и степень экстрапростатического прорастания, поскольку она влияет на риск рецидива [194].

Не существует общепринятого международного определения терминов «очаговое», «неочаговое» и «обширное экстрапростатическое прорастание». Одни исследователи к очаговому относят экстрапростатическое прорастание «в нескольких железах» [195] или прорастание опухоли менее чем в одном поле зрения при большом увеличении микроскопа [196], тогда как другие измеряют глубину прорастания в миллиметрах [197].

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 [198, 199] 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 [200].

5.2.6.3. Объем рака предстательной железы

Мнения о независимой прогностической ценности объема РПЖ в удаленном препарате неоднозначны [196, 201–204]. Тем не менее пороговый объем РПЖ 0,5 см³ продолжают использовать как важный критерий дифференциации клинически значимых и незначимых опухолей [201]. 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 [205].

5.2.6.4. Состояние хирургического края

Состояние хирургического края представляется независимым фактором риска биохимического рецидива. Край считается положительным, если опухолевые клетки контактируют с окрашенным краем образца. Край считается отрицательным, если опухолевые клетки располагаются очень близко к окрашенному краю [202] или на неокрашенной поверхности ткани. Если на ткани имеются серьезные повреждения (как правило, в верхушке), определить состояние хирургического края не всегда возможно [206].

Состояние хирургического края не зависит от стадии рака, а положительный край не свидетельствует о наличии экстрапростатического прорастания [207]. К настоящему времени не получено убедительных данных о связи между размером положительного края и риском рецидива [196]. Однако необходимо указывать (мульти)фокальность и размер положительного края, например линейный размер прорастания в миллиметрах (фокальное ≤ 1 мм или обширное > 1 мм [208]) или количество блоков с положительным краем.

5.2.7. Рекомендации по диагностике рака простаты

Рекомендации	УД	СР
ТУР ПЖ не рекомендуется в качестве метода диагностики РПЖ	2а	А
Степень злокачественности РПЖ необходимо определять согласно модифицированной системе градирования Глисона ISUP 2014 г.	2а	А
Показания к биопсии определяются по уровню ПСА и ПРИ	2b	А
У бессимптомных мужчин с нормальным результатом ПРИ и уровнем ПСА от 2,0 до 10 нг/мл следует использовать дополнительные варианты диагностики (калькулятор риска или дополнительные анализы крови или мочи (РНП, 4Kscore или РСА3) или методы визуализации)	3	С
Включение переходной зоны в первичную биопсию ПЖ нецелесообразно из-за низких показателей выявления РПЖ	2b	В
Для первичной диагностики необходимо выполнить толстоигольную систематическую трансректальную или промежностную биопсию из 10–12 точек под ультразвуковым наведением	2а	В
Перед трансректальной биопсией ПЖ необходимо проводить антибактериальную профилактику	1b	А
Для игольчатой биопсии ПЖ рекомендуется местная анестезия путем перипростатической инфильтрации	1а	А
Препараты после биопсии ПЖ из различных зон простаты необходимо направлять в отдельных контейнерах для фиксирования и отчетности	3	А
Фиксирование и описание препаратов после простатэктомии проводятся по рекомендациям согласительной конференции ISUP 2010 г.	3	А
При сохранении показаний показана однократная повторная биопсия ПЖ (изменения на ПРИ, повышение уровня ПСА или данные первичной биопсии, подозрительные на РПЖ)	2а	В

5.3. Диагностика: стадирование

Оценка распространенности РПЖ обычно проводится при помощи ПРИ, определения уровня ПСА и дополнительно в особых случаях остеосцинтиграфии, КТ и мпМРТ.

5.3.1. Оценка стадии Т

5.3.1.1. Определение

Экстрапростатическое прорастание определяют как карциному, проросшую в перипростатическую клетчатку или распространившуюся за пределы ПЖ, например в СНП, на переднюю поверхность ПЖ или шейку мочевого пузыря, и оно соответствует стадии Т3а. Его необходимо отличать от инвазии в семенные пузырьки, которая относится к стадии Т3b (подробнее в разделе 5.2).

5.3.1.2. Пальцевое ректальное исследование, уровень ПСА и данные биопсии

Первый уровень оценки – это определение местного распространения опухоли, при котором наибольшее влияние на выбор лечения имеет дифференциация опухоли без прорастания (Т1–Т2) и с прорастанием за пределы капсулы ПЖ (Т3–Т4). Зачастую при ПРИ размер опухоли недооценивается; стадия рака правильно диагностируется с помощью этого исследования менее чем в 50% случаев [209]. Более сложные исследования для точного определения стадии Т рекомендуются только в особых случаях, когда более точное стадирование напрямую влияет на тактику лечения.

Уровень ПСА растет с увеличением стадии, однако у отдельных пациентов он не позволяет с достоверностью предсказать патоморфологическую стадию [210]. При биопсии ПЖ процент опухоли в биоптате считается наиболее сильным прогностическим фактором положительного хирургического края, инвазии в семенные пузырьки и экстрапростатического прорастания [211]. Увеличение числа биоптатов с опухолью – это независимый прогностический фактор экстрапростатического прорастания, положительного края резекции и инвазии ЛУ [212]. Комбинация уровня ПСА, индекса Глисона при биопсии ПЖ и клинической стадии Т (например, по таблицам Партина) позволяет более точно прогнозировать патоморфологическую стадию, чем каждый из параметров в отдельности [192, 213]. Эти модели могут позволить отбирать кандидатов на нервосберегающую РПЭ и принять решение о проведении тазовой лимфодиссекции (ТЛД) (см. раздел 6.2.5 – определение стадии N).

Инвазия в семенные пузырьки – это прогностический фактор местного и отдаленного рецидива. Биопсию семенных пузырьков можно использовать для повышения точности предоперационного стадирования [214]. Она не рекомендуется при первичном обследовании, но ее следует проводить у пациентов с высоким риском инвазии, у которых положительный результат биопсии повлияет на тактику лечения. Пациентам с клинической стадией > T2a и уровнем ПСА более 10 нг/мл можно проводить биопсию семенных пузырьков [215, 216]. У пациентов с наличием РПЖ в биоптате из основания ПЖ выше вероятность положительного результата биопсии семенных пузырьков [217].

Промежностная трехмерная биопсия ПЖ с картированием является альтернативой трансректальной биопсии, поскольку она позволяет более точно определить локализацию опухоли, степень распространения и индекс Глисона [218] и при этом обладает приемлемым профилем осложнений [147].

5.3.1.3. Трансректальное ультразвуковое исследование

ТРУЗИ не превосходит по точности ПРИ в прогнозировании нелокализованного РПЖ [219]. Различные варианты ТРУЗИ (трехмерное, режим цветного доплера) [220, 221] не позволяют дифференцировать опухоли стадии T2 и T3 с достаточной точностью, чтобы можно было рекомендовать их для рутинного стадирования.

5.3.1.4. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография

Наиболее полезным для определения местного распространения опухоли на МРТ остается режим T2-усиления. На аппарате мощностью 1,5 Т 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) и 0,91 (95% ДИ 0,88–0,93), 0,58 (95% ДИ 0,47–0,68) и 0,96 (95% ДИ 0,95–0,97) и 0,61 (95% ДИ 0,54–0,67) и 0,88 (95% ДИ 0,85–0,91) соответственно [222]. мпМРТ обладает низкой чувствительностью, поскольку не позволяет определить микроскопическое экстракапсулярное прорастание. Чувствительность метода увеличивается при радиальном характере прорастания в перипростатическую клетчатку. В одном исследовании частота выявления экстракапсулярного прорастания составила 14% при радиальной длине < 1 мм и 100% при длине > 3 мм [223]. В другом исследовании чувствительность, специфичность и точность МРТ в определении стадии pT3 составили соответственно 40, 95 и 76% для фокальной (микроскопической) инвазии и 62, 95 и 88% для обширного экстрапростатического прорастания [224].

Мощность высокого поля позволяет получить высокое разрешение в режиме T2-усиления, что позволяет улучшить чувствительность в отношении экстракапсулярного прорастания или инвазии в семенные пузырьки, хотя огромное значение имеет опыт оператора [225], но согласованность между исследователями остается умеренной, с показателем капша от 0,41 от 0,68 [226]. Хотя эффективность МРТ для локального стадирования не идеальна, метод позволяет улучшить прогнозирование патоморфологической стадии при комбинировании с клиническими данными [227, 228]. Другие параметры МРТ, включая объем опухоли или длину контакта с капсулой [229–231], или индекс Глисона, определенный при биопсии под контролем МРТ [232], позволяют улучшить местное стадирование.

Учитывая низкую чувствительность в выявлении микроскопической инвазии, МРТ не рекомендуется для локального стадирования пациентов с РПЖ низкого риска [227, 233, 234], но ее можно применять для планирования лечения в отдельных случаях (например, при отборе больных на брахитерапию) [235].

5.3.2. Определение стадии N

Определять стадию N следует только в том случае, если результаты напрямую повлияют на тактику лечения. Высокий уровень ПСА, РПЖ стадии T2b–T3, низкодифференцированный РПЖ и перинеуральная инвазия свидетельствуют о более высокой вероятности опухолевого поражения ЛУ [236, 237]. Измерение только уровня ПСА не позволяет прогнозировать метастазы в ЛУ. Номограммы или таблицы Партинга дают возможность определить пациентов с низким риском поражения ЛУ (< 10%) [213, 238]. Также можно использовать простую формулу Роча [239]. Пациентам с РПЖ низкого и промежуточного риска можно не оценивать стадию N перед радикальным лечением.

Кроме того, для определения вероятности стадии N1 используют наличие участков с индексом Глисона 4 при сектантной биопсии. В тех случаях, когда в одном столбике доминировал

участок с индексом Глисона 4 или более чем в трех столбиках присутствовал любой по объему участок с индексом 4, вероятность поражения ЛУ составляла 20–45%. У остальных пациентов эта вероятность составляет 2,5%, вследствие чего не нужно оценивать поражение ЛУ у этих больных [240].

5.3.2.1. Стадирование поражения лимфоузлов с помощью КТ и МРТ

КТ и мпМРТ органов брюшной полости позволяют косвенно оценить поражение ЛУ путем измерения размера ЛУ, который может широко варьировать, поэтому их чувствительность низкая и они не выявляют микроинвазию. В различных областях тела нормальные размеры неизменных ЛУ варьируют, вследствие чего оптимальный порог до конца не определен [241, 242]. Чувствительность КТ или МРТ составляет < 40% [243, 244]. В метаанализе 4264 пациентов, которым проводились КТ и лимфаденэктомия, у 654 (15,3%) было выявлено поражение ЛУ и только у 105 больных КТ позволила определить поражение ЛУ (2,5%) [241]. 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% [245–247].

Диффузионно-взвешенная МРТ позволяет выявить метастазы в ЛУ нормального размера, но ее отрицательный результат не исключает поражения ЛУ [242, 248]. Кроме того, этот метод технически сложен в области таза вследствие артефактов, создаваемых газом в кишечнике, которые снижают качество изображения.

Из-за низкой чувствительности КТ и МРТ не рекомендуется использовать у пациентов группы низкого риска, а следует проводить только при РПЖ высокого риска.

5.3.2.2. ПЭТ/КТ с ¹¹С холином

ПЭТ/КТ с ¹¹С холином или ¹⁸F холином обладает хорошей специфичностью в выявлении метастазов в ЛУ, но низкой/умеренной чувствительностью, варьирующей от 10 до 73% [249, 250].

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 [251]. 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 [252].

Сравнение ПЭТ/КТ с ¹¹С-холином и диффузионно-взвешенной МРТ при РПЖ промежуточного и высокого риска показало противоречивые результаты: чувствительность ПЭТ/КТ превосходит [253], сопоставима [254, 255] или уступает [252] показателям МРТ.

По этой причине ПЭТ/КТ с холином не рекомендуется для первичного определения стадии N.

5.3.2.3. Новые методы

ПЭТ КТ с меченым ⁶⁸Ga простатспецифическим мембранным антигеном (⁶⁸Ga-PSMA ПЭТ/КТ) выглядит перспективным методом диагностики 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 [256]. Кроме того, разрабатываются коммерчески доступные препараты PSMA, меченные ¹⁸F. Эти результаты необходимо интерпретировать с осторожностью, поскольку они не валидированы.

5.3.3. Определение стадии M

5.3.3.1. Остеосцинтиграфия

Остеосцинтиграфия с ^{99m}Tc является наиболее часто применяемым методом диагностики метастазов РПЖ в кости. По данным метаанализа 2014 г., комбинированная чувствительность и специфичность составляет 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 [257]. Добавление однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (SPECT) к остеосцинтиграфии снижает число неопределенных очагов [258]. Диагностическая ценность остеосцинтиграфии в значительной степени зависит от уровня ПСА, клинической стадии и индекса злокачественности, и эти три фактора были единственными независимыми прогностическими факторами выявления метастазов на остеосцинтиграфии в исследовании, включавшем 853 пациента [259]. 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 при 20,0–49,9 нг/мл – 16,2%. Метастазы были выявлены у 6,4% больных локализованным РПЖ и 49,5%

с местнораспространенным РПЖ. При индексе Глисона 7 баллов и > 8 баллов показатели составили 5,6 и 29,9% соответственно [241]. По данным двух исследований, преобладание паттерна 4 является прогностическим фактором положительного результата остеосцинтиграфии [260, 261].

Остеосцинтиграфию следует проводить у пациентов с симптомами поражения костей вне зависимости от уровня ПСА, индекса Глисона или клинической стадии [241].

5.3.3.2. Другие методы диагностики

¹⁸F-фторид ПЭТ или ПЭТ/КТ имеет более высокую чувствительность по сравнению с остеосцинтиграфией. Более того, его чувствительность выше, чем у всех других методов визуализации [262, 263]. Однако в отличие от ПЭТ/КТ с холином она не позволяет выявлять метастазы в ЛУ, и экономически метод менее эффективен, чем остеосцинтиграфия [262].

Остается неясным, превосходит ли ПЭТ/КТ с ¹¹C-холином по чувствительности остеосцинтиграфию, но ее специфичность выше и она показывает меньше неопределенных очагов [249, 251, 264].

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 [265, 266]. мпМРТ всего тела обладает более высокой чувствительностью по сравнению с комбинацией остеосцинтиграфии, таргетной радиологии и КТ органов брюшной полости и малого таза [267]. 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 (табл. 5.13) [257].

В литературе представлено очень мало данных по информативности ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-PSMA при первичной диагностике. Хотя, по результатам метаанализа, комбинированная частота положительных результатов при первичном стадировании составляет 40% (95% ДИ 19–64%), при исключении исследований с числом пациентов < 10 показатели снижаются до 27% (95% ДИ 15–42%) [256].

Таблица 5.13. Чувствительность и специфичность в выявлении метастазов в кости [257]

Метод	Чувствительность, %	Специфичность, %	ДИ
Остеосцинтиграфия	78	85	95% (0,73–0,83)
ПЭТ/КТ с холином	91	99	95% (0,83–0,96)
мпМРТ	97	95	95% (0,91–0,99)

Хотя, по данным литературы, ПЭТ/КТ с холином и мпМРТ превосходят по точности остеосцинтиграфию, применение этих методов ограничено их низкой доступностью. Остается неясной клиническая ценность выявления метастазов в кости на раннем этапе с помощью более чувствительных методов в условиях первичного стадирования [268]. По этой причине в большинстве центров предпочитают выполнять остеосцинтиграфию.

5.4. Рекомендации по стадированию рака предстательной железы

Любая группа риска	УД	СР
Не рекомендуется использовать КТ и ТРУЗИ для определения стадии Т	2a	A
РПЖ низкого риска	УД	СР
Не рекомендуется использовать для стадирования дополнительные методы визуализации	2a	A
РПЖ промежуточного риска	УД	СР
При преобладании паттерна Глисона 4 (группа ISUP 3) следует выполнить онкологический поиск с целью стадирования, включая как минимум поперечно-срезовые изображения органов брюшной полости и малого таза и КТ/МРТ и остеосцинтиграфию	2a	A*
При преобладании паттерна Глисона 4 (группа ISUP 3) рекомендуется проводить мпМРТ для определения стадии Т	2b	A

* Степень повышена на основании консенсуса рабочей группы.

Локализованный РПЖ высокого риска/местнораспространенный РПЖ высокого риска	УД	СР
Рекомендуется проводить мпМРТ для определения стадии Т	2b	A
Необходимо выполнить онкологический поиск, включая как минимум поперечно-срезовые изображения органов брюшной полости и малого таза и остеосцинтиграфию	2a	A

6. ЛЕЧЕНИЕ

6.1. Лечение: отсроченное лечение (выжидательная тактика/активное наблюдение)

6.1.1. Введение

Многим мужчинам с локализованным РПЖ радикальное лечение не принесет пользы [265], и примерно 45% мужчин с РПЖ подходят для консервативного ведения. Чтобы уменьшить вероятность избыточного лечения в этой группе пациентов, предложено два консервативных подхода: активное наблюдение и выжидательная тактика (ВТ) (табл. 5.14).

6.1.1.1. Определение

6.1.1.1.1. Активное наблюдение

Активное наблюдение имеет цель скорее провести своевременно радикальное лечение, чем отсрочить паллиативное лечение [270]. Пациент остается под пристальным наблюдением, и лечение проводится на заранее установленных этапах прогрессирования, указывающих на наличие потенциально угрожающего жизни заболевания, с учетом ожидаемой продолжительности жизни.

6.1.1.1.2. Выжидательная тактика

Этот термин используется наряду с терминами «отсроченное лечение» и «симптоматическое лечение». Он подразумевает консервативное лечение РПЖ до развития местного или системного прогрессирования с появлением клинических симптомов, после чего назначается паллиативное лечение для поддержания качества жизни.

Таблица 5.14. Критерии активного наблюдения и выжидательной тактики [269]

Критерии	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

6.1.2. Отсроченное лечение локализованного РПЖ (стадии T1/T2, Nx/N0, M0)

Смертность от РПЖ с индексом Глисона 5–7 баллов, выявленным при скрининге, в течение 15 лет наблюдения может не превышать 7% [269].

6.1.2.1. Активное наблюдение

Активное наблюдение можно предлагать только тщательно отобраннным пациентам с РПЖ низкого риска. Современные данные получены в продолжающихся проспективных или ретроспективных исследованиях, и пока недоступны данные рандомизированных исследований. Исследование ProtecT [271] обсуждается ниже, поскольку формально не относится к активному наблюдению.

Одна из самых крупных когорт, преимущественно РПЖ низкого риска, с самым большим периодом наблюдения включала 993 пациента (средний возраст 67,8 года) [272]. Критериями включения были РПЖ стадии T1c или T2a, уровень ПСА ≤ 10 нг/мл, возраст ≤ 70 лет и индекс Глисона ≤ 6 баллов и возраст > 70 лет и индекс Глисона ≤ 7 баллов. При включении в исследование выполнялась биопсия ПЖ из шести точек, но в последние годы был введен протокол 12-точечной биопсии. При медиане наблюдения 6,4 года (21% больных наблюдали в течение более 10 лет) показатели 10- и 15-летней общей выживаемости составили 80 и 62% соответственно. Через 10 и 15 лет канцероспецифическая выживаемость составила 98,1 и 94,3% соответственно. Во время наблюдения у 28 (2,8%) пациентов развились метастазы (кроме двух, у остальных был индекс Глисона ≥ 7 баллов), и 15 больных умерло. Через 10 и 15 лет активного наблюдения оставались живы 63,5 и 55% мужчин соответственно. При этом радикальное лечение выполнено 27% больных в связи со временем удвоения ПСА менее трех лет (43,5%), повышением индекса Глисона на повторной

биопсии (35%) и желанием пациентов (6%). За время наблюдения метастазы развились у 30 (3%) пациентов: у 2% с исходным индексом Глисона 6 баллов и 9,7% при исходном индексе 7 баллов. Всего умерло 15 больных [273].

Активное наблюдение локализованного РПЖ изучали в ряде исследований, результаты которых суммированы в систематическом обзоре, включавшем более 3900 пациентов [274]. Наблюдаются значительные вариации между исследованиями по отбору пациентов, схеме наблюдения и показаниям к активному лечению.

Критерии отбора для активного наблюдения ограничены отсутствием проспективных рандомизированных исследований или официальных консенсусов. Наиболее часто используемые критерии отбора для активного наблюдения включают [274, 275] индекс Глисона 6 баллов, если указано < 2–3 положительных биоптатов с протяженностью рака < 50% в каждом положительном биоптате, клиническую стадию T1c или T2a, уровень ПСА < 10 нг/мл и плотность ПСА < 0,15 нг/мл/см³. Последний показатель остается противоречивым [274, 275]. 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 [277] и периневральная инвазия [278]. 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 с индексом Глисона 6 баллов. Эти же авторы полагают, что для активного наблюдения также подходят больные с РПЖ небольшого объема с индексом Глисона 7 баллов (3 + 4) (< 10% паттерна 4). Однако последние данные свидетельствуют о трехкратном повышении риска метастазов при любой пропорции паттерна 4 по сравнению с индексом Глисона 6 баллов, хотя уровень ПСА до 20 нг/мл может быть приемлемым порогом [279–281].

В настоящее время повторная биопсия для исключения ошибок в заборе по-прежнему считается стандартной практикой [275, 281], даже ее можно будет изменить в будущем [282].

Биомаркеры, включая ПСА3 в моче, трансмембранную протеазу, serine 2-ETS-related gene (TMPRSS2-ERG) и изоформы ПСА, например индекс PHI, выглядят перспективными, поскольку геномику проводят на ткани ПЖ, полученной при биопсии [283–285]. Однако перед тем как рекомендовать эти маркеры в стандартной клинической практике, необходимо получить больше данных.

Использование мпМРТ представляет особый интерес из-за высокой отрицательной прогностической ценности в отношении повышения степени злокачественности РПЖ и стадировании опухолей передней части ПЖ [286, 287]. Недавно опубликован систематический обзор [287].

Дополнительная польза мпМРТ и таргетной биопсии может заключаться в следующем:

- 1) уменьшение ошибок в стадировании при исходной диагностике и наблюдении;
- 2) уменьшение числа ненужных биопсий при наблюдении (таргетных или систематических);
- 3) мониторинг пациентов при наблюдении.

При динамическом наблюдении дополнительная польза может зависеть от сроков. При контрольной биопсии у мужчин, которым ранее не выполняли мпМРТ, использование МРТ-навигации приводит к реклассификации в 2–22% случаев (абсолютные показатели) [287–291]. Дополнительная польза мпМРТ для контрольной/повторной биопсии (более чем через год после контрольной биопсии) не установлена. Частота изменения стадии при таргетной биопсии при объединении подтверждающих и контрольных биопсий составляет 2–14% (абсолютные показатели) [292–294]. Она напрямую связана с используемыми критериями включения в протокол активного наблюдения и критериями перехода на активное лечение.

Результаты систематической и таргетной биопсии совпадают примерно в 80% случаев. Однако при отказе от систематической биопсии в 3–13% случаев можно установить неправильную стадию [287–290, 292–294], вследствие чего необходимо всегда выполнять систематическую биопсию, даже при отсутствии изменений на мпМРТ.

Таргетная биопсия подозрительных очагов по данным мпМРТ преимущественно проводится при очагах > 3 по системе Likert/PIRADS (Prostate Image Reporting and Data System). Хотя при очагах 4 и 5 выше показатели перехода на активное лечение, после таргетной биопсии очагов PIRADS 3 в значительной части случаев происходит изменение тактики [288, 289], что подтверждает важность выполнения биопсии из очагов Likert/PIRADS > 3 при активном наблюдении.

Тактика активного наблюдения включает ППИ (не реже чем раз в год), повторное измерение уровня ПСА (как минимум один раз каждые шесть месяцев) и повторные биопсии (с минимальным интервалом 3–5 лет). На основании результатов двух небольших одноцентровых исследований [295, 296], не у всех пациентов с прогрессированием/изменением стадии на биопсии определяются рентге-

нологические признаки прогрессирования, и наоборот. По этой причине мпМРТ нельзя использовать в качестве единственного метода для определения показаний к повторной биопсии при наблюдении, хотя в настоящее время предпринимаются попытки определить и стандартизировать рентгенологические признаки прогрессирования у больных, входящих в протокол активного наблюдения [297].

Переход к активному лечению должен быть основан на изменении результатов биопсии (индекса Глисона, 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 увеличением индекса Глисона [300, 301]. Кроме того, активное лечение может проводиться по желанию пациента, что наблюдается примерно в 10% случаев [302]. В течение первых лет наблюдения не отмечается значимых изменений качества жизни, связанного со здоровьем (КЖСЗ) и психологического самочувствия [303].

Таблица 5.15. Активное наблюдение пациентов с РПЖ, выявленным при скрининге

Исследование	N	Медиана наблюдения, месяцы	pT3 в препарате после РПЭ*	Общая выживаемость, %	Канцероспецифическая выживаемость, %
Van as et al., 2008 [279]	326	22	8/18 (44%)	98	100
Carter et al., 2007 [280]	407	41	10/49 (20%)	98	100
Adamy et al., 2011 [281]	533–1000	48	4/24 (17%)	90	99
Soloway et al., 2010 [282]	99	45	0/2	100	100
Roemeling et al., 2007 [283]	278	41		89	100
Khatami et al., 2007 [284]	270	63		Не описано	100
Klotz et al., 2015 [261]	993	77	Не описано	85	98,1
Всего	2130–3000	43		90	99,7

* Пациентам проводилось активное лечение после включения в протокол активного наблюдения.

6.1.2.2. Выжидательная тактика

Концепция ВТ продиктована тем, что РПЖ, как правило, медленно прогрессирует и диагностируется у пожилых мужчин с высокой частотой сопутствующих заболеваний и высоким риском смерти по другим причинам [310]. Ее можно выбирать для лечения пациентов с локализованным РПЖ и небольшой ожидаемой продолжительностью жизни.

6.1.2.2.1. Отбор пациентов для выжидательной тактики

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 десятилетней общей выживаемости, варьирующие от 82–87% [311–316] до 80–95% при стадии опухоли T1–T2 и индексе Глисона ≤ 7 баллов [317]. В трех исследованиях с периодом наблюдения свыше 15 лет общая выживаемость составила 80, 79 и 58% соответственно [313, 315, 316]. В двух из них 20-летняя канцероспецифическая выживаемость составила 57 и 32% соответственно [313, 315]. Следует отметить, что в этих исследованиях не использовали пересмотренную классификацию Глисона, в которой наблюдается незначительное повышение степени. Фактически многие РПЖ с индексом Глисона 6 баллов в старых исследованиях в настоящее время относились бы к индексу Глисона 7 баллов. По этой причине современная популяция с индексом Глисона 6 баллов имеет менее агрессивное заболевание, чем у пациентов в вышеприведенных исследованиях. При хорошо, умеренно и плохо дифференцированных опухолях десятилетняя канцероспецифическая выживаемость составила 91, 90 и 74% соответственно, что коррелирует с результатами объединенного анализа [317]. Наблюдение является наиболее целесообразным у мужчин в возрасте 65–75 лет с РПЖ низкого риска [318].

Опухоли с индексом Глисона 6–10 баллов несут постоянно возрастающий риск смерти в течение 15 лет наблюдения [319]. В других исследованиях показан высокий риск смерти от РПЖ при индексе Глисона 7–10 баллов, промежуточный – при индексе Глисона 6 баллов и низкий – при индексе Глисона 2–5 баллов (табл. 5.16) [320, 321].

В анализе десятилетних 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 [322]. Это отражает важность проведения исходной оценки сопутствующих заболеваний и вероятности выживания перед принятием решения о проведении биопсии.

Таблица 5.16. Пятнадцатилетний риск смерти от РПЖ пациентов в возрасте 55–74 лет в зависимости от индекса Глисона, определенного при биопсии [320, 321, 323]

Индекс Глисона	Риск смерти от рака, %*	Канцероспецифическая смертность, %**
2–4	4–7	8
5	6–11	14
6	18–30	44
7	42–70	76
8–10	60–87	93

* Показатели риска смерти от рака различаются для разных возрастных групп и отражают истинный риск в исследуемой популяции (с учетом фактической смертности по другим причинам).

** Канцероспецифическая смертность компенсирует различия в смертности по другим причинам и указывает исход в случае, если пациент прожил 15 лет.

6.1.2.2. Сравнение выжидательной тактики и активного лечения

В рандомизированном исследовании SPCG-4 сравнивали ВТ и РПЭ (табл. 5.17) [323] до введения скрининга ПСА. Согласно результатам, РПЭ превосходила ВТ в отношении канцероспецифической, общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования (ВБП) при медиане наблюдения 12,8 года. В рандомизированном исследовании PIVOT проведено схожее сравнение у 731 пациента (в 50% случаев рак не пальпировался) [324]. Через 10 лет наблюдения не выявлено различий между группой РПЭ и ВТ. 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 КЖСЗ и психологического самочувствия [325].

Таблица 5.17. Результаты исследования группы Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4 (SPCG-4) после 15 лет наблюдения [323]

Параметр	Группа РПЭ (n = 348), % (n)	Группа выжидательной тактики (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
Метастатическая прогрессия	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

Данные по отсроченному и консервативному лечению РПЖ низкого риска противоречат наблюдению о том, что показатели местного лечения рака в США в последнее время увеличились с 25 до 34% у мужчин с ожидаемой продолжительностью жизни < 10 лет [326]. Данные, полученные в Швеции, указывают на более высокую частоту отсроченного лечения при РПЖ, которая составляет 46% [327].

6.1.2.3. Исследование ProtecT

В исследовании ProtecT 1643 пациентов рандомизировали в группу активного лечения (РПЭ и ДЛТ) и активного наблюдения [271]. 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 (которые представляют собой промежуточный вариант между активным наблюдением и ВТ). У большинства пациентов был РПЖ низкого риска: в 90% случаев уровень ПСА был < 10 нг/мл, в 77% – индекс Глисона 6 баллов (у 20% индекс Глисона составил 7 баллов), у 76% – стадия T1c. После 10 лет наблюдения канцероспецифическая и общая выживаемость в группе активного лечения и наблюдения были сопоставимы (99 и 98,8% соответственно), но отличались показатели метастатического прогрессирования (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 наблюдения метастазы развиваются достаточно редко (6%), но чаще, чем при активном лечении. 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 исходных критериев. Перед выбором активного лечения при РПЖ низкого риска необходимо оценивать ожидаемую продолжительность жизни, и, если она составляет не более 10 лет, активное наблюдение и ВТ, вероятно, представляют собой очень хорошие варианты.

6.1.3. Отсроченное лечение местнораспространенного РПЖ (стадии T3–T4, Nx–N0, M0)

В 2013 г. опубликованы результаты окончательного анализа самого крупного рандомизированного исследования, в котором оценивали данную группу больных [328]. Всего 985 пациентов с РПЖ стадии T0–4 N0–2 M0 рандомизировали в группу ранней гормональной терапии (ГТ) и в группу, в которой ГТ проводилась только при появлении клинических симптомов или серьезных осложнений. После медианы наблюдения 12,8 года относительный риск (ОР) при сравнении показателей выживаемости составил 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. У пациентов с исходным уровнем ПСА > 50 нг/мл риск смерти от РПЖ был в 3,5 раза выше, чем у пациентов с исходным уровнем ПСА ≤ 8 нг/мл. При уровне ПСА от 8 до 50 нг/мл риск смерти от РПЖ был примерно в 7,5 раза выше у пациентов с временем удвоения ПСА < 12 месяцев, чем у пациентов с временем удвоения ПСА > 12 месяцев. Медиана интервала от включения в исследование до начала отсроченного лечения составила 7 лет, и 25,6% пациентов умерли до возникновения необходимости в лечении РПЖ (44% всех смертей в группе).

6.1.4. Отсроченное лечение метастатического РПЖ (стадия M1)

Данную тактику следует выбирать только для пациентов без клинических проявлений, которые стремятся избежать осложнений терапии. Поскольку медиана выживаемости составляет два года, во многих случаях интервал без проведения лечения (до появления симптомов) очень короткий. Риск возникновения симптомов заболевания (патологические переломы, компрессия спинного мозга) и даже смерти от РПЖ гораздо выше при отсутствии ГТ [329, 330]. Если тактика отсроченного лечения предлагается пациентам с распространенным РПЖ, им необходимо проводить тщательное наблюдение.

6.1.5. Рекомендации по активному наблюдению и выжидательной тактике

Рекомендации – активное наблюдение	УД	СР
Если у пациента нет противопоказаний к РПЭ или лучевой терапии, следует обсуждать эти варианты лечения	1a	A

Рекомендации – активное наблюдение	УД	СР
Активное наблюдение – это вариант ведения пациентов с наименьшим риском прогрессирования РПЖ: ожидаемая продолжительность жизни > 10 лет, стадия сТ1-2, уровень ПСА ≤ 10 нг/мл, индекс Глисона ≤ 6, ≤ 2 положительных столбиков, минимальное поражение опухолью (≤ 50% опухоли в биоптате)	2a	A
Следует информировать пациентов о возможной необходимости проведения лечения	2a	A
Перед контрольной биопсией необходимо выполнить мпМРТ	2b	B
Контрольная биопсия должна включать систематическую и таргетную биопсию	2a	B
Наблюдение должно включать ПРИ, определение уровня ПСА и повторную биопсию	2a	A

Рекомендации – ВТ при локализованном раке предстательной железы	УД	СР
ВТ необходимо предлагать пациентам, желающим избежать осложнений активного наблюдения, особенно при небольшой ожидаемой продолжительности жизни	1b	A
Решение о проведении паллиативного лечения пациентам, выбирающим ВТ, зависит от появления симптомов и признаков прогрессирования РПЖ (см. раздел 6.1.2.2)		B

Рекомендации – ВТ при местнораспространенном раке предстательной железы	УД	СР
Если пациенты с местнораспространенным РПЖ стадии М0 не хотят или не могут получить какое-либо местное лечение, отсроченная ГТ в виде монотерапии при отсутствии симптомов показана при времени удвоения ПСА > 12 месяцев и уровне ПСА < 50 нг/мл и умеренно или хорошо дифференцированном РПЖ	1b	A

6.2. Лечение: радикальная простатэктомия

6.2.1. Введение

Цель выполнения РПЭ независимо от доступа – удаление опухоли с сохранением механизма удержания мочи и, если это возможно, эректильной функции [331]. Большое число сопутствующих заболеваний сильно повышает риск смерти от причин, не связанных с РПЖ [332]. Невозможно переоценить значение установления ожидаемой продолжительности жизни при консультировании пациента по поводу операции [332] (см. также раздел 6.7 «Лечение рака предстательной железы у мужчин пожилого возраста»). В трех крупных проспективных рандомизированных исследованиях показано преимущество РПЭ над ВТ [324, 333] и активным наблюдением [271] у мужчин с РПЖ низкого и промежуточного риска.

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 [334, 335]. Более низкая частота положительного хирургического края у хирургов, выполняющих большое количество операций, свидетельствует о том, что опыт и внимательное отношение к хирургической технике, с поправкой на характеристики РПЖ, при котором проводится операция, позволяют улучшить онкологические показатели после РПЭ [336–338].

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.

6.2.2. РПЖ низкого риска

В исследовании ProtecT, в котором у большинства пациентов был локализованный РПЖ ранней стадии (> 75% стадия сТ1 или индекс Глисона 6 баллов), показано преимущество в выживаемости без метастазов и без прогрессирования, при сопоставимых показателях канцероспецифической и общей выживаемости в группе РПЖ и активного наблюдения [271]. В исследовании SPGG-4 [333] через 18 лет обнаружено статистически значимое снижение смертности по любой причине заболевания и частоты отдаленных метастазов при РПЖ низкого риска, хотя эти данные основаны на анализе подгрупп, поскольку у большинства мужчин в исследовании (62%) был РПЖ промежу-

точного/высокого 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 десятилетнюю смертность по всем причинам заболевания или смертность от РПЖ.

Решение о выполнении РПЭ при инцидентальном РПЖ необходимо принимать с учетом вероятности клинического прогрессирования и относительного риска операции и возможного преимущества в выживаемости [339]. Результаты исследования ProtecT свидетельствуют о том, что активное наблюдение и РПЭ представляют собой альтернативные варианты у пациентов, у которых, вероятнее всего, опухоль клинически не значима (подробнее см. в разделах 6.1 и 6.3). Кроме характеристик опухоли, на выбор хирургического лечения или ВТ влияют возраст и сопутствующие заболевания. 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% [340].

6.2.3. Локализованный РПЖ промежуточного риска

Необходимо информировать пациентов с локализованным РПЖ промежуточного риска о результатах двух рандомизированных исследований [324, 333], в которых сравнивали позадилоновую 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 подгрупп мужчин с РПЖ промежуточного риска показал, что РПЭ статистически значимо снижает десятилетнюю смертность по всем причинам заболевания (ОР 0,69; 95% ДИ 0,49–0,98), но не влияет на десятилетнюю смертность от РПЖ (ОР 0,50; 95% ДИ 0,21–1,21).

При отсутствии радикального лечения показатели 10- и 15-летней смертности от РПЖ составляют 13 и 19,6% соответственно [341].

Риск поражения ЛУ при РПЖ промежуточного риска составляет от 3,7 до 20,1% [340]. При РПЖ промежуточного риска рекомендуется проводить расширенную ТЛД, если риск стадии pN+ превышает 5% [340]. В остальных случаях ее можно не выполнять, что подразумевает принятие низкого риска пропуска положительных ЛУ.

В табл. 5.18 представлены результаты трех рандомизированных исследований.

Таблица 5.18. Онкологические результаты РПЭ при злокачественной опухоли, ограниченной пределами органа

Авторы	Исследование	Популяция	Год проведения РПЭ	Медиана наблюдения, месяцы	Категория риска	12-летняя канцероспецифическая выживаемость, %	18-летняя канцероспецифическая выживаемость
Bill-Axelsson et al., 2014 [312]	SPCG-4	До введения скрининга	1989–1999	160	Низкий риск Промежуточный риск		89,8** 84,9**
Wilt et al., 2012 [300]	PIVOT	Первые годы после введения скрининга	1994–2002	¹²⁰	Низкий риск Промежуточный риск	100** 94,2**	Не доступно
Hamdy et al., 2016 [271]	ProtecT	Выявление случаев заболевания	1999–2009	120	Низкий риск Промежуточный риск	99,0*	Не доступно

* Десятилетняя канцероспецифическая выживаемость.

** На основании анализа групп риска.

6.2.4. Локализованный рак предстательной железы высокого риска и местнораспространенный рак

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 одинаково плохой прогноз после РПЭ [342]. При отсутствии радикального лечения показатели 10- и 15-летней смертности от РПЖ высокого риска составляют 28,8 и 35,5% соответственно [341].

Не достигнуто консенсуса по оптимальному лечению пациентов с РПЖ высокого риска. При условии, что опухоль не фиксирована к стенке таза или нет инвазии в сфинктер уретры, РПЭ – целесообразный шаг первичного лечения отобранных по строгим показаниям пациентов с опухолями небольшого размера. Пациентам с РПЖ высокого риска во всех случаях необходимо выполнять расширенную ТЛД, так как установленный риск поражения опухолью ЛУ составляет 15–40% [340].

6.2.4.1. РПЖ высокого риска

6.2.4.1.1. Индекс Глисона 8–10 баллов

При индексе Глисона 8–10 баллов частота рака, ограниченного пределами органа, составляет 26–31%. Одна из причин выбирать хирургическое лечение – это высокая частота понижения индекса Глисона, определенного при биопсии и патоморфологическом исследовании [343]. По данным ряда ретроспективных публикаций, у пациентов с индексом Глисона на биопсии > 8 баллов 15-летняя канцероспецифическая выживаемость в рамках мультимодального подхода составляет более 60% (адъювантная или спасительная ГТ и/или ЛТ) [343–347].

6.2.4.1.2. Уровень ПСА > 20 нг/мл

Согласно результатам исследований пациентов с уровнем ПСА > 20 нг/мл, которым проводилась РПЭ в качестве первого этапа в рамках мультимодального лечения, 15-летние показатели канцероспецифической выживаемости составляют более 70% [345, 346, 348–351].

6.2.4.2. Местнораспространенный РПЖ

В литературе описано хирургическое лечение местнораспространенного РПЖ в рамках мультимодальной терапии [352–354]. По данным ретроспективных исследований, 15-летняя канцероспецифическая выживаемость превышает 60%, а 10-летняя общая выживаемость – 75% [352–359].

В когортных исследованиях показатели десятилетней канцероспецифической выживаемости составили более 87%, а общей выживаемости – 65% [360–362].

Показания для выполнения РПЭ при всех вышеописанных стадиях подразумевают отсутствие клинически определяемого поражения ЛУ. В литературе представлены ограниченные данные по РПЭ у пациентов с опухолевым поражением ЛУ (стадия N+). В недавно проведенном исследовании 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 [363].

6.2.5. Показания к выполнению и объем расширенной тазовой лимфодиссекции

В недавно проведенном систематическом обзоре не показано преимущества выполнения любого варианта ТЛД во время РПЭ ни по одному из онкологических показателей, включая выживаемость [4]. Общеизвестно, что расширенная ТЛД дает прогностически важную информацию, которую нельзя получить другими доступными в настоящее время способами [255]. Индивидуальный риск поражения ЛУ можно рассчитать с помощью дооперационных номограмм. Следует отметить, что лишь небольшое число номограмм основано на расширенной ТЛД. Показанием к выполнению расширенной ТЛД является риск поражения ЛУ более 5% (номограмма Briganti, MSKCC (Мемориальный центр Слоана – Кеттеринга) или номограмма Роча) [340, 364, 365].

6.2.5.1. Техника лимфодиссекции

Расширенная ТЛД включает удаление ЛУ, локализованных по ходу наружной подвздошной артерии и вены, в запирающей ямке краниально и каудально от запирающего нерва и медиально и латерально от внутренней подвздошной артерии. При таком объеме ТЛД позволяет правильно стадировать поражение ЛУ в 94% случаев [366].

6.2.5.1.1. Анализ сигнальных лимфоузлов

По данным систематического обзора, биопсия сигнальных ЛУ имеет чувствительность 95,2% в выявлении микрометастазов при расширенной ТЛД [367]. Учитывая отсутствие убедительных данных по онкологической эффективности, биопсия сигнальных ЛУ по-прежнему остается экспериментальным методом стадирования (см. раздел 5.3.2.3). Кроме того, противоречия по критериям и порогам ограничивают ее применение в клинической практике, хотя недавно предприняты попытки стандартизации критериев по результатам консенсуса [368].

6.2.6. Обоснования для проведения радикальной простатэктомии 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% [369–375]. В отношении исследования замороженных срезов в двух ретроспективных обсервационных исследованиях показано значительное улучшение канцероспецифической и общей выживаемости в пользу РПЭ у пациентов, у которых во время операции выявляется поражение ЛУ [372, 373, 376]. Это подчеркивает отсутствие необходимости проводить исследование замороженных срезов и свидетельствует о роли РПЭ как важного компонента комбинированного лечения РПЖ с поражением ЛУ.

6.2.6.1. Показатели при стадии pN1

6.2.6.1.1. Прогностические факторы

Число пораженных ЛУ [377], удаленных ЛУ [369, 374, 377–382], объем опухоли в ЛУ и перфорация капсулы ЛУ являются прогностическими факторами раннего рецидива после РПЭ у пациентов с поражением ЛУ [381]. Плотность ЛУ (определяется как процент положительных ЛУ от общего числа проанализированных/удаленных ЛУ) более 20% связана с неблагоприятным прогнозом [384].

6.2.7. Адъювантное лечение

6.2.7.1. Адъювантная терапия после радикальной простатэктомии

Пациентам с РПЖ стадии pT3 pN0 с высоким риском местного рецидива после РПЭ вследствие положительного края (наибольшее влияние), разрыва капсулы и/или инвазии в семенные пузырьки, у которых уровень ПСА составляет < 0,1 нг/мл, можно предлагать ЛТ на область ложа ПЖ как в виде адъювантной, так и спасительной терапии (см. раздел 6.3.6). Адъювантная ГТ бикалутамидом не улучшает ВВП при локализованном РПЖ после РПЭ [385]. В систематическом обзоре показано возможное преимущество адъювантной ГТ в отношении ВВП, без влияния на общую выживаемость [386].

6.2.7.2. Адъювантная гормональная терапия при раке предстательной железы стадии pN1

Комбинация РПЭ и ранней адъювантной ГТ при РПЖ стадии pN+ позволяет достичь десятилетней канцероспецифической выживаемости 80% [370, 371]. В проспективном рандомизированном исследовании показано, что у пациентов со стадией pN+ после РПЭ ранняя ГТ статистически значимо улучшает общую и канцероспецифическую выживаемость [371]. Однако это исследование включало преимущественно пациентов с большим объемом поражения ЛУ и множеством неблагоприятных характеристик опухоли, и неизвестно, можно ли экстраполировать его результаты на пациентов с менее обширным поражением ЛУ.

6.2.7.3. Адъювантная лучевая терапия

По данным ретроспективного многоцентрового когортного исследования, максимальный местный контроль с облучением ложа ПЖ улучшает результаты у пациентов со стадией pN1 после РПЭ, которые получают непрерывную ГТ [375]. Положительное влияние адъювантной лучевой терапии 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), индексом Глисона 7–10 баллов и стадией pT3-4 или R1, а также у мужчин с тремя-четырьмя положительными ЛУ, хотя в других подгруппах различия отсутствуют [375]. 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 [376]. В настоящее время нельзя дать рекомендации по границам адъювантной ЛТ при РПЖ стадии pN1, хотя, по данным крупного ретроспективного анализа, более 70% мужчин проводилось облучение

всего таза. Результаты показали преимущество комбинированной ЛТ и ГТ над ГТ в режиме монотерапии при РПЖ стадии pN1 [375]. Оптимальное поле облучения (только ложе ПЖ или весь таз) до сих пор не определено.

6.2.7.4. Адъювантная химиотерапия

Исследование TAx3501, в котором сравнивали роль лейпролида (18 месяцев) ± доцетаксел (шесть циклов) у пациентов с РПЖ высокого риска после РПЭ, было закрыто преждевременно в связи с плохим набором пациентов [387]. Адъювантную химиотерапию (ХТ) после РПЭ следует проводить только в рамках клинических исследований.

6.2.7.5. Рекомендации по расширенной тазовой лимфодиссекции при раке предстательной железы у пациентов со стадией pN+

Рекомендации	УД	СР
При РПЖ низкого риска ТЛД не показана	2b	A
При РПЖ промежуточного риска расширенная ТЛД показана при риске поражения ЛУ более 5%	2b	B
При РПЖ высокого риска рекомендуется ТЛД	2a	A
Во время РПЖ не рекомендуется выполнять исследование замороженных срезов, чтобы определить, продолжать или прекратить операцию	2a	A
Ограниченная ТЛД не рекомендуется	2a	A
При выявлении поражения ЛУ во время РПЭ:		
• предлагайте адъювантную ГТ при поражении ЛУ (pN+);	1b	A
• обсудите адъювантную ГТ с дополнительной ЛТ (см. раздел 6.2.6.3);	2b	A
• наблюдение (ВТ) можно предлагать пациентам после расширенной ТЛД с поражением ≤ 2 ЛУ, микроскопическим поражением ЛУ, уровнем ПСА < 0,1 нг/мл и отсутствием прорастания капсулы ЛУ	2b	B

6.2.8. Сравнение различных методик радикальной простатэктомии

В систематическом анализе и метаанализе 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 [388]. 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 литературе отсутствуют исследования с длительным наблюдением, в которых бы сравнивали различные хирургические методики [388–394]. В другой систематический обзор и метаанализ [335] 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. С накоплением хирургического опыта снижается частота осложнений РПЭ и улучшаются онкологические результаты [395–398]. В заключение, накапливаются данные по некоторому преимуществу робот-ассистированной перед лапароскопической и открытой РПЭ в отношении периоперационных результатов, восстановления и функциональных показателей в ближайшем периоде; при этом получены противоречивые данные по онкологическим результатам, функциональным показателям в отдаленном периоде и качеству жизни [334].

6.2.9. Показания для проведения нервосберегающей простатэктомии

У большинства пациентов, которым проводят РПЭ, можно успешно провести нервосберегающую операцию [399, 400]. Нервосберегающая РПЭ строго противопоказана пациентам с высоким риском экстракапсулярного прорастания, например с РПЖ стадии cT2c или cT3, индексом Глисона > 7 на биопсии. Для определения показаний можно использовать номограммы, которые про-

шли внешнюю валидацию и позволяют прогнозировать экстракапсулярное прорастание [384, 385]. Кроме того, при выборе нервосберегающей РПЭ можно использовать мпМРТ (см. раздел 5.3.1.4).

Если остаются сомнения относительно резидуальной опухоли, хирург должен удалять СНП. В качестве альтернативы для принятия решения можно использовать метод замороженных срезов. Кроме того, исследование замороженных срезов позволяет интраоперационно определить возможность сохранения СНП [403].

Раннее применение ингибиторов 5-ФДЭ для пенильной реабилитации остается противоречивым [404, 405]. Однако в крупном многоцентровом рандомизированном исследовании, включавшем мужчин в возрасте < 68 лет с локализованным нематастатическим РПЖ и нормальной исходной эректильной функцией, не показано эффективности ежедневного приема тадалафила в дозе 5 мг после РПЭ с нервосбережением [406].

6.2.10. Рекомендации по радикальной простатэктомии

Рекомендации	УД	СР
Необходимо предлагать РПЭ и ЛТ пациентам с РПЖ низкого и промежуточного риска и ожидаемой продолжительностью жизни > 10 лет	1b	A
При РПЖ низкого риска и ожидаемой продолжительности жизни > 10 лет следует обсуждать с пациентами тактику активного наблюдения и ЛТ в качестве альтернативы РПЭ	1b	A
Пациентам с низким риском экстракапсулярного прорастания показана нервосберегающая РПЭ (см. таблицы/номограммы Партина)	2b	B
При локализованном РПЖ высокого риска и ожидаемой продолжительности жизни > 10 лет можно проводить РПЭ только в рамках мультимодального лечения	2a	A
При местнораспространенном РПЖ (сТ3а) и ожидаемой продолжительности жизни > 10 лет в отдельных случаях можно проводить РПЭ в рамках мультимодального лечения	2b	B
При местнораспространенном РПЖ (сТ3b–Т4 N0 или любая Т N1) РПЭ можно предлагать тщательно отобраным пациентам в рамках мультимодального лечения	3	C
• Неoadъювантная ГТ перед РПЭ не рекомендуется	1a	A
• Адъювантная ГТ при стадии pN0 не рекомендуется	1a	A

6.3. Лечение: радикальная лучевая терапия

6.3.1. Введение

Лучевая терапия с модуляцией по интенсивности (ЛТМИ) в комбинации с ЛТ с визуальным контролем или без нее стала золотым стандартом ДЛТ. Независимо от используемой методики выбор лечения после соответствующей оценки распространения опухоли должен быть основан на междисциплинарном подходе с учетом:

- TNM-классификации 2017 г.;
- индекса Глисона, определенного при биопсии из достаточного количества точек (не меньше 10);
- исходного уровня ПСА;
- возраста пациента;
- сопутствующих заболеваний пациента, ожидаемой продолжительности жизни и качества жизни;
- количества баллов по Международному индексу простатических симптомов (IPSS) и данных урофлоуметрии (максимальная скорость мочеиспускания > 15 мл/с) при планировании брахитерапии [408];
- классификации прогностических факторовEAU.

6.3.2. Технические аспекты: трехмерная конформная лучевая терапия и лучевая терапия с модуляцией по интенсивности

Анатомическая информация, полученная при сканировании пациента в положении, в котором проводится лечение, передается в программу трехмерного планирования, которая позволяет ви-

зуализировать клинический объем облучения и затем добавить вокруг него безопасный отступ. Контролирование поля облучения в режиме реального времени при помощи лучевой визуализации позволяет сравнивать облучаемое и смоделированное поля и производить корректировку отклонений, если они превышают 5 мм.

Для ЛТМИ можно также использовать линейный ускоритель, оснащенный самым современным многолепестковым коллиматором и специальным программным обеспечением. Во время облучения многолепестковый коллиматор автоматически, а в случае ЛТМИ непрерывно корректирует контуры поля облучения, регистрируемые лучами. Это позволяет более сложно распределять подводимую дозу в поле облучения и получать вогнутые изодозные кривые, что особенно необходимо для уменьшения лучевой нагрузки на прямую кишку. К настоящему времени не опубликовано рандомизированных исследований, в которых бы сравнивали эскалацию дозы при трехмерной конформной лучевой терапии (3D-КЛТ) и ЛТМИ.

При эскалации дозы при ЛТМИ основной проблемой становится подвижность органа, влияющая и на эффективность, и на осложнения лечения. Поэтому 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 [409]. 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.

Независимо от метода и технического оснащения важна роль обеспечения качественного ухода со стороны врачей, физиков, дозиметристов, рентгенологов, радиологов и программистов.

6.3.3. Лучевая терапия при локализованном раке предстательной железы

6.3.3.1. Эскалация дозы

В ряде рандомизированных исследований (см. ниже) показано, что эскалация дозы (диапазон 74–80 Гр) оказывает достоверное влияние на пятилетнюю ВСБР (табл. 5.19) [410–419]. В эти исследования обычно включали больных различных групп риска с различным применением адъювантной/неадъювантной ГТ. 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% [412, 419, 421–434] (см. также главу 8).

Таблица 5.19. Рандомизированные исследования по эскалации дозы при локализованном РПЖ

Исследование	n	Стадия РПЖ	Доза облучения	Наблюдение	Оцениваемые показатели	Результаты
MD Anderson, 2011 [410]	301	T1–T3, N0, M0, уровень ПСА 10 нг/мл или уровень ПСА > 10 нг/мл	70 или 78 Гр	Медиана 9 лет	Канцероспецифическая смертность или смертность по другим причинам	Высокий риск/уровень ПСА > 10 нг/мл 16% канцероспецифическая смертность в группе 70 Гр 4% канцероспецифическая смертность в группе 78 Гр (p = 0,05) Более высокий риск 15% канцероспецифическая смертность в группе 70 Гр 2% канцероспецифическая смертность в группе 78 Гр (p = 0,03)

Таблица 5.19. Рандомизированные исследования по эскалации дозы при локализованном РПЖ

Исследование	n	Стадия РПЖ	Доза облучения	Наблюдение	Оцениваемые показатели	Результаты
PROG 95-09, 2010 [411]	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	Медиана 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 [407]	843	T1b–T3a, N0, M0 Уровень ПСА < 50 нг/мл Неoadъювантная ГТ	64 или 74 Гр	Медиана 10 лет	Выживаемость без биохимического рецидива; общая выживаемость	43% выживаемость без биохимического рецидива в группе 64 Гр 55% выживаемость без биохимического рецидива в группе 74 Гр (p = 0,0003) Общая выживаемость 71% в обеих группах (p = 0,96)
Нидерландское рандомизированное исследование III фазы, 2014 [419]	664	T1b–T4 143 пациента с (нео)адъювантной ГТ	68 или 78 Гр	Медиана 110 месяцев	Свобода от биохимического рецидива по критериям Phoenix и/или клинического рецидива 10 лет	43% в группе 68 Гр 49% в группе 78 Гр (p = 0,045)
Французское рандомизированное исследование GETUG 06, 2011 [414]	306	T1b–T3a, N0, M0 Уровень ПСА < 50 нг/мл	70 или 80 Гр	Медиана 61 месяц	Биохимический рецидив по критериям ASTRO	39% в группе 70 Гр 28% в группе 80 Гр
Ретроспективное исследование NCDB 415 [420]	16714 13538	Промежуточный риск 73% T ≤ 2a 76% Индекс Глисона ≤ 7a	< 75,6 Гр или ≥ 75,6 Гр 49% ГТ	Медиана 85–86 месяцев	Общая выживаемость	Скорректированное ОР: 0,84 в пользу эскалации дозы (p < 0, 001)
		Высокий риск 40% T ≥ 2b 67% Индекс Глисона ≥ 7b	< 75,6 Гр или ≥ 75,6 Гр 77% ГТ			Скорректированное ОР: 0,82 в пользу эскалации дозы (p < 0, 001)

6.3.3.2. Режим гипофракционирования

В радиобиологии для описания зависимости дозы и ответа используются два коэффициента – альфа (α) и бета (β). В клинической практике эти коэффициенты применяют для расчета эффекта различных режимов фракционирования. Фракционирование ЛТ основано на различиях в способности к восстановлению ДНК в нормальных и опухолевых клетках. В быстрорастущих тканях, включая многие опухоли, клетки имеют ограниченное время для восстановления повреждений ДНК, вызванных фотонами. Отношение α/β обычно составляет около 10 Гр. Напротив, ткани с низкой скоростью обновления обладают хорошей возможностью для восстановления между фракциями облучения. В таких тканях отношение α/β составляет 3 Гр и ниже. Медленно пролиферирующие клетки с низким отношением α/β очень чувствительны к повышению дозы, подведенной за одну фракцию [417].

Хотя правильное отношение α/β по-прежнему остается противоречивым, 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 [418]. 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 [435–444]. Авторы систематического обзора пришли к выводу, что в исследованиях по умеренному гипофракционированию (2,5–4 Гр), в которых использовали стандартную 3D КЛТ/ЛТМИ, период наблюдения был достаточным, чтобы подтвердить безопасность такого режима, хотя отдаленные данные по эффективности по-прежнему отсутствуют [445]. Крайнее гипофракционирование (5–10 Гр/фракцию), как правило, требует ЛТ с визуальным контролем и стереотаксической ЛТ. Ближайшие показатели биохимического контроля сравнимы с ЛТ со стандартным фракционированием. При этом сохраняется беспокойство о токсичности высокой степени со стороны МПС и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а отдаленные осложнения по-прежнему неизвестны [445–447].

От имени Германского общества лучевой онкологии международная группа экспертов выпустила обширный обзор по гипофракционированию в клинической практике [448]. Учитывая опубликованные результаты и неточности в правильном отношении α/β , умеренное гипофракционирование (табл. 5.20) в комбинации с эскалацией дозы следует проводить опытным специалистам, при тщательной оценке качества ЛТ и контроле органов с риском ограничения дозы до тех пор, пока не будут доступны отдаленные результаты. Его можно проводить только при использовании высококачественной ДЛТ с помощью ЛТМИ или ЛТ с визуальным контролем, с соблюдением опубликованных протоколов исследований III фазы с доказанной безопасностью и эффективностью. Наиболее предпочтительными являются схема исследования Conventional or Hypofractionated High-dose Intensity Modulated Radiotherapy in Prostate Cancer (Стандартная или гипофракционированная лучевая терапия, модулированная по интенсивности, при раке предстательной железы (СННр)), 60 Гр за 20 фракций в течение четырех недель, или схема RTOG, 70 Гр за 28 фракций в течение шести недель. При этом необходимо проводить тщательное наблюдение и описание результатов и безопасности. Гипофракционирование при ЛТ тазовых ЛУ или после РПЭ в адъювантном или спасительном режиме является экспериментальным, и его можно использовать только в рамках клинических исследований.

ЛТ > 3,4 Гр за фракцию относится к крупнофракционному облучению [448]. Соответствующие исследования включали пациентов с РПЖ низкого и промежуточного риска, и в них получены очень высокие результаты. В табл. 5.21 представлен обзор этих исследований. Выглядит целесообразным ограничивать применение крупнофракционного облучения проспективными исследованиями и информировать пациентов об отсутствии отдаленных результатов.

6.3.3.3. Неoadъювантная 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 [451–455] (табл. 5.22). В эти исследования включали пациентов с РПЖ высокого риска, преимущественно с местнораспространенным РПЖ (T3–T4 N0–X), хотя у них были различные клинические факторы риска, например уровень ПСА или индекс Глисона (локализованный РПЖ высокого риска, T1–2, N0–X). Самый важный вывод из этих работ сделан в исследовании EORTC 22863, которое было основой того, что комбинация ЛТ и ГТ у пациентов с местнораспространенным РПЖ в настоящее время стала стандартом лечения.

Таблица 5.20. Основные рандомизированные исследования III фазы по умеренному гипофракционированию при локализованном РПЖ

Исследование	n	Риск, индекс Глисона или NCCN	Режим	Биологически эквивалентная доза	Медиана наблюдения, месяцы	Результаты	Токсичность
Lee et al., 2016 [439]	550	РПЖ низкого риска	70 Гр/28 фракций	80	70	Пятилетняя выживаемость без биохимического рецидива 86,2% (статистически незначимо)	Частота осложнений со стороны ЖКТ \geq 2-й степени 18,3% ($p = 0,005$) Частота осложнений со стороны МПС \geq 2-й степени 26,2% ($p = 0,009$)
	542		73,8 Гр/41 фракция	69,6		Пятилетняя выживаемость без биохимического рецидива 85,3%	Частота осложнений со стороны ЖКТ \geq 2-й степени 11,4% Частота осложнений со стороны МПС \geq 2-й степени 20,5%
Dearnaley et al., 2012, 2016 [435, 440]	1077/19 фракций	РПЖ низкого риска – 15%	57 Гр/19 фракций	73,4	62	Пятилетняя выживаемость без биохимического рецидива 85,9% (19 фракций)	Частота ранних осложнений со стороны ЖКТ \geq 2-й степени 38% (19 фракций), 38% (20 фракций), 25% (37 фракций)
	1074/20 фракций	РПЖ промежуточного риска – 73%	60 Гр/20 фракций	77,1		Пятилетняя выживаемость без биохимического рецидива 90,6% (20 фракций)	Пятилетняя частота отдаленных осложнений со стороны ЖКТ \geq 2-й степени 11,3% (19 фракций), 11,9% (20 фракций), 13,7% (37 фракций) (незначимо)
Aluwini et al. [438, 443, 444]	1065/37 фракций	РПЖ высокого риска – 12%	74 Гр/37 фракций	74		Пятилетняя выживаемость без биохимического рецидива 88,3% (37 фракций)	Пятилетняя частота отдаленных осложнений со стороны МПС \geq 2-й степени 6,6% (19 фракций), 11,7% (20 фракций), 9,1% (37 фракций) (незначимо)
	403	Индекс Глисона \leq 6 баллов – 30%, индекс Глисона 7 баллов – 45%, индекс Глисона 8–10 баллов – 25%	64,6 Гр/19 фракций	90,4	60	Пятилетняя выживаемость без биохимического рецидива 80,5%	Трехлетняя частота осложнений со стороны МПС \geq 2-й степени 41,3% Частота осложнений со стороны МПС \geq 3-й степени 19,0% ($p = 0,02$) Трехлетняя частота осложнений со стороны ЖКТ \geq 2-й степени 21,9%
	392		78 Гр/39 фракций	78		Пятилетняя выживаемость без биохимического рецидива 77,1%	Трехлетняя частота осложнений со стороны МПС \geq 2-й степени 39,0% Частота осложнений со стороны МПС \geq 3-й степени 12,9% ($p = 0,02$) Трехлетняя частота осложнений со стороны ЖКТ \geq 2-й степени 17,7%

Таблица 5.21. Отдельные исследования фазы по крайнему гипофракционированию при локализованном РПЖ

Исследование	n	Медиана наблюдения, месяцы	Риск, индекс Глисона или NCCN	Преимущество робота для ЛТ с визуальным контролем	Режим	Результаты	Токсичность
Freeman et al., 2014 [449]	1743	Не указано	РПЖ промежуточного риска – 42% РПЖ высокого риска – 10% Данные отсутствуют – 7%	Преимущественно робота 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%	Частота осложнений со стороны МПС 3-й степени 0% Частота осложнений со стороны ЖКТ 3-й степени 0%
Katz et al., 2014 [450]	515	72	РПЖ низкого риска – 63% РПЖ промежуточного риска – 30% РПЖ высокого риска – 7%	Преимущественно робота 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%	Частота осложнений со стороны МПС ≥ 2-й степени 9% Частота осложнений со стороны ЖКТ ≥ 2-й степени 4%

В клинической практике ГТ начинают или одновременно с ЛТ (адьювантная ГТ), или за два-три месяца до ЛТ (неоадьювантная ГТ), но для потенциации эффекта ЛТ важнейшее значение имеет одновременная ГТ. При местнораспространенном РПЖ рекомендуется длительная ГТ, от двух до трех лет [416, 456], которая превосходит по эффективности короткий курс ГТ (шесть месяцев) [455]. В исследованиях III фазы планируется оценивать влияние эскалации дозы на канцероспецифическую выживаемость. В разделе 8.2 рассматриваются вопросы сердечно-сосудистой смертности, связанной с ГТ, но не с ЛТ.

Остается неясным, можно ли экстраполировать эти результаты на пациентов с локализованным РПЖ промежуточного или высокого риска. В Бостонском исследовании показана более высокая восьмилетняя общая выживаемость у пациентов без сопутствующих заболеваний умеренной/тяжелой степени, которым проводилась ГТ в течение шести месяцев ($p = 0,01$) [454], а в исследовании RTOG 94-08 обнаружено повышение десятилетней общей выживаемости после четырех месяцев ГТ только при РПЖ промежуточного риска ($p = 0,003$) [415].

В исследовании эквивалентности EORTC 22961, включавшем 970 пациентов (78% T3-4, 92% N0) сравнивали комбинацию ЛТ (70 Гр) с шестью месяцами или тремя годами аналогов ЛГРГ. При медиане наблюдения 6,4 года канцероспецифическая и общая смертность была статистически значимо ниже в группе длительной ГТ [416].

В исследовании RTOG 9910 рандомизировали 1579 пациентов с РПЖ промежуточного риска в группу антагонистов ЛГРГ в течение восьми недель до ЛТ (70,2 Гр по методу 2D- или 3D-КЛТ) с последующей ГТ в течение восьми или 28 недель. Увеличение длительности ГТ не оказывало статистически значимого влияния на десятилетнюю частоту отдаленных метастазов (6% в обеих группах), местнорегионарного рецидива (6 и 4%) или биохимического прогрессирования (27% в обеих группах), канцероспецифическую выживаемость (96 и 95%) или общую выживаемость (66 и 67%). Схема «8 + 8 недель» была принята в качестве стандартной [457].

Таблица 5.22. Исследования по использованию и длительности ГТ в комбинации с ЛТ при РПЖ

Исследование	Стадия TNM	n	Цель сравнения	ГТ	ЛТ	Влияние на общую выживаемость
EORTC 22863, 2010 [451]	T1-2 плохо дифференцированный РПЖ и стадия M0 или T3-4 N0-1 M0	415	ГТ ± ДЛТ	Аналоги ЛГРГ в течение трех лет (адьювантная ГТ)	70 Гр стандартная ЛТ	Статистически значимое преимущество через 10 лет в группе комбинированной терапии (ОР 0,60; 95% ДИ 0,45–0,80, $p = 0,0004$)
RTOG 85-31, 2005 [452]	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 с индексом Глисона 7–10 баллов
Granfors et al. [458]	T3 N0-1 M0	91	ГТ ± ДЛТ	Орхидэктомия	65 Гр стандартная ЛТ	Статистически значимое преимущество ($p = 0,02$, $p = 0,03$), преимущественно за счет РПЖ с поражением ЛУ

Таблица 5.22. Исследования по использованию и длительности ГТ в комбинации с ЛТ при РПЖ

Исследование	Стадия TNM	n	Цель сравнения	ГТ	ЛТ	Влияние на общую выживаемость
D'Amico et al. [454]	T2 N0 M0 (локализованный РПЖ с неблагоприятными факторами риска)	206	ГТ ± ДЛТ	Аналоги ЛПРГ + флутамид в течение шести 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 TROG 96-01
Denham et al., 2011 [455]	T2b-4 N0 M0	802	Длительность неоадьювантной ГТ	Гозерелин и флутамид в течение трех или шести месяцев до ЛТ + одновременная ГТ	66 Гр 3D-КЛТ	Отсутствие статистически значимого различия в общей выживаемости; преимущество в канцероспецифической выживаемости (ОР: 0,56; 95% ДИ 0,32–0,98; p = 0,04) (10 лет: ОР 0,84; 95% ДИ 0,65–1,08; p = 0,18)
RTOG 94-13, 2007 [459]	T1c-4 N0-1 M0	1292	Сравнение времени ГТ	Два месяца неоадьювантной + одновременная ГТ или четыре месяца адьювантной ГТ	ЛТ на область всего таза и ЛТ на область ПЖ; 70,2 Гр	Отсутствие статистически значимого различия между комбинацией неоадьювантной и одновременной ГТ и адьювантной ГТ (возможно взаимодействие)
RTOG 86-10, 2008 [453]	T2-4 N0-1	456	ГТ ± ДЛТ	Гозерелин и флутамид в течение двух месяцев до ЛТ + одновременная ГТ	65–70 стандартная ЛТ	Отсутствие статистически значимого различия через 10 лет
RTOG 92-02, 2008 [456]	T2c-4 N0-1 M0	1554	Короткий курс и длительная ГТ	Аналоги ЛПРГ в течение двух лет в виде адьювантной терапии после четырех месяцев неоадьювантной терапии	65–70 стандартная ЛТ Т	В целом p = 0,73 и p = 0,36; статистически значимое преимущество (p = 0,044) (p = 0,0061) в подгруппе с индексом Глисона 8–10 баллов

EORTC 22961, 2009 [416]	T1c-2ab N1 M0, T2c-4 N0-1 M0	970	Короткий курс и длительная ГТ	Аналоги ЛГРГ в течение шести месяцев и трех лет	70 Гр 3D-КЛТ	Более высокие результаты в группе трехлетней терапии, чем в группе шестимесячной терапии (улучшение пятилетней выживаемости на 3,8%)
Pisansky et al., 2014 [457]	Промежуточный риск (94% T1-T2, 6% T3-T4)	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
SPCG-7/ SFUO-3, 2014 [460]	T1b-2 группа 2-3, T3 N0 M0	875	ГТ ± ДЛТ	Аналоги ЛГРГ в течение трех 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/ SWOG, 2014, 2015 [461, 462]	T3-4 (88%), уровень ПСА > 20 нг/мл (64%), индекс Глисона 8–10 баллов (36%) N0 M0	1205	ГТ ± ДЛТ	Непрерывная ГТ аналогами ЛГРГ	65–70 Гр 3D-КЛТ и наблюдение	Десятилетняя общая выживаемость 49% и 55% в пользу комбинированной терапии (ОР 0,7, p < 0,001)
Mottet et al., 2012 [463]	T3-4 N0 M0	273 264	ГТ ± ДЛТ	Аналоги ЛГРГ в течение трех лет	70 Гр 3D-КЛТ и наблюдение	Статистически значимое снижение частоты клинического прогрессирования; пятилетняя общая выживаемость 71,4% и 71,5%

6.3.3.4. Неoadъювантная химиотерапия в комбинации с лучевой терапией

В исследовании GETUG 12 изучали влияние неoadъювантной ХТ доцетакселом на выживаемость без прогрессирования в когорте 413 пациентов с РПЖ высокого риска. Больных рандомизировали на ГТ гозерелином 10,8 мг каждые три месяца в течение трех лет в комбинации с четырьмя циклами доцетаксела и эстрамустина (группа 1) и группу монотерапии гозерелином (группа 2). Местное лечение (ЛТ) проводилось 358 пациентам через три месяца (87%). Токсичность включала нейтропению 3–4-й степени (27%) и нейтропеническую лихорадку (2%), хотя не было зафиксировано случаев летальной токсичности. В группе «ГТ + доцетаксел + эстрамустин» адекватное снижение уровня ПСА (< 0,2 нг/мл после трех месяцев лечения) наблюдалось у 34% больных по сравнению с 15% в группе ГТ. При медиане наблюдения 4,6 года четырехлетняя ВБП составила 85% в группе 1 и 81% в группе 2 (p = 0,26). Очевидно, что необходимо получить больше данных [464].

6.3.3.5. Комбинация лучевой терапии с эскалацией дозы и гормональной терапии

Zelevsky et al. [465] провели ретроспективный анализ результатов лечения 571 пациента с РПЖ низкого риска (22,4%), 1074 больных с РПЖ промежуточного риска (42,1%) и 906 пациентов 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

ние 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 три месяца у пациентов с РПЖ низкого риска и шесть месяцев у больных промежуточного и высокого риска. ГТ начинали за три месяца до ЛТ. После ЛТ с эскалацией дозы наблюдалось статистически значимо улучшение десятилетней ВСБР в каждой группе риска: 84% (> 75,6 Гр) и 70% при РПЖ низкого риска ($p = 0,04$), 76% (> 81 Гр) и 57% при РПЖ промежуточного риска ($p = 0,0001$) и 55% (> 81 Гр) и 41% при РПЖ высокого риска ($p = 0,0001$). У пациентов с РПЖ промежуточного и высокого риска шестимесячный курс ГТ также оказывал влияние на выживаемость без биохимического рецидива, показатели которой составили 55 и 36% соответственно ($p < 0,0001$). Многофакторный анализ показал, что доза облучения > 81 Гр ($p = 0,027$) и ГТ ($p = 0,052$) были статистически значимыми прогностическими факторами выживаемости без отдаленных метастазов, но ни один из этих параметров не влиял на общую выживаемость.

6.3.3.6. Предполагаемые стратегии дистанционной лучевой терапии при локализованном раке предстательной железы

6.3.3.6.1. Рак предстательной железы низкого риска

ЛТМИ с эскалацией дозы без ГТ считается альтернативой брахитерапии (см. ниже).

6.3.3.6.2. Рак предстательной железы промежуточного риска

Пациентам без противопоказаний к ГТ можно проводить комбинацию ЛТМИ и короткого курса ГТ (4–6 месяцев) [415, 466, 467]. Больным с противопоказаниями к ГТ (из-за сопутствующих заболеваний) или отказывающихся от ГТ (желание сохранить сексуальное здоровье) рекомендуется проводить ЛТМИ с эскалацией дозы (76–80 Гр) или комбинацию ЛТМИ и брахитерапии.

6.3.3.6.3. Рак предстательной железы высокого риска

Высокий риск рецидива за пределами зоны облучения показывает необходимость проведения комбинированного лечения, состоящего из ЛТМИ с эскалацией дозы, включая облучение тазовых ЛУ и длительный курс ГТ. При определении длительности ГТ необходимо учитывать общее состояние по шкале ВОЗ, сопутствующие заболевания и число неблагоприятных прогностических факторов. Важно понимать, в Бостонском исследовании и исследовании RTOG 94-13 и 86-10 показано, что комбинация ДЛТ с коротким курсом ГТ не оказывает влияния на общую выживаемость при РПЖ высокого риска [453, 454, 459], поэтому в настоящее время в этой группе рекомендуется длительная ГТ.

6.3.3.6.4. Местнораспространенный рак предстательной железы: T3-4N0M0

В рандомизированных исследованиях установлено, что добавление ГТ позволяет улучшать общую выживаемость у пациентов с местнораспространенным РПЖ, которые получают ЛТ. Поскольку ЛТ эффективна в этой группе, комбинация ЛТ + ГТ убедительно превосходит ГТ в режиме монотерапии.

6.3.3.6.5. Исследование MRC PR3/PR07 – Межгрупповое исследование PR3/PR07 Национального онкологического института Канады (NCIC)/Медицинского исследовательского совета Великобритании (MRC)/Юго-Восточной онкологической группы (SWOG)

Исследование включало 1205 пациентов с РПЖ стадии T3-4 или pT3 ($n = 1057$), или стадии T2 и уровнем ПСА > 40 нг/мл ($n = 119$), или стадии T2, уровнем ПСА > 20 нг/мл и индексом Глисона > 8 баллов ($n = 25$) и неизвестной стадией T ($n = 4$), которых рандомизировали на пожизненную ГТ (двусторонняя орхидэктомия или аналоги ЛГРГ) в комбинации с ЛТ (65–70 Гр на ложе ПЖ ± 45 Гр на тазовые ЛУ) или без нее. При медиане наблюдения восемь лет общая выживаемость была выше в группе ГТ и ЛТ (ОР 0,70; 95% ДИ 0,57–0,85; $p < 0,001$). В группе комбинированной терапии наблюдалось снижение смертности от РПЖ (ОР 0,46; 95% ДИ 0,34–0,61; $p < 0,001$). В группе ГТ + ЛТ была выше частота осложнений со стороны кишечника, но только у двух из 589 больных развилась диарея 3-й степени и выше через 24 месяца после ЛТ [462].

Всего 273 пациента с местнораспространенным РПЖ стадии T3-4 или pT3 N0 M0 были рандомизированы на три года ГТ (аналог ЛГРГ, лейпрорелин) в комбинации с ЛТ (70 Гр на ПЖ + 8 ± 2 Гр на тазовые ЛУ) или в режиме монотерапии. При медиане наблюдения 67 месяцев наблюдалось статистически значимое улучшение пятилетней безрецидивной выживаемости ($p < 0,001$), выживаемости без метастазов ($p < 0,018$) и выживаемости без местного прогрессирования ($p < 0,0002$), хотя не описано влияния на общую выживаемость [463].

В другом исследовании сравнивали ГТ (три месяца непрерывной ГТ с последующей непрерывной терапией флутамидом) ($n = 439$ пациентов) и ее комбинацию с ДЛТ ($n = 436$) [460]. При медиане наблюдения 7,6 года 10-(15-)летняя кумулятивная канцероспецифическая смертность от РПЖ составила 18,9% (30,7%) и 8,3% (12,4%) (ОР 0,35; $p < 4,1E-10$ для 15-летних показателей), а общая смертность – 35,3% (56,7%) и 26,4% (43,4%) (ОР 0,70; $p = 0,0006$ для 15-летних показателей) соответственно.

6.3.3.7. Облучение лимфоузлов

6.3.3.7.1. Профилактическое облучение тазовых лимфоузлов у пациентов с раком предстательной железы с клинической стадией N0 (установленная стадия cN0)

В литературе отсутствуют данные уровня доказательности I 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). Эти исследования включают RTOG 77 06 (484 пациента с РПЖ стадии T1b–T2) [468], Стэндфордское исследование ($n = 91$) [469] и исследование GETUG-01 (444 пациента с РПЖ стадии T1b–T3N0 pNx M0) [470]. В исследовании RTOG 94-13 [459] не показано различий в ВБП у пациентов, которым проводилось облучение всего таза или только ПЖ, но в анализе подгрупп выявлена корреляция между ЛТ всего таза и длительностью ГТ. Для более точного отбора пациентов, у которых облучение тазовых ЛУ улучшает результаты лечения, целесообразно выполнять ТЛД в дополнение к таблицам Briganti [340] и/или формуле Роуча [471]. Результаты ТЛД, особенно у молодых пациентов, позволяют специалисту по лучевой терапии подбирать необходимый объем облучения и продолжительность ГТ: например, не выполнять облучение тазовых ЛУ при РПЖ стадии pN0, но проводить его при РПЖ стадии pN1 в комбинации с длительным курсом ГТ. Истинное влияние такого подхода остается гипотетическим, поскольку недоступны результаты рандомизированных исследований. Эффективность облучения тазовых ЛУ при подведении более высоких доз с использованием ЛТМИ требует дальнейшего изучения в исследовании II фазы. Группа RTOG в настоящее время набирает пациентов в такое исследование, а во второе рандомизированное исследование II фазы PIVOTAL в Великобритании завершен набор пациентов.

6.3.3.7.2. Стадия cN+ или pN+, M0

ЛТ имеет низкую эффективность в этой группе больных в качестве монотерапии [416], и эти пациенты должны получать ЛТ в комбинации с длительной ГТ. В рандомизированном исследовании III фазы RTOG 85-31 было 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 пяти- и десятилетних 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 ($p < 0,0001$). Многофакторный анализ показал, что эта комбинация также оказывает достоверное влияние на общую выживаемость, частоту рецидивов, развитие метастазов и выживаемость без биохимического рецидива [472]. Пациентам с поражением тазовых ЛУ с локализацией не выше, чем регионарные подвздошные ЛУ, моложе 80 лет, с общим состоянием по шкале ВОЗ 0–1, без тяжелых сопутствующих заболеваний может быть назначена ДЛТ в сочетании с ранней длительной ГТ. Последние результаты исследования UK STAMPEDE свидетельствуют о том, что облучение тазовых ЛТ эффективно при стадии N1, но исследование не было рандомизированным [473] (см. также раздел 6.3.7).

6.3.4. 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 двух последних исследованиях, в ходе которых сравнивали протонную терапию и ЛТМИ, были получены противоречивые данные; результаты одного исследования свидетельствуют о том, что эти два метода позволяют одинаково снизить дозу облучения прямой кишки, но ЛТМИ более эффективно снижает лучевую нагрузку на мочевого пузырь [474]; в другом исследовании показано явное преимущество протонной терапии [475].

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 [411]. Таким образом, по-прежнему отсутствуют убедительные данные о преимуществе протонной терапии над ЛТМИ.

В исследованиях базы SEER и данных из Гарварда [476, 477], 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 [477].

В ретроспективном анализе 27 647 пациентов, входящих в базу Medicare, с подобранным контролем в соотношении 2:1 сравнивали 314 мужчин, которым проводилась протонная терапия, и 628 пациентов, перенесших ЛТМИ. Несмотря на значительно более высокую стоимость протонной терапии, отмечалось лишь небольшое улучшение токсичности со стороны МПС через шесть месяцев, которое не сохранялось после 12 месяцев, без различий по токсичности со стороны ЖКТ [478].

Для сравнения эффективности протонов и фотонов необходимо провести рандомизированное исследование, в котором бы использовали эквивалентные дозы протонной терапии и ЛТМИ. Исследование такого типа планируется группой RTOG. В настоящее время протонную терапию необходимо рассматривать как перспективную, но экспериментальную альтернативу фотонной терапии.

6.3.5. Низкодозная или высокодозная брахитерапия

6.3.5.1. Низкодозная брахитерапия при раке предстательной железы

Достигнут консенсус по следующим критериям отбора для низкодозной брахитерапии [457]:

- стадия cT1b–T2a N0, M0;
- индекс Глисона 6 баллов и $\leq 50\%$ положительных столбиков;
- индекс Глисона 3 + 4 и $\leq 33\%$ 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/с) [408].

При низкодозной брахитерапии проводится имплантация постоянных радиоактивных зерен в предстательную железу. Лучше всего для низкодозной брахитерапии в режиме монотерапии подходят пациенты с РПЖ группы низкого риска и благоприятными характеристиками группы промежуточного риска. Обязательно необходимо придерживаться рекомендаций [479–481]. До настоящего времени не проводили рандомизированные исследования, в которых бы сравнивали брахитерапию с другими методами лечения. Данные по эффективности получены в нескольких крупных популяционных когортах с достаточным периодом наблюдения [482–489]. Показатели пяти- и десятилетней выживаемости, свободной от рецидива, составляют от 71 до 93% и от 65 до 85% соответственно [482–499].

У пациентов с локализованным РПЖ групп промежуточного или высокого риска возможно применение брахитерапии в комбинации с дополнительной ДЛТ и ГТ [491]. В рандомизированном исследовании сравнивали эскалацию дозы ДЛТ и ДЛТ с последующей брахитерапией у пациентов с РПЖ промежуточного и высокого риска [492]. В многоцентровом канадском исследовании ASCENDE-RT (ГТ в комбинации с селективным облучением ЛУ и ЛТ с эскалацией дозы) сравнивали ДЛТ (общая доза 78 Гр) и ДЛТ (общая доза 46 Гр) с последующей низкодозной брахитерапией в виде буст-дозы (планируемая доза 115 Гр). В группе комбинированной терапии показатели пяти- и семилетней ВСБР составили 89 и 86% соответственно по сравнению с 84 и 75% в группе ДЛТ в режиме монотерапии. Такое улучшение биохимического контроля сопровождалось увеличением отдаленной токсичности со стороны мочеполовой системы 3+ степени до 18% по сравнению с 8% в группе ДЛТ в режиме монотерапии. Токсичность преимущественно проявлялась развитием стриктур уретры и недержания мочи, вследствие чего при планировании лечения необходимо проявлять большую осторожность.

6.3.5.2. Высокодозная брахитерапия

Высокодозная брахитерапия основана на временной имплантации радиоактивного источника в ПЖ для подведения облучения. Технические различия представлены ниже. Необходимо соблюдать опубликованные рекомендации по клиническим и техническим вопросам [493]. Высокодозную брахитерапию можно подводить за один или несколько сеансов, и ее часто комбинируют с ДЛТ в дозе не менее 45 Гр [494]. Для подведения более высоких доз ДЛТ, возможно, лучше использовать ЛТМИ [478].

Опубликованы результаты рандомизированного исследования, в ходе которого сравнивали ДЛТ и ее комбинацию с высокодозной брахитерапией [495]. 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 75, 66 и 46% в группе комбинированной терапии по сравнению с 61, 48 и 39% в группе монотерапии ДЛТ. В течение 10 лет наблюдения не отличались показатели поздних осложнений со стороны ЖКТ, мочевой системы или сексуальной функции по данным опросников, заполненных пациентами. 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 [495]. Результаты систематического обзора нерандомизированных исследований свидетельствуют о превосходстве комбинации ДЛТ и высокодозной брахитерапии над одной брахитерапией, но их необходимо подтвердить в проспективном рандомизированном исследовании [496].

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 [497, 498]. Показатели ВСБР составляют более 90%, с показателями токсичности со стороны мочеполовой системы 3+ степени < 5% и отсутствием или очень низкими показателями гастроинтестинальной токсичности 3+ степени [497, 498].

	Различия в технике брахитерапии
Низкодозная брахитерапия	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • 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

В систематическом обзоре и метаанализе обсервационных исследований, в которых сравнивали пациентов, которым проводилась и не проводилась ЛТ в ходе лечения РПЖ, показано повышение риска развития второго рака мочевого пузыря (ОР 1,39), колоректального рака (ОР 1,68) и рака прямой кишки (ОР 1,62) с аналогичными показателями через пять и десять лет. Хотя абсолютный риск в течение десяти лет небольшой (1–4%), о нем следует информировать, особенно пациентов молодого возраста [499].

6.3.6. Ранняя (адъювантная) дистанционная лучевая терапия после радикальной простатэктомии (стадия cN0 или pN0)

Экстракапсулярное прорастание (pT3), индекс Глисона ≥ 7 баллов и положительный хирургический край коррелируют с риском развития местного рецидива, который может достигать 50% в течение пяти лет [500]. В трех проспективных рандомизированных исследованиях оценивали роль ранней послеоперационной ДЛТ (табл. 5.23).

6.3.6.1. Исследование EORTC 22911

В исследовании EORTC 22911 [501] с выборкой 1005 пациентов сравнивали раннюю послеоперационную ДЛТ (60 Гр) с ДЛТ, отсроченной до развития местного рецидива (70 Гр), у пациентов с РПЖ стадии pT3 pN0 с факторами риска R1 и стадии pT2R1 после позадилоной РПЭ. Ни у одного из больных не развилось осложнений 4-й степени (см. табл. 5.39, 5.40). Частота осложнений 3-й степени со стороны мочевой системы в течение 10 лет составляет менее 5,3% по сравнению с 2,5% в группе наблюдения. Авторы исследования пришли к заключению, что у пациентов моложе 70 лет ранняя послеоперационная лучевая ДЛТ дает достоверное повышение десятилетней ВБП до 60,6% по сравнению с 41,1% в группе наблюдения. При отдаленном наблюдении показатели местного контроля над опухолью были выше в группе адъювантной ЛТ (ОР 0,45, $p < 0,0001$). Тем не менее в группе больных РПЖ стадии pT2-3 R1 также показано улучшение десятилетней выживаемости без клинического про-

грессирования (OR = 0,69; p = 0,008). Показатели общей выживаемости не отличались между группами. После центрального пересмотра патоморфологического материала наибольшая эффективность в отношении биохимического прогрессирования (снижение риска на 30%) наблюдалась у пациентов с положительным хирургическим краем, но положительный эффект также составил 10% через пять лет и для РПЖ стадии рТ3 с отрицательным хирургическим краем и другими факторами риска [501].

6.3.6.2. Исследование ARO

Результаты исследования ARO 96-02 (n = 385) подтверждают данные исследования EORTC. После медианы наблюдения 112 месяцев в группе ДЛТ (60 Гр) показано повышение выживаемости без биохимического прогрессирования – 56 и 35% соответственно (p = 0,0001). В отличие от других исследований наибольший интерес представляет то, что пациентов рандомизировали при достижении неопределяемого уровня ПСА после РПЭ (< 0,1 нг/мл) и включали только пациентов с РПЖ стадии рТ3. Эти данные показывают, что адъювантная ДЛТ дает положительные результаты даже при неопределяемом уровне ПСА после РПЭ и дополнительных факторах риска [502].

6.3.6.3. Исследование SWOG 8794

В рамках исследования SWOG 8794 были рандомизированы 425 пациентов с РПЖ стадии рТ3, и обновленные результаты с медианой наблюдения более 12 лет показывают, что адъювантная ДЛТ достоверно повышает десятилетнюю выживаемость, свободную от метастазов, – 71% по сравнению с 61% (медиана: увеличение на 1,8 года, p = 0,016), и десятилетнюю общую выживаемость – 74% по сравнению с 66% (медиана: увеличение на 1,9 года, p = 0,023) [503, 504, 94].

6.3.6.4. Выводы

Таким образом, пациентам с РПЖ стадии рТ3 рN0 с высоким риском развития местного рецидива после РПЭ из-за положительного хирургического края (наибольшая эффективность), экстракапсулярного прорастания и/или инвазии в семенные пузырьки, у которых уровень ПСА составляет < 0,1 нг/мл, при получении информированного согласия можно предлагать два варианта лечения:

- раннюю ДЛТ зоны операции [501, 502, 504] после восстановления функции мочеиспускания;
- клиническое и биологическое мониторингирование с последующим выполнением спасительной ЛТ, до того как уровень ПСА превысит 0,5 нг/мл [505, 506] (см. раздел 6.10.5.1).

Таблица 5.23. 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 [504]	431	рТ3 сN0 ± 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 [501]	1005	рТ3 ± положительный хирургический край рN0 рТ2 положительный хирургический край рN0	60 Гр и наблюдение	> 0,2	127	10 лет: 60,6% и 41% (p < 0,001)	81 и 77% (статистически не значимо)
ARO 96-02, 2014 [502]	388	рТ3 (± положительный хирургический край) рN0 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 не значимо)

* См. раздел 6.10.5.1 по отсроченной (спасительной) ДЛТ после РПЭ.

6.3.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по радикальной ЛТ

Резюме по данным литературы	УД
Адьювантная ЛТ наиболее эффективна у пациентов с РПЖ стадии pT3R1	1a
В литературе четко определена оптимальная длительность ГТ в комбинации с ДЛТ. Отсутствуют данные о том, что при использовании брахитерапии с дополнительной дозой ДЛТ необходимо изменять эту длительность	1b
В литературе представлены ограниченные данные, только из экспертных центров, по использованию фракционированной высокодозной брахитерапии в качестве монотерапии у пациентов с РПЖ низкого и промежуточного риска	2a

Рекомендации	УД	СР
Пациентам с неметастатическим РПЖ следует предлагать ЛТ вне зависимости от группы риска	2a	A
При РПЖ низкого риска суммарная доза должна составлять 74–78 Гр	1a	A
Пациентам с РПЖ низкого риска и отдельным больным с РПЖ промежуточного риска, которым не проводилась ТУР предстательной железы, у которых хороший показатель шкалы IPSS и объем железы < 50 см ³ , можно предлагать низкодозную брахитерапию	2a	A
При РПЖ промежуточного риска общая доза облучения должна составлять 76–78 Гр в комбинации с коротким курсом ГТ (4–6 месяцев)	1b	A
При локализованном РПЖ высокого риска и местнораспространенном РПЖ стадии cN0 можно предлагать ЛТ с дозой облучения 76–78 Гр или комбинацию ДЛТ с буст-дозой брахитерапии (высокодозной или низкодозной). ЛТ проводится в комбинации с длительной ГТ (два-три года)	1a ДЛТ	A
	1b Брахитерапия	
При радикальном лечении РПЖ методом ЛТ следует использовать ЛТМИ	2a	A
Умеренное гипофракционирование с использованием ЛТМИ, включая ЛТ под контролем визуализации, показано только тщательно отобранным пациентам с локализованным РПЖ (как обсуждалось в тексте)	1a	A
Умеренное гипофракционирование необходимо проводить с соблюдением протоколов исследований с сопоставимыми показателями токсичности, например, 60 Гр/20 фракций в течение четырех недель или 70 Гр/28 фракций в течение шести недель	1a	A
При РПЖ стадии cN+ можно предлагать ДЛТ области таза в комбинации с ранней длительной ГТ	2b	B
При РПЖ стадии pT3,N0M0 и неопределяемом уровне ПСА после РПЭ необходимо обсуждать адьювантную ДЛТ, поскольку она как минимум улучшает выживаемость без биохимического рецидива	1a	A
Информируйте пациентов с РПЖ стадии pT3,N0M0 и неопределяемым уровнем ПСА после РПЭ о возможности спасительной ЛТ при повышении уровня ПСА в качестве альтернативы адьювантной ЛТ (см. раздел 6.9.5.1).	1b	A

6.4. Лечение: другие методы, кроме радикальной простатэктомии и лучевой терапии, в качестве первичного лечения локализованного рака предстательной железы

6.4.1. Введение

Наряду с РПЭ, ДЛТ и/или брахитерапией также развиваются альтернативные методы лечения клинически локализованного РПЖ [507–510]. В этом разделе мы будем рассматривать методы абляции всей железы и фокальную терапию, с подробным описанием высокоинтенсивного сфокусированного ультразвука (HIFU) и криоабляции. По этим методам получено достаточно данных,

чтобы сформировать основу для рекомендаций по современному дополнению к лечению РПЖ. Другие методы лечения, такие как фотодинамическая терапия, радиочастотная абляция и электропорация (среди прочих), находятся еще в ранней фазе оценки и поэтому не будут обсуждаться в этой версии рекомендаций. И HIFU, и криоабляция разрабатывались как малоинвазивные методы лечения, которые потенциально имеют сопоставимую эффективность, более низкое число осложнений и более высокие функциональные результаты. Кроме того, относительно новым подходом является фокальная аблативная терапия, при которой проводится прицельная абляция в органосохраняющем режиме.

6.4.2. Криоабляция предстательной железы

Метод основан на замораживании, которое вызывает клеточную смерть:

- за счет дегидратации, приводящей к денатурации белков;
- прямого разрыва клеточных мембран кристаллами льда;
- сосудистого стаза и образования микротромбов, что приводит к нарушению микроциркуляции с развитием ишемии и апоптоза [507–510].

Для замораживания ПЖ в нее устанавливают 12–15 кризондов 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 $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. В настоящее время преимущественно используются аппараты для криохирургии третьего и четвертого поколений.

Идеальные кандидаты на криоабляцию – пациенты с РПЖ, ограниченными пределами органа или с минимальным прорастанием опухоли за пределы ПЖ [507–509]. Уровень ПСА должен быть $< 20\text{ нг/мл}$, а индекс Глисона при биопсии < 7 . Потенциальные кандидаты на криоабляцию:

- пациенты с РПЖ низкого или промежуточного риска с противопоказаниями к ЛТ или радикальной простатэктомии;
- на момент криоабляции объем ПЖ должен быть менее 40 см^3 ; для уменьшения объема применяют ГТ во избежание технических трудностей при установке кризондов под лонную дугу.

Важно полностью проинформировать пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни > 10 лет о том, что практически нет данных об отдаленных результатах лечения после 10 лет наблюдения, поэтому данный метод по-прежнему считается экспериментальным.

6.4.2.1. Результаты криоабляции рака предстательной железы

Недавно Ramsey et al. провели сравнительную оценку первичной аблативной терапии локализованного РПЖ, включая криоабляцию [502]. В систематическом обзоре и сетевом метаанализе сравнивали криоабляцию, РПЭ и ДЛТ. Всего включены данные 3995 пациентов из 19 исследований (одно рандомизированное исследование, четыре нерандомизированных сравнительных исследования и 14 серий наблюдений). При краткосрочном сравнении криоабляции с ДЛТ или РПЭ получены противоречивые данные о канцероспецифических показателях. Единственным показателем, по которому различие достигло статистической значимости, была однолетняя безрецидивная выживаемость, по которой криотерапия уступала ДЛТ и РПЭ. Ни по одному из других канцероспецифических показателей (например, частоте биохимического рецидива) или общей выживаемости не выявлено статистически значимых различий. В целом, из-за высокого риска несоответствий между исследованиями данные по канцероспецифическим показателям расценены как недостоверные. В обзоре показаны значительные различия в критериях результатов, измерениях и описании доказательной базы, в частности биохимического рецидива.

6.4.3. HIFU-терапия

Высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук (HIFU) представляет собой сфокусированные ультразвуковые волны, испускаемые преобразователем, которые вызывают повреждение ткани за счет механического и термического эффекта, а также эффекта кавитации [512]. Цель HIFU-терапии – повысить температуру ткани опухоли выше $65\text{ }^{\circ}\text{C}$, чтобы произошло ее разрушение посредством достижения коагуляционного некроза. HIFU-терапия проводится под общей или спинальной анестезией в латеральном положении. Возможные кандидаты – пациенты с РПЖ низкого/промежуточного риска в рамках исследований. Необходимо информировать больных об отсутствии отдаленных результатов при наблюдении > 10 лет (см. раздел 7.4.4.2).

6.4.3.1. Результаты HIFU-терапии рака предстательной железы

Как и в случае с криоаблацией, после HIFU-терапии сложно оценить онкологические результаты, так как предложены различные пороги уровня ПСА и не достигнуто международного консенсуса по объективным критериям ответа. Для определения биохимического рецидива после HIFU-терапии предложены критерии Штутгарта ($>$ надира ПСА + 1,2 нг/мл) [513].

В недавно проведенном систематическом обзоре и сетевом метаанализе [511] сравнивали HIFU-терапию, РПЭ и ДЛТ в качестве первичного лечения локализованного РПЖ. Всего включены данные 4000 пациентов из 21 исследования (одно нерандомизированное сравнительное исследование и 20 серий наблюдений). Хотя, по данным ряда работ, частота биохимического рецидива статистически значимо выше через год после HIFU-терапии, чем после ДЛТ, через пять лет наблюдения различие становится статистически незначимым. Сопоставимые статистически значимые данные в пользу ДЛТ показаны и для однолетней канцероспецифической выживаемости. После трех лет наблюдения различие перестает быть статистически значимым. В отличие от общей выживаемости биохимические результаты через четыре года выше после HIFU-терапии.

В более раннем систематическом обзоре и метаанализе [514] оценивали 150 публикаций по HIFU-терапии в отношении различных онкологических и функциональных показателей [514]. В анализ не включено ни одного контролируемого исследования и не представлено данных по выживаемости. Для HIFU-терапии не доступны валидированные дополнительные конечные точки. В обзоре показано, что показатели ВВП (на основании уровня ПСА \pm данных биопсии) составляют 63–87% (прогнозируемые трех- и пятилетние данные), но медиана наблюдения в этих исследованиях варьирует в пределах всего 12–24 месяцев.

6.4.4. Фокальная терапия РПЖ

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 [515–517]. Большинство современных методов фокальной терапии основаны на технологии аблации 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 аблацию опухоли, при этом ограничивая осложнения лечения путем отсутствия воздействия на СНП, сфинктер и уретру [518–520].

В систематическом обзоре Ramsay et al. [502] и сетевом метаанализе аблативной терапии у мужчин с локализованным РПЖ проведен сравнительный анализ подгрупп фокальной терапии, РПЭ и ДЛТ. В литературе опубликовано девять серий наблюдений по фокальной терапии (пять исследований по криоаблации, 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 три 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 et al. [521] 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 группы сравнения, а также вследствие различий в определениях, подходах, стратегиях, 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. Необходимо провести хорошо спланированные проспективные исследования с описанием стандартизированных показателей [522], прежде чем можно будет дать рекомендации по применению фокальной терапии в рутинной клинической практике.

6.4.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по экспериментальным методам лечения клинически локализованного рака предстательной железы

Резюме по данным литературы	УД
Опубликованные ближайшие результаты криоабляции и HIFU-терапии не подтверждают сопоставимую эффективность со стандартными методами лечения	2b
В литературе отсутствуют убедительные отдаленные сравнительные данные, свидетельствующие об эквивалентных онкологических результатах по сравнению с РПЭ и ДЛТ	3
Надир ПСА после аблативных вмешательств имеет прогностическое значение	3
Фокальная терапия в любом виде остается экспериментальным методом, и к настоящему времени не определены схема наблюдения и критерии повторного лечения	3

Рекомендации	УД	СР
Криоабляцию и HIFU-терапию рекомендуется проводить только в рамках клинических исследований	3	A
Не следует предлагать фокальную терапию РПЖ в качестве альтернативного метода лечения вне рамок клинических исследований	3	A

6.5. Гормональная терапия, целесообразность и доступные препараты

6.5.1. Введение

6.5.1.1. 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) [523].

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

6.5.2.1. 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.

Стандарт для кастрационного уровня < 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 [524]. В связи с этим более точный уровень < 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 [525–527]. При этом кастрационный порог, рассматриваемый регуляторными органами и используемый в клинических исследованиях по ГТ при РПЖ, по-прежнему остается < 50 нг/дл (1,7 нмоль/л).

6.5.2.2. Двусторонняя орхидэктомия

Двусторонняя орхидэктомия, тотальная или субкапсулярная, – простая хирургическая операция, которая проводится под местной анестезией и практически не имеет осложнений [528]. Это наиболее быстрый (< 12 часов) способ достичь кастрационного уровня тестостерона. Орхидэктомия необратима и не позволяет проводить интермиттирующее лечение.

6.5.3. Эстрогены

Терапия эстрогенами приводит к снижению уровня тестостерона, но она не связана с потерей костной ткани [529]. В ранних исследованиях изучали пероральный прием диэтилстилбестрола (ДЭС) в различных дозах. Вследствие тяжелых побочных эффектов, особенно тромбоемболических осложнений, даже при более низких дозах [530, 531] эти препараты не рассматриваются как стандартные для первой линии терапии.

6.5.4. 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 один, два, три, шесть 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 два-три дня после первой инъекции и продолжается в течение примерно одной недели. 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.

6.5.4.1. Достижение кастрационного уровня

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 [532]. Хотя не проводилось прямого сравнения различных аналогов ЛГРГ, они считаются одинаково эффективными [533] и сопоставимыми по эффективности с орхидэктомией [533, 534].

6.5.4.2. Эффект «вспышки»

Эффект «вспышки» может привести к потенциально пагубному воздействию, которое проявляется повышением боли в костях, остро развивающейся инфравезикальной обструкцией, пострениальной почечной недостаточностью, компрессией спинного мозга и летальными осложнениями со стороны сердечно-сосудистой системы, связанными с состоянием гиперкоагуляции [535].

Риск развития клинических «вспышек» повышен у пациентов с симптоматическими метастазами в кости большого объема. Сопутствующая терапия антиандрогенами снижает частоту клинических «вспышек», но полностью не исключает возможности ее возникновения.

6.5.5. 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

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 [536]. Опубликованы результаты длительного наблюдения, которые свидетельствуют о более высокой ВБП по сравнению с лейпрорелином (при введении один раз в месяц) [536]. В целом преимущество дегареликса перед аналогами ЛГРГ еще необходимо подтвердить.

6.5.6. 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 нормальным или даже немного повышенным. Напротив, стероидные антиандрогены обладают также гестагенными свойствами за счет центрального ингибирования функции гипофиза вследствие пересечения гематоэнцефалического барьера.

6.5.6.1. 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.

6.5.6.1.1. 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 одном рандомизированном исследовании [537] показана более низкая общая выживаемость в группе ЦПА по сравнению с аналогами ЛГРГ. В рандомизированном исследовании с недостаточной статистической мощностью сравнивали монотерапию ЦПА с флутамидом при метастатическом РПЖ. При медиане наблюдения 8,6 года не выявлено различий в канцероспецифической или общей выживаемости [538]. Хотя проводились другие исследования монотерапии ЦПА, методологические недостатки не позволяют сделать убедительные выводы.

6.5.6.2. 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 сохраняются либидо, общее физическое самочувствие и минеральная плотность костной ткани (МПКТ) [539]. Описаны различия в нефармакологических побочных эффектах, при этом у бикалутамида более благоприятный профиль безопасности и переносимости, чем у флутамида и нилутамида [540]. Все три препарата оказывают гепатотоксическое действие (иногда летальное), поэтому необходимо регулярно контролировать уровень ферментов печени.

6.5.6.2.1. 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).

6.5.6.2.2. Флутамид

Флутамид изучали в качестве монотерапии. Флутамид – это пролекарство, и период полувыведения его активных метаболитов составляет пять-шесть часов, поэтому для поддержания терапевтических концентраций его необходимо принимать три раза в день. Рекомендуемая суточная доза составляет 750 мг. К нефармакологическим побочным эффектам флутамида относится диарея.

6.5.6.2.3. 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 молочной железы (68%). Однако по сравнению с аналогами ЛГРГ и, возможно, антагонистами ЛГРГ бикалутамид не приводит к снижению МПКТ [539, 541].

6.5.7. Новые препараты (только при кастрационно-рефрактерном раке предстательной железы)

Во время гормональной кастрации развитие кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы (КРРПЖ) происходит систематично. Считается, что оно опосредовано двумя основными механизмами, зависимыми и независимыми от рецептора андрогенов (см. раздел 6.10 «Кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы»). При КРРПЖ внутриклеточный уровень андрогенов повышен по сравнению с андрогенчувствительными клетками, и гиперэкспрессия рецепторов к андрогенам свидетельствует о механизме адаптации [542]. Это привело к появлению двух новых препаратов, направленных на андрогеновую ось: абиратерона ацетата и энзалутамида. В настоящее время оба препарата зарегистрированы для применения только при метастатическом КРРПЖ.

6.5.7.1. Абиратерона ацетат

Абиратерона ацетат – это ингибитор фермента СУР17 (комбинация ингибирования 17-гидролазы и 17-20-лиазы). Он дает преимущество над кетоканазолом, который больше не доступен. Блокируя СУР17, абиратерона ацетат достоверно уменьшает внутриклеточный уровень тестостерона за счет подавления его синтеза на уровне надпочечников как внутри опухолевых клеток (интракринный механизм). Для профилактики лекарственно-индуцированного гиперальдостеронизма его необходимо назначать вместе с преднизолоном/преднизолоном (2 × 5 мг).

6.5.7.2 Энзалутамид

Энзалутамид представляет собой новый анитандроген с более высокой аффинностью к рецептору андрогенов по сравнению с бикалутамидом. Хотя нестероидные анитандрогены позволяют транслокацию рецептора в ядрышки, энзалутамид блокирует трансфер, тем самым подавляя возможную агонистподобную активность.

6.5.8. Экономическая эффективность различных видов гормональной терапии

В недавнем официальном метаанализе и обзоре литературы оценили экономическую целесообразность различных видов длительной ГТ при распространенном РПЖ. Для пациента, который согласен на двустороннюю орхидэктомия, это наиболее экономически целесообразный вид ГТ и предоставляет оптимальные результаты продолжительности жизни с поправкой на качество. При этом МАБ оказалась наиболее затратным методом, предоставляющим минимальные преимущества в выживаемости при высокой относительной стоимости. Кроме того, ГТ наиболее экономически оправданна и наиболее эффективна в отношении сохранения качества жизни, если ее начинать после появления симптомов отдаленных метастазов [543]. В заключение следует отметить, что после начала ГТ при достижении ответа на лечение с целью снижения затрат на лечение можно рекомендовать интермиттирующую ГТ.

6.6. Лечение: метастатический рак простаты

6.6.1. Введение

Недавно был опубликован систематический обзор ГТ при РПЖ [523].

6.6.2. Прогностические факторы

Медиана выживаемости пациентов с вновь выявленными метастазами составляет не менее 42 месяцев [544], хотя популяция со стадией М1 очень неоднородна. Предложен ряд прогностических факторов, включая число и локализацию метастазов в кости, висцеральные метастазы, индекс Глисона, общее состояние и исходный уровень ПСА [545], уровень щелочной фосфатазы [546], но ни один из них не валидирован при прямом сравнении. В клинических исследованиях в качестве прогностических факторов чаще всего используют число и локализацию метастазов в кости и наличие висцеральных метастазов [547].

На основании результатов крупного исследования SWOG 9346 по уровню ПСА через семь месяцев ГТ можно разделить пациентов на три прогностические группы. В первой группе с уровнем ПСА < 0,2 нг/мл медиана выживаемости составляет 75 месяцев, во второй группе с уровнем ПСА < 4 нг/мл – 44 месяца, а в третьей группе с уровнем > 4 нг/мл – всего 13 месяцев [548]. Такое разделение по группам по-прежнему требует независимого подтверждения.

6.6.3. Первая линия гормональной терапии

В течение нескольких десятилетий первичная ГТ считается стандартом лечения [523]. В настоящее время не получено данных первого уровня доказательности по выбору между орхидэктомией, аналогами или антагонистами ЛГРГ, кроме пациентов с угрозой развития компрессии спинного мозга. У этих пациентов в качестве первой линии терапии предпочтительна двусторонняя орхидэктомия или антагонисты ЛГРГ.

6.6.3.1. Профилактика «вспышек»

При начале терапии аналогами ЛГРГ возможно развитие первоначального подъема уровня тестостерона, который обычно можно предотвратить одновременным приемом антиандрогенов [551]. Профилактика «вспышек» особенно важна у пациентов с симптомами или в случаях, когда клиническая «вспышка» может привести к тяжелым осложнениям. Прием антиандрогенов обычно продолжают в течение четырех недель, хотя этот период не основан на научных данных, поскольку не проводилось исследований наилучшего режима профилактики «вспышек». Кроме того, неизвестно отдаленное влияние профилактики «вспышек» [550].

6.6.4. Комбинированная терапия

6.6.4.1. Максимальная андрогенная блокада

В наиболее крупном рандомизированном контролируемом исследовании, включавшем 1286 пациентов с РПЖ стадии М1, не показано различий между хирургической кастрацией в комбинации с флутамидом и только хирургической кастрацией [551]. В систематическом обзоре обнаружено, что использованием МАБ с антиандрогенами дает небольшое преимущество в выживаемости

(< 5%) по сравнению с монотерапией (хирургической кастрацией или аналогами ЛГРГ) [552, 553] в течение пяти лет [554], однако необходимо взвешивать это небольшое преимущество в выживаемости в малой подгруппе пациентов с побочными эффектами длительного применения нестероидных антиандрогенов.

6.6.4.2. Монотерапия нестероидными антиандрогенами

На основании систематического обзора базы данных Кокрана [555], в котором сравнивали монотерапию НПВС и кастрацию (медикаментозную или хирургическую), НПВС уступают по эффективности в отношении общей выживаемости, клинического прогрессирования, неэффективности лечения и отказа от лечения из-за нежелательных явлений. Качество исследований, включенных в обзор, оценивается как среднее.

6.6.4.3. Интермиттирующая и непрерывная гормональная терапия

Клиническую эффективность интермиттирующей гормональной терапии (ИГТ) оценивали в трех независимых обзорах [556–558] и двух метаанализах [559, 560]. Они включали результаты восьми рандомизированных контролируемых исследований, из которых три включали только пациентов с РПЖ стадии М1. В пять других исследований вошли различные группы пациентов, преимущественно с местнораспространенным и метастатическим РПЖ.

Исследование SWOG 9346 [561] стало самым крупным, включавшим пациентов с РПЖ стадии М1b. Из 3040 больных только 1535 были рандомизированы на основании критериев включения. Это опять же подчеркивает, что в лучшем случае только 50% больных РПЖ стадии М1b 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 была достигнута заранее определенная граница не меньшей эффективности, результаты не показали более низкой эффективности в какой-либо из групп. Тем не менее эти результаты не позволяют полностью исключить риск более низкой выживаемости у пациентов, получающих ИГТ.

В других исследованиях не выявлено различий в выживаемости с ОР 1,04 (0,91–1,19). 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 [562]. Ни в одном из исследований пациентов с РПЖ стадии М1 не показано преимущества в выживаемости, но имеется тенденция в пользу непрерывной ГТ в отношении ОВ и ВВП. Следует отметить, что большинство этих исследований были направлены на оценку не меньшей эффективности. При этом имеется тенденция в преимуществе ИГТ по качеству жизни, особенно в отношении побочных эффектов, связанных с лечением, включая горячие приливы. В ряде когорт ИГТ оказывала менее выраженное отрицательное влияние на сексуальную функцию. В двух последних проспективных исследованиях авторы пришли к аналогичному выводу [563, 564].

К другим возможным преимуществам при длительном применении относится сохранение костной ткани [565] и/или протективный эффект в отношении метаболического синдрома. Результаты последних исследований оспаривают последний эффект [566] и свидетельствуют о повышенном риске тромботических и ишемических явлений, хотя в подробном анализе исследования SWOG 9346 не выявлено преимуществ в гормональных, психиатрических, сексуальных и неврологических побочных эффектах. В большинстве публикаций отмечается восстановление уровня тестостерона [567], поэтому метод можно считать интермиттирующим. Эти данные, а также отсутствие преимуществ в выживаемости при стадии М1 свидетельствуют о том, что данный метод 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 [557, 567]. 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 девяти 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, если у пациента развивается клиническое прогрессирование или растет уровень ПСА выше заранее определенного, эмпирически установленного порогового уровня (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 КРРПЖ.
- По-прежнему неизвестно, какие пациенты лучше всего подходят для ИГТ, однако наиболее важным фактором считается ответ после первого цикла ГТ, то есть биохимический ответ [557].

6.6.4.4. Ранняя и отсроченная гормональная терапия

У симптоматических пациентов обязательно проводится ранняя ГТ. Остается спорным вопрос об оптимальном времени проведения ГТ у пациентов без симптомов, поскольку отсутствуют исследования хорошего качества. В обзор базы данных Кохрана были включены данные четырех рандомизированных контролируемых исследований хорошего качества: VACURG I и II, MRC и ECOG 7887 [555]. Все они были проведены до введения ПСА-скрининга и включали пациентов с распространенным РПЖ. В исследованиях сравнивали эффективность ранней и отсроченной ГТ как в рамках терапии первой линии, так и в адъювантном режиме после РПЭ [568]. 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.

6.6.5. Гормональная терапия в комбинации с химиотерапией

К настоящему времени проведено три крупных рандомизированных исследования [473, 547, 569]. Во всех исследованиях сравнивали ГТ в режиме монотерапии в качестве стандарта лечения и комбинацию ГТ с ранним назначением доцетаксела (75 мг/м² каждые три недели в течение трех месяцев после начала ГТ). Во всех работах основным оцениваемым критерием была общая выживаемость. Основные результаты представлены в табл. 5.24.

Таблица 5.24. Основные данные – гормональная терапия в комбинации с химиотерапией

Исследование	Популяция	N	Медиана наблюдения, месяцы	Медиана общей выживаемости, месяцы		ОР	Показатель p
				ГТ + доцетаксел	ГТ		
Gravis et al. [569]	M1	385	50	58,9	54,2	1,01 (0,75–1,36)	0,955
ASCO GU 2015 [570]	БО: 47%		82,9	60,9	46,5	0,9 (0,7–1,2)	0,44
Sweeney et al. [547]	M1 БО: 65%	790	28,9	57,6	44	0,61 (0,47–0,8)	< 0,001
STAMPEDE [473]	M1 [61%] / N+ [15%] / рецидив	1184 (доцетаксел)/593 (доцетаксел + золендроновая кислота)		81 76	71 Не описано	0,78 (0,66–0,93) 0,82 (0,69–0,97)	006 0,022
	Только M1	725 + 362 (доцетаксел)		60	45	0,76 (0,62–0,92)	0,005

БО – большой объем: или висцеральные метастазы, или более четырех метастазов в кости и как минимум один метастаз за пределами позвоночника и костей таза.

В исследование GETUG 15 [569] включили пациентов с вновь диагностированным РПЖ стадии M1, как первичным, так и после первичного лечения. Больных стратифицировали на основании предыдущего лечения и факторов риска Glass [545]. В исследовании SCHAARTED использовали аналогичные критерии включения, но пациентов стратифицировали в зависимости от объема метастазов. Большой объем определялся как наличие висцеральных метастазов или четырех и более метастазов в кости и не менее одного метастаза за пределами позвоночника и костей таза [547].

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: T3/4, уровень ПСА ≥ 40 нг/мл, индекс Глисона 8–10 баллов. 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 и уровень ПСА ≥ 20 нг/мл, стадия N1 или M1. При этом не проводилось стратификации в зависимости от объема метастазов (большой/маленький) [473].

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%. Определение рецепторов к гранулоцитарному колониестимулирующему фактору было информативным, и его использовали согласно рекомендациям [571, 572].

На основании полученных данных комбинированную терапию доцетакселом и ГТ необходимо рассматривать в качестве нового стандарта у мужчин с впервые выявленным РПЖ стадии M1, если у них нет противопоказаний к доцетакселу [571]. Доцетаксел использовали в стандартной дозе 75 мг/м² в сочетании с премедикацией стероидами, но без длительного введения кортикостероидов.

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

Результаты ретроспективного анализа базы SEER [573] и Мюнхенского онкологического реестра [574] свидетельствует о положительном влиянии на общую и канцероспецифическую выживаемость комбинации РПЭ или брахитерапии с ГТ у пациентов с впервые выявленным РПЖ стадии M1. В небольшом проспективном экспериментальном исследовании тщательно отобранных пациентов, у которых был хороший ответ на шестимесячный курс ГТ и ≤ 3 метастазов в кости, при медиане наблюдения 34 месяцев подтверждена эффективность комбинированной терапии и более высокая канцероспецифическая выживаемость [575]. Однако эти результаты следует рассматривать как экспериментальные и необходимо подтвердить в проспективных исследованиях (проводятся в настоящее время), прежде чем их можно будет использовать в клинической практике.

6.6.7. *Терапия, направленная на метастазы*

Пациентам с рецидивом после местного лечения предлагается терапия, направленная на метастазы, с целью отсрочки проведения системной терапии. В систематическом обзоре убедительно показано, что в настоящее время этот подход следует рассматривать в качестве экспериментального [576].

6.6.8. Методы визуализации в качестве маркера ответа при метастатическом раке 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 ответа [577, 578].

Количественная оценка накопления радиоизотопа при остеосцинтиграфии проводится автоматическим методом, например по индексу сканирования костей (Bone Scan Index) [579]. Однако остеосцинтиграфия ограничена так называемым феноменом «вспышки», который определяется как появление новых очагов, вызванное лечением, при первом контрольном исследовании. При длительном наблюдении они представляют собой благоприятный ответ. «Вспышки» наблюдаются в течение 8–12 недель терапии и могут приводить к ложноположительной диагностике прогрессирования. Вследствие этого Рабочая группа клинических исследований по раку предстательной железы (Prostate Cancer Clinical Trials Working Group (PCWG)) предлагает всем пациентам с появлением не менее двух новых очагов на первой контрольной остеосцинтиграфии выполнять еще одно исследование как минимум через шесть недель на фоне продолжения терапии [580]. Это подразумевает, что при резистентности к первичной терапии изменять тактику можно не ранее чем через 14 недель. КТ не рекомендуется использовать для динамической оценки склеротических костных очагов, по-

сколькo склероз костной ткани может развиваться при эффективном лечении и он свидетельствует о восстановлении костной ткани. В ряде исследований изучали возможности ПЭТ/КТ с холином оценивать ответ на лечение, и в них показаны изменения распространения и специфических показателей захвата. Следует отметить, что для ПЭТ/КТ с холином также описан феномен «вспышки». МРТ позволяет напрямую оценить костный мозг и прогрессирование на основании морфологических критериев или изменений внешнего коэффициента диффузии. Однако эти критерии не валидированы на крупных популяциях больных [577, 578].

На практике использование методов визуализации для оценки прогрессирования, которая может привести к изменению тактики лечения, необходимо ограничить уточнением прогрессирования: критерии RECIST для не костных метастазов; при метастазах в кости учитывается только прогрессирование на остеосцинтиграфии (появление двух новых «горячих» очагов, подтвержденных при повторном исследовании). Практическое значение мПРТ в оценке прогрессирования костных очагов до конца не изучено.

6.6.9. Рекомендации по первой линии терапии метастатического рака предстательной железы

Рекомендации	УД	СР
Всем пациентам с РПЖ, впервые выявленным на стадии М1, можно предлагать кастрацию в комбинации с ХТ (доцетаксел), если у них нет противопоказаний к ХТ	1a	A
Пациентам, которые отказываются или не подходят для ХТ, можно предлагать кастрацию в виде монотерапии с возможным добавлением антиандрогенов	1b	A
Не назначайте абиратерона ацетат или энзалутамид вне рамок клинических исследований	3	A
Кастрацию в комбинации с местным лечением (ЛТ/РПЭ) рекомендуется проводить только в рамках исследований	3	A

6.6.10. Рекомендации по гормональной терапии метастатического рака предстательной железы

Рекомендации	УД	СР
Пациентам с симптоматическим РПЖ стадии М1 показана ранняя ГТ для облегчения симптомов и снижения риска потенциально серьезных последствий распространенного рака (компрессии спинного мозга, патологических переломов, обструкции мочеточника, внескелетных метастазов)	1b	A
Пациентам с бессимптомным РПЖ стадии М1 показана ранняя ГТ для удлинения периода времени до появления симптомов заболевания и профилактики серьезных осложнений, связанных с прогрессией РПЖ	1b	A
Пациентам с впервые выявленным РПЖ стадии М1 показана ГТ в комбинации с доцетакселом при условии отсутствия противопоказаний к ХТ	1a	A
Хорошо информированным пациентам с бессимптомным РПЖ стадии М1 можно предлагать позднюю ГТ, поскольку она снижает побочные эффекты, связанные с лечением, при условии возможности тщательного мониторинга	2b	B
Антиандрогены		
У пациентов с РПЖ стадии М1, которые получают аналоги ЛГРГ, кратковременный курс антиандрогенов позволяет снизить риск возникновения эффекта «вспышки»	2a	A
Для профилактики эффекта «вспышки» необходимо назначать антиандрогены в тот же день, что и аналоги ЛГРГ, или за семь дней на первого введения аналогов ЛГРГ при наличии симптомов. Антиандрогены следует назначать на четыре недели	3	A
Монотерапия антиандрогенами у пациентов с РПЖ стадии М1 не рекомендуется	1a	A
Интермиттирующая ГТ		
Пациенты с бессимптомным метастатическим РПЖ, хорошо мотивированные и с хорошим биохимическим ответом после индукционного периода	1b	B
<ul style="list-style-type: none"> • При РПЖ стадии М1 следует соблюдать схемы, использованные в клинических исследованиях по времени ИГТ. ГТ прекращают при достижении уровня ПСА < 4 нг/мл через 6–7 месяцев • ГТ возобновляют при увеличении уровня ПСА > 10–20 нг/мл (или до исходного уровня, если он был ниже 20 нг/мл) 	4	C
При РПЖ стадии М1 рекомендована комбинированная терапия аналогами ЛГРГ и нестероидными антиандрогенами	1b	A
Предлагайте антагонисты ЛГРГ, особенно пациентам с угрозой компрессии спинного мозга или инфравезикальной обструкции	2	B

6.7. Лечение рака предстательной железы у мужчин пожилого возраста

6.7.1. Оценка состояния здоровья у мужчин пожилого возраста

6.7.1.1. Введение

РПЖ часто встречается у мужчин старше 70 лет, с медианой возраста при диагностике 68 лет. К 2030 г. в США ожидается увеличение ежегодной выявляемости РПЖ у больных старше 65 лет на 70% [581]. Схожее увеличение встречаемости предполагается и в Европе [582].

Анализ базы данных SEER показал, что 71% летальных исходов, связанных с РПЖ, возникает у мужчин в возрасте 75 лет и старше [584], что, возможно, связано с более высокой встречаемостью распространенного/метастатического рака в этой возрастной группе [584–586].

Несмотря на высокую встречаемость и смертность у пожилых мужчин, они не получают достаточного лечения [587, 588]. 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 [589].

6.7.1.2. Оценка ожидаемой продолжительности жизни, сопутствующих заболеваний и состояния здоровья

При локализованном РПЖ считается, что для получения преимущества при проведении местного лечения ожидаемая продолжительность жизни должна превышать 10 лет. Наличие сопутствующих заболеваний имеет более важное значение в прогнозировании смерти мужчин с локализованным РПЖ, чем биологический возраст [322]. Кроме сопутствующей патологии, с плохой выживаемостью связаны функциональная зависимость в повседневной жизни, плохое питание и когнитивные расстройства.

6.7.1.2.1. Сопутствующие заболевания

Сопутствующие заболевания – это важный прогностический фактор неонкологической смертности у мужчин с локализованным РПЖ, которым проводится РПЭ [590]. Это подтверждается результатами исследования, в котором пациентам не проводилось активного лечения по поводу РПЖ [322]. Через 10 лет большинство мужчин с показателем Чарльсона > 2 баллов умирают от сопутствующих заболеваний вне зависимости от возраста или агрессивности опухоли.

В настоящее время Кумулятивная гериатрическая шкала коморбидности (Cumulative Illness Score Rating-Geriatrics (CISR-G; табл. 5.25)) [591] считается самым лучшим инструментом для оценки риска смерти, не связанной с РПЖ [592].

Таблица 5.25. Кумулятивная гериатрическая шкала коморбидности (CISR-G)

Правило расчета	
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)
	Показатель
Сердце	
Сосудистая система	
Дыхательная система	
Глаза, уши, нос, горло и гортань	
Верхние отделы ЖКТ	
Нижние отделы ЖКТ	
Печень	
Почки	
Мочеполовая система	
Скелетно-мышечная система/кожа	
Нервная система	
Эндокринная/метаболизм	
Психиатрические заболевания	
Общий показатель	

Пациент считается «в удовлетворительном состоянии», если ни по одному из показателей нет III степени.

«Уязвимый»: один или два показателя III степени.

«Слабый»: более двух показателей III степени, один или несколько показателей IV степени.

«Очень слабый»: много показателей IV степени.

6.7.1.2.2. Зависимость в повседневной жизни

Уровень зависимости в повседневной активности – это другой фактор, влияющий на выживаемость пожилых людей [593–595]. Шкала ADL позволяет определить возможность выполнять основные виды активности в повседневной жизни, а шкала IADL позволяет оценить активность, которая требует более высокого уровня сознания и мышления.

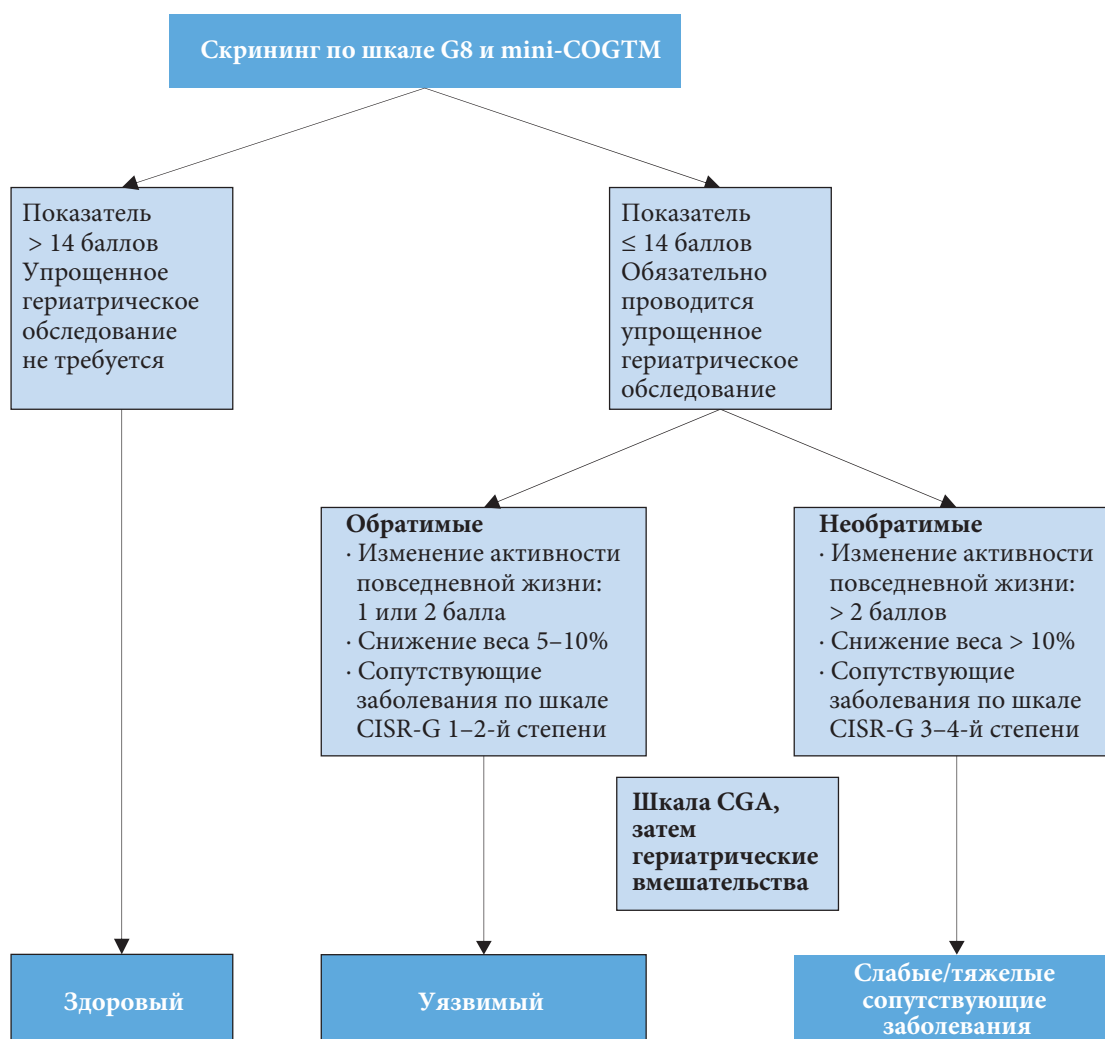
6.7.1.2.3. Нарушение питания

Нарушение питания также коррелирует с повышением смертности у пожилых пациентов [596]. Статус питания устанавливают в зависимости от отклонений в весе за последние три месяца:

- хорошее питание: потеря веса < 5%;
- риск нарушения питания: потеря веса 5–10%;
- тяжелое нарушение питания: потеря веса > 10%.

6.7.1.2.4. Когнитивное нарушение

Когнитивные нарушения коррелируют с повышенным риском смерти у пожилых людей [597]. У пациентов, которым проводятся плановые объемные вмешательства, например РПЭ, выявлена зависимость между исходным когнитивным нарушением и послеоперационными осложнениями в отдаленном периоде [598]. Тем не менее маловероятно, что вмешательство поможет улучшить когнитивное нарушение, за исключением случаев депрессии [599]. Шкала mini-COG является наиболее точным инструментом для оценки когнитивной функции с целью определения возможности пациента принять информированное решение [600].



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

Рис. 5.1. Тактика определения состояния здоровья* [599]

* Воспроизведено с разрешения Elsevier из Droz J.-P. et al. Eur. Urol. 2017 (перед публикацией) [599].

6.7.1.2.5. Исходный скрининг с использованием шкалы G8

По рекомендациям рабочей группы Международного общества гериатрической онкологии (SIOG) по РПЖ, при лечении пожилых мужчин следует проводить систематическую оценку состояния здоровья [599].

В табл. 5.26 представлен скрининговый инструмент для оценки состояния здоровья G8 (Geriatric 8), а в табл. 5.27 – шкалы Карновского и ECOG (Восточная объединенная группа онкологов) [602].

Таблица 5.26. Скрининговый метод оценки состояния пожилых пациентов Geriatric 8 (G8) (изменено из [596])

	Вопрос	Возможные ответы (показатель)
А	Снизилось ли потребление пищи за последние три 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
В	Потеря веса за последние три месяца?	0 – снижение веса > 3 кг
		1 – не знаю
		2 – снижение веса от 1 до 3 кг
		3 – вес не уменьшился
С	Подвижность?	0 – привязан к постели или креслу
		1 – может подняться с постели/кресла, но не выходит из дома
		2 – выходит из дома
Е	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
Н	Принимаете ли Вы более трех назначенных препаратов в день?	0 – да
		1 – нет
Р	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 лет
		1 – 80–85 лет
		2 – < 80 лет
	Общий показатель	0–17

При показателе более 14 баллов состояние считается удовлетворительным и можно проводить такое же лечение, как и более молодым пациентам. При показателе 14 баллов и ниже необходимо проводить полное гериатрическое обследование, с оценкой сопутствующих заболеваний, питания, когнитивного и физического состояния, чтобы определить, обратимо ли «нарушение» или нет [602]. Пациентов с обратимыми нарушениями («уязвимые» больные) необходимо лечить в соответствии с рекомендациями EAU-ESTRO-ESUR-SIOG. Больным с необратимыми нарушениями («слабые» пациенты) необходимо проводить адаптированное лечение [599].

Таблица 5.27. Шкала общего состояния Карновского и ECOG [601]

Описание состояния по шкале Карновского	Показатель шкалы Карновского	Показатель шкалы ECOG	Описание состояния по шкале ECOG
Жалоб и симптомов заболевания нет	100	0	Больной полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания
Способен к нормальной деятельности; незначительные симптомы заболевания	90	1	Больной неспособен выполнять тяжелую работу, но лечится амбулаторно и может выполнять легкую или сидячую работу, например легкую домашнюю или канцелярскую работу
Нормальная ежедневная активность поддерживается с усилием	80	1	Больной неспособен выполнять тяжелую работу, но лечится амбулаторно и может выполнять легкую или сидячую работу, например легкую домашнюю или канцелярскую работу
Способен себя обслужить; не способен поддерживать нормальную ежедневную активность или выполнять активную работу	70	2	Больной лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50% времени бодрствования проводит активно – в вертикальном положении
Большой частично способен себя обслужить, однако в отдельных случаях нуждается в уходе	60	2	Больной лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50% времени бодрствования проводит активно – в вертикальном положении
Частично способен себя обслужить, частично нуждается в уходе, часто требуется медицинская помощь	50	3	Больной способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50% времени бодрствования
Не способен себя обслуживать, требуются специальный уход и медицинская помощь	40	3	Больной способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50% времени бодрствования
Не способен себя обслуживать, показана госпитализация, хотя непосредственная угроза для жизни отсутствует	30	4	Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели
Тяжелое заболевание: необходимы госпитализация, активная поддерживающая терапия	20	4	Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели
Терминальный период: быстро прогрессирующий фатальный процесс	10	4	Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели

6.7.1.2.6. Заключение

По рекомендациям рабочей группы SIOG по РПЖ, при лечении пожилых мужчин следует проводить систематическую оценку состояния здоровья [599]. При показателе 14 баллов и ниже необходимо проводить полное гериатрическое обследование, чтобы определить, обратимо ли «нарушение» или нет [599].

Пожилых людей можно классифицировать в одну из четырех групп в зависимости от состояния здоровья на основании скринингового опросника G8: при показателе выше 14 баллов состояние больного считается удовлетворительным, при показателе менее 14 баллов – уязвимым или слабым. Стратегия лечения может быть следующей:

- 1) пациенты «в удовлетворительном состоянии» или «здоровые» должны получать стандартное лечение;
- 2) «уязвимые» пациенты (с обратимыми нарушениями) могут получать стандартное лечение после компенсации гериатрических проблем посредством специализированного вмешательства;
- 3) «слабые» пациенты (необратимые нарушения) должны получать адаптированное лечение;
- 4) «очень слабые» или «терминально больные» пациенты должны получать только симптоматическое паллиативное лечение [599].

После компенсации обратимых нарушений аналогичные урологические подходы можно применять у «здоровых» и «уязвимых» пациентов на основании существующих рекомендаций [1, 2]. Пожилым мужчинам с РПЖ необходимо проводить лечение в соответствии с состоянием здоровья, которое определяется преимущественно наличием сопутствующих заболеваний, а не хронологическим возрастом.



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

Рис. 5.2. Определение тактики лечения на основании оценки состояния здоровья* [599]

* Воспроизведено с разрешения Elsevier из Droz J.-P. et al. Eur. Urol. 2017 (перед публикацией) [599].

6.7.1.3. Рекомендации по оценке состояния здоровья у пожилых мужчин

Рекомендации по оценке	УД	СР
Пожилым пациентам с локализованным РПЖ необходимо проводить систематический скрининг состояния здоровья	1b	A
Скрининг состояния здоровья проводится с использованием шкалы G8	2a	A
Пациентам с показателем шкалы G8 \leq 14 баллов и ниже необходимо проводить полное гериатрическое обследование	2a	A
На основании обследования пожилых людей можно классифицировать в одну из четырех групп: 1) пациенты «в удовлетворительном состоянии» или «здоровые» должны получать стандартное лечение; 2) «уязвимые» пациенты (с обратимыми нарушениями) могут получать стандартное лечение после компенсации гериатрических проблем посредством специализированного вмешательства; 3) «слабые» пациенты (необратимые нарушения) должны получать адаптированное лечение; 4) «очень слабые» или «терминально больные» пациенты должны получать только симптоматическое паллиативное лечение	3	B

6.7.2. Специфические аспекты лечения рака предстательной железы у пожилых мужчин

6.7.2.1. Локализованный рак предстательной железы

6.7.2.1.1. Отсроченное лечение (активное наблюдение, выжидательная тактика)

Эта тема была освещена в разделе 6.1. Активное лечение дает наибольшую пользу пациентам с РПЖ промежуточного и высокого риска и наибольшей ожидаемой продолжительностью жизни. В недавно проведенном исследовании оценивали влияние возраста, состояния здоровья и предпочтений пациентов на результаты РПЭ и активного наблюдения при РПЖ низкого риска. Как и ожидалось, пожилой возраст и плохое исходное состояние здоровья связаны с менее выраженным преимуществом в показателях смертности от РПЖ и ожидаемой продолжительности жизни в группе РПЭ и увеличением дополнительного количества лет с осложнениями лечения. У мужчин пожилого возраста и с плохим состоянием здоровья активное наблюдение связано с более высокой ожидаемой продолжительностью жизни, скорректированной на качество [603].

6.7.2.1.2. Радикальная простатэктомия

У мужчин пожилого возраста (\geq 75 лет) чаще выявляется более распространенный РПЖ с более высоким риском летального исхода, несмотря на высокую смертность от других причин заболевания [584]. В последнем анализе исследования SPCG-4, в котором рандомизировали пациентов с локализованным РПЖ в группу РПЭ и ВТ, преимущество в показателях смертности от РПЖ было наиболее выраженным у мужчин $<$ 65 лет (относительный риск 0,45). При этом РПЭ связана с более низким риском метастазов и более редким проведением ГТ у мужчин пожилого возраста (ОР 0,68 и 0,60 соответственно) [333]. Риск краткосрочных послеоперационных осложнений связан больше с тяжестью сопутствующих заболеваний, чем с хронологическим возрастом. Напротив, на риск отдаленных осложнений РПЭ большее влияние оказывает возраст [604, 605].

6.7.2.1.3. Дистанционная лучевая терапия

ДЛТ и РПЭ дают схожие онкологические результаты и показатели осложнений как у пациентов пожилого, так и более молодого возраста, рассматривая дозу $>$ 72 Гр при использовании ЛТМИ или ЛТ с визуальным контролем [606].

Оценка состояния сердца имеет важное значение, поскольку ГТ у больных с предсуществующими заболеваниями сердца коррелирует с повышенным риском осложнений и смертности. У пациентов с сопутствующими заболеваниями умеренной/тяжелой степени комбинация ГТ и ДЛТ может не давать статистически значимого преимущества в выживаемости [454].

6.7.2.1.4. Малоинвазивные методы лечения

Малоинвазивные методы лечения быстро развиваются, но по-прежнему недостаточно данных по их эффективности.

6.7.2.1.5. Гормональная терапия

У пациентов с неметастатическим локализованным РПЖ, которые не подходят для радикального лечения, проводить немедленную ГТ следует только для паллиации симптомов. При местнораспро-

страненном РПЖ стадии Т3–Т4 немедленная ГТ может помочь пациентам с уровнем ПСА > 50 нг/мл и временем удвоения ПСА < 12 месяцев [328, 607].

6.7.2.2. Распространенный рак предстательной железы

6.7.2.2.1. Рак предстательной железы у пациентов, не получавших гормональную терапию

ГТ – это первая линия терапии гормон-чувствительного метастатического РПЖ. Рабочая группа SIOG PCWG по раку простаты рекомендует оценивать исходное состояние костной ткани и профилировать остеопороз, назначая дополнительный прием кальция и витамина D [599].

Рутинное использование бисфосфонатов или денозумаба для профилактики скелетных осложнений у пациентов, которым проводится ГТ, не рекомендуется, кроме случаев доказанного риска переломов [608].

6.7.2.2.2. Метастатический кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы

При метастатическом КРРПЖ стандартным режимом у «здоровых» и «уязвимых» мужчин пожилого возраста является ХТ доцетакселом [609] с показателями ответа и переносимости, сопоставимыми с таковыми у более молодых пациентов [610]. Тем не менее переносимость доцетаксела у ослабленных мужчин не изучалась. Пожилым и ослабленным пациентам можно профилактически назначить гранулоцитарный колониестимулирующий фактор.

Кабазитаксел, абиратерона ацетат, энзалутамид и sipuleucel-T повышают выживаемость у пожилых пациентов с КРРПЖ, как получавших, так и не получавших ХТ [611–617].

Паллиативное лечение при КРРПЖ включает паллиативные операции, радиофармацевтические препараты, ДЛТ и медикаментозную терапию для купирования боли и других симптомов.

6.7.3. Рекомендации по лечению мужчин пожилого возраста (> 70 лет)

Рекомендации по оценке	СР
Пожилым пациентам с локализованным РПЖ необходимо проводить систематический скрининг состояния здоровья	A
Скрининг состояния здоровья проводится с использованием шкалы G8	A
Пациентам с показателем шкалы G8 ≤ 14 баллов и ниже необходимо проводить полное гериатрическое обследование	A
На основании обследования пожилых людей можно классифицировать в одну из четырех групп: 1) пациенты «в удовлетворительном состоянии» или «здоровые» должны получать стандартное лечение; 2) «уязвимые» пациенты (с обратимыми нарушениями) могут получать стандартное лечение после компенсации гериатрических проблем посредством специализированного вмешательства; 3) «слабые» пациенты (необратимые нарушения) должны получать адаптированное лечение; 4) «очень слабые» или «терминально больные» должны получать только симптоматическое паллиативное лечение	3

Рекомендации	УД	СР
Локализованный РПЖ		
Пожилым пациентам в «удовлетворительном состоянии» или «уязвимым» (после оптимизации состояния) с ожидаемой продолжительностью жизни > 10 лет необходимо проводить стандартное лечение	2b	A
Пожилым пациентам с ожидаемой продолжительностью жизни < 10 лет показано индивидуализированное лечение с учетом продолжительности жизни, симптомов и факторов риска	2b	A
«Слабым» или «очень слабым» пациентам необходимо проводить немедленную ГТ только с целью паллиации симптомов	1b	A
Малоинвазивное лечение показано только отдельным пожилым пациентам «в удовлетворительном состоянии» или «уязвимым» с РПЖ промежуточного риска	3	B
Распространенный РПЖ (местнораспространенный/метастатический)		
У пациентов с высоким риском переломов рекомендуется оценивать минеральную плотность костей и проводить профилактику остеопоротических переломов	2b	A
У пожилых пациентов «в удовлетворительном состоянии» или «уязвимых» можно успешно применять новые препараты для химио- и гормональной терапии	1b	B

6.8. Краткие рекомендации по первичному лечению рака предстательной железы

Таблица 5.28. Группы риска ЕАУ по биохимическому рецидиву локализованного и местнораспространенного РПЖ

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

Общие комментарии: первичное лечение рака предстательной железы

Следует обсуждать с пациентами различные методы лечения (тактику активного наблюдения, РПЭ и ЛТ), если у них нет противопоказаний	A*
Необходимо обсуждать с пациентами, которым планируется РПЭ, все доступы (открытый, лапароскопический и робот-ассистированный) в качестве приемлемых вариантов, поскольку в литературе не показано преимущества по функциональным или онкологическим результатам	A
ЛТ показана пациентам с РПЖ стадии M0 вне зависимости от группы риска	A
При планировании ЛТ в качестве радикального метода лечения РПЖ рекомендуется ЛТМИ	A
Умеренное гипофракционирование с использованием ЛТМИ, включая ЛТ под контролем визуализации, на область ПЖ можно предлагать только тщательно отобранному пациентам с локализованным РПЖ	A
Умеренное гипофракционирование необходимо проводить с соблюдением протоколов исследований с сопоставимыми показателями токсичности, например, 60 Гр/20 фракций в течение четырех недель или 70 Гр/28 фракций в течение шести недель	A

Рекомендации		СР
РПЖ низкого риска		
Тактика активного наблюдения	Показана пациентам с наименьшим риском прогрессирования РПЖ: ожидаемая продолжительность жизни > 10 лет, cT1/2, уровень ПСА ≤ 10 нг/мл, индекс Глисона на биопсии ≤ 6 баллов, ≤ 2 положительных биоптатов, минимальное количество положительных столбиков (≤ 50%)	A
	Наблюдение основано на ПРИ, уровне ПСА и результате повторной биопсии	A
	Пациенты должны знать о возможной необходимости проведения дальнейшего лечения	A
РПЭ	Пациентам с РПЖ низкого и промежуточного риска и ожидаемой продолжительностью жизни > 10 лет показаны РПЭ и ЛТ	A
	ТЛД при РПЖ низкого риска не показана	A
ЛТ	При РПЖ низкого риска общая доза облучения должна составлять 74–78 Гр	A
	Низкодозную брахитерапию следует предлагать пациентам с РПЖ низкого риска, хорошим показателем шкалы IPSS и объемом ПЖ < 50 см ³ , которым не проводилась ТУР ПЖ	A
Криотерапия, HIFU-терапия	Криотерапию и HIFU-терапию можно проводить только в рамках клинических исследований. Пациентов следует информировать об отсутствии сравнительных данных по отдаленной эффективности со стандартными вариантами лечения	A
Фокальная терапия	Не предлагайте фокальную терапию в качестве альтернативного метода лечения вне рамок клинических исследований	A
ГТ	Не показана	A
Выжидательная тактика	Показана пациентам с низкой ожидаемой продолжительностью жизни, у которых имеются противопоказания к местному радикальному лечению	A

РПЖ промежуточного риска		
Тактика активного наблюдения	Не показана	A
РПЭ	Показана пациентам с ожидаемой продолжительностью жизни > 10 лет	A
	Нервосберегающая РПЭ показана пациентам с низким риском экстракапсулярного прорастания (см. номограммы)	B
	При РПЖ промежуточного риска, экстракапсулярном прорастании следует использовать мпМРТ для отбора пациентов на нервосберегающую РПЭ	B
	Показания к нервосберегающей РПЭ определяются на основании результатов мпМРТ	B
	ТЛД показана, если рассчитанный риск поражения ЛУ превышает 5%	A
	Не следует проводить ограниченную ТЛД	A
	Необходимо обсуждать с пациентами с РПЖ стадии рТ3 N0M0 и неопределяемым уровнем ПСА после РПЭ проведение ЛТ, поскольку она как минимум улучшает ВСБР	A
	Следует информировать пациентов с РПЖ стадии рТ3 N0M0 и неопределяемым уровнем ПСА после РПЭ о возможности проведения спасительной ЛТ при повышении уровня ПСА в качестве альтернативы адьювантной ЛТ	A
	При РПЖ стадии рN0 не показана адьювантная ГТ	A
ЛТ	При РПЖ промежуточного риска доза облучения должна составлять 76–78 Гр в комбинации с коротким курсом ГТ (4–6 месяцев)	A
	Низкодозную брахитерапию можно проводить отдельным пациентам с РПЖ промежуточного риска, которым не выполняли ТУР ПЖ, с хорошим показателем шкалы IPSS и объемом ПЖ < 50 см ³	A
ГТ в виде монотерапии	Не показана бессимптомным пациентам	A
Выжидательная тактика	ВТ показана пациентам с низкой ожидаемой продолжительностью жизни, у которых имеются противопоказания к местному радикальному лечению	A
РПЖ высокого риска		
Выжидательная тактика	Локализованный РПЖ высокого риска: ВТ показана пациентам с низкой ожидаемой продолжительностью жизни, у которых имеются противопоказания к местному радикальному лечению	A
	Местнораспространенный РПЖ высокого риска: при РПЖ стадии M0 пациентам, которые отказываются или которым нельзя провести местное лечение, показана ВТ с проведением ГТ в режиме монотерапии при отсутствии симптомов, времени удвоения ПСА > 12 месяцев и уровне ПСА < 50 нг/мл, кроме больных с низкодифференцированным РПЖ	A
Тактика активного наблюдения	Не показана	A
РПЭ	Неoadьювантная ГТ не показана	A
	РПЭ показана пациентам с ожидаемой продолжительностью жизни > 10 лет в рамках мультимодального лечения	A
	Нервосберегающая РПЭ показана пациентам с низким риском экстракапсулярного прорастания (см. номограммы)	A
	При РПЖ высокого риска показана расширенная ТЛД	A
	Локализованный РПЖ высокого риска: РПЭ показана пациентам с ожидаемой продолжительностью жизни > 10 лет в рамках мультимодального лечения	A
	При РПЖ высокого риска, экстракапсулярном прорастании следует использовать мпМРТ для отбора пациентов на нервосберегающую РПЭ	B
	Местнораспространенный РПЖ высокого риска: РПЭ показана тщательно отобранному пациенту с местнораспространенным РПЖ (сТ3b-T4 N0 или любая T N1) в рамках мультимодального лечения	C

РПЖ высокого риска		
РПЭ	Необходимо обсуждать с пациентами с РПЖ стадии рТ3 N0M0 и неопределяемым уровнем ПСА после РПЭ проведение ЛТ, поскольку она как минимум улучшает ВСБР	A
	Следует информировать пациентов с РПЖ стадии рТ3 N0M0 и неопределяемым уровнем ПСА после РПЭ о возможности проведения спасительной ЛТ при повышении уровня ПСА в качестве альтернативы адьювантной ЛТ	A
ЛТ	Следует информировать пациентов с неопределяемым уровнем ПСА после РПЭ о возможности проведения спасительной ЛТ при повышении уровня ПСА в качестве альтернативы адьювантной ЛТ (см. раздел 6.9.5.1)	A
	При локализованном РПЖ высокого риска и местнораспространенном РПЖ доза облучения должна составлять 76–78 Гр. Также можно назначать комбинацию наружной ЛТ и брахитерапии в режиме буст-дозы (высокодозную или низкодозную). ЛТ необходимо проводить в комбинации с длительной ГТ (два-три года)	A
	Пациентам с местнораспространенным РПЖ показана ЛТ в комбинации с длительной ГТ (рекомендуется два-три года)	A
ГТ в виде монотерапии	Пациентам, которые отказываются или которым нельзя провести местное лечение, показана ВТ с проведением ГТ в режиме монотерапии бессимптомным пациентам с временем удвоения ПСА < 12 месяцев, уровнем ПСА < 50 нг/мл и низкодифференцированным РПЖ	A
	Не показана пациентам с временем удвоения ПСА > 12 месяцев	A
Стадия N1		
cN1	Пациентам с РПЖ стадии cN+ показано облучение тазовых ЛУ в комбинации с ранней длительной ГТ	B
pN1 после расширенной ТЛД	При поражении ЛУ (pN+) показана адьювантная ГТ	B
	Показана адьювантная ГТ с дополнительной ЛТ	A
	ВТ можно предлагать пациентам с ≤ 2 ЛУ с микроскопическим поражением после расширенной ТЛД, уровнем ПСА < 0,1 нг/мл и отсутствием экстранодального прорастания	B
Метастатический РПЖ		
Тактика активного наблюдения	Не показана	A
РПЭ	Не должна применяться вне рамок клинических исследований	A
ЛТ зоны ПЖ	Не должна применяться вне рамок клинических исследований	A
ГТ	Показана хирургическая или медикаментозная кастрация (аналоги или антагонисты ЛГРГ)	A
	Всем пациентам, у которых РПЖ впервые выявлен на стадии M1 и которые подходят для ХТ, показана кастрация в комбинации с ХТ (доцетаксел) при отсутствии противопоказаний	A
	Предлагайте кастрацию в виде монотерапии или в комбинации с антиандрогенами пациентам, которые не подходят для ХТ или отказываются от нее	A
	Не предлагайте кастрацию абиратерона ацетатом или энзалутамидом вне рамок клинических исследований	A
	Пациентам с симптоматическим РПЖ стадии M1 показана ранняя кастрация для облегчения симптомов и снижения риска потенциально летальных последствий распространенного заболевания (компрессии спинного мозга, патологических переломов, обструкции уретры, метастазов в другие локализации, помимо костей)	A
	При бессимптомном РПЖ стадии M1 показана ранняя кастрация для увеличения времени до прогрессирования в симптоматическую стадию и профилактики серьезных осложнений, связанных с прогрессированием	A

Метастатический РПЖ		
	При бессимптомном РПЖ стадии М1 хорошо информированным пациентам можно предлагать отсроченную кастрацию с целью снижения побочных эффектов при условии тщательного наблюдения	В
	Бессимптомным пациентам с биохимическим рецидивом не рекомендуется проводить ГТ на рутинной основе	А
	Больным РПЖ стадии М1, которые получают аналоги ЛГРГ, рекомендуется короткий курс антиандрогенов для снижения риска феномена «вспышки»	А
	Больным РПЖ стадии М1, которые получают аналоги ЛГРГ, рекомендуется короткий курс антиандрогенов для снижения риска феномена «вспышки»	А
	Прием антиандрогенов для профилактики феномена «вспышки» рекомендуется начинать в тот же день, что и аналоги ЛГРГ, или за семь дней до первого их введения при наличии симптомов. Длительность терапии антиандрогенами должна составлять четыре недели	А
	При РПЖ стадии М1 не показана монотерапия антиандрогенами	А
	Предлагайте антагонисты ЛГРГ, особенно при угрозе компрессии спинного мозга или инфравезикальной обструкции	В
	Бессимптомным и хорошо мотивированным пациентам с РПЖ стадии М1 можно предлагать ИГТ в случае хорошего снижения уровня ПСА после индукционного периода	В
	При РПЖ стадии М1 рекомендуется соблюдать схему, которую использовали в опубликованных исследованиях интермиттирующей терапии. При достижении уровня ПСА < 4 нг/мл через 6–7 месяцев можно прекращать ГТ. Терапия возобновляется при повышении уровня ПСА > 10–20 нг/мл (или до исходного уровня, если он был < 20 нг/мл)	С

Рекомендации по лечению мужчин пожилого возраста (> 70 лет)

Рекомендации по оценке	СР
Пожилым пациентам с локализованным РПЖ необходимо проводить систематический скрининг состояния здоровья	А
Скрининг состояния здоровья проводится с использованием шкалы G8	А
Пациентам с показателем шкалы G8 ≤ 14 баллов и ниже необходимо проводить полное гериатрическое обследование	А
На основании обследования пожилых людей можно классифицировать в одну из четырех групп: 1) пациенты «в удовлетворительном состоянии» или «здоровые» должны получать стандартное лечение; 2) «уязвимые» пациенты (с обратимыми нарушениями) могут получать стандартное лечение после компенсации гериатрических проблем посредством специализированного вмешательства; 3) «слабые» пациенты (необратимые нарушения) должны получать адаптированное лечение; 4) «очень слабые» или «терминально больные» пациенты должны получать только симптоматическое паллиативное лечение	В

Рекомендации	УД	СР
Локализованный РПЖ		
Пожилым пациентам «в удовлетворительном состоянии» или «уязвимым» (после оптимизации состояния) с ожидаемой продолжительностью жизни > 10 лет необходимо проводить стандартное лечение	2b	А
Пожилым пациентам с ожидаемой продолжительностью жизни < 10 лет показано индивидуализированное лечение с учетом продолжительности жизни, симптомов и факторов риска	2b	А
«Слабым» или «очень слабым» пациентам необходимо проводить немедленную ГТ только с целью паллиации симптомов	1b	А
Малоинвазивное лечение показано только отдельным пожилым пациентам «в удовлетворительном состоянии» или «уязвимым» с РПЖ промежуточного риска	3	В
Распространенный РПЖ (местнораспространенный/метастатический)		
У пациентов с высоким риском переломов рекомендуется оценивать минеральную плотность костей и проводить профилактику остеопоротических переломов	2b	А
У пожилых пациентов «в «удовлетворительном состоянии» или «уязвимых» можно успешно применять новые препараты для химио- и гормональной терапии	1b	В

6.9. Лечение пациентов с биохимическим рецидивом после радикального лечения

6.9.1. Введение

У 27–53% всех пациентов, которым проводили ЛТ и РПЭ, развивается биохимический рецидив, а 16–35% пациентов необходима терапия второй линии (см. разделы 6.2 и 6.3). 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 встречаются с различными проблемами. 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 больных необходимо давать после консультирования многопрофильной команды.

6.9.2. Определения

6.9.2.1. Критерии биохимического рецидива

Уровень ПСА, который служит индикатором неэффективного лечения, отличается у пациентов после РПЭ и после ДЛТ. После РПЭ рецидив рака в соответствии с международным консенсусом устанавливается при двух последовательных повышениях уровня ПСА $> 0,2$ нг/мл [618–620].

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 [621].

Важно отметить, что пациенты с биохимическим рецидивом после РПЭ и первичной ЛТ имеют различный риск смерти от РПЖ. По этой причине при сравнении методов лечения необходимо тщательно интерпретировать конечные точки, связанные с биохимическим рецидивом.

6.9.3. Естественное течение биохимического рецидива

После выявления биохимического рецидива большое значение имеет дифференцирование местного и отдаленного рецидива. Исходные клинические и морфологические факторы (стадия Т, уровень ПСА, индекс Глисона) и кинетика уровня ПСА (время удвоения и интервал до биохимического рецидива) позволяют прогнозировать риск развития метастазов и канцероспецифическую смертность.

6.9.3.1. Биохимический рецидив после радикальной простатэктомии

Не у всех пациентов с биохимическим рецидивом после РПЭ развивается клинический рецидив. В двух исследованиях, включавших 1997 и 2400 пациентов, только у 23–34% больных с биохимическим рецидивом развился клинический рецидив, и 6% из них умерли от РПЖ [378, 622].

В ряде исследований авторы изучали факторы риска развития метастазов и смерти от РПЖ у пациентов с биохимическим рецидивом после РПЭ. Критерии высокого риска метастазирования и смерти от РПЖ включают уровень удвоения ПСА < 3 месяцев, инвазию в семенные пузырьки (pT3b), индекс Глисона после РПЭ 8–10 баллов или время до биохимического рецидива < 3 лет. К критериям подгруппы низкого риска относятся рецидив ПСА более чем через три года после РПЭ, индекс Глисона после РПЭ < 7 баллов, локализованный РПЖ, ограниченное экстракапсулярное прорастание (pT3a), а также время удвоения ПСА > 12 месяцев [623–626]. У пациентов подгруппы низкого риска, как правило, наблюдается очень хороший ответ на спасительную ЛТ с высокой вероятностью достижения неопределяемого уровня ПСА [627]. Однако следует подчеркнуть, что у большинства пациентов этой группы прекрасные результаты достигаются и без спасительной терапии. Напротив, больным подгруппы высокого риска требуется ранняя и агрессивная спасительная терапия [628]. Troock et al. показали, что спасительная ЛТ связана с трехкратным повышением канцероспецифической выживаемости по сравнению с наблюдением, хотя оно ограничено мужчинами со временем удвоения ПСА < 6 месяцев. Различия сохранялись после поправки на стадию Т и другие прогностические факторы. Проведение спасительной ЛТ более чем через два года после рецидива не дает статистически значимого повышения канцероспецифической выживаемости [628].

6.9.3.2. Биохимический рецидив после лучевой терапии

Критерии подгруппы высокого риска с повышенной вероятностью развития метастазов и смерти от РПЖ после ЛТ включают время удвоения ПСА < 3 месяцев, время до биохимического прогрессирования < 3 лет, индекс Глисона на биопсии 8–10 и клиническую стадию cT3b–T4. Напротив, к критериям группы низкого метастазов и смерти от РПЖ относят время удвоения ПСА > 15 месяцев, индекс Глисона на биопсии < 7 , клиническую стадию $< cT3a$ и время до биохимического прогрессирования > 3 лет [625, 629, 630].

Zumsteg et al. разработали шкалу риска для стратификации пациентов с биохимическим рецидивом после ЛТ. У больных с более чем двумя факторами высокого риска (время удвоения ПСА < 3 месяцев, время до биохимического прогрессирования < 3 лет, индекс Глисона на биопсии 8–10 и клиническая стадия сT3b–T4) выше риск развития метастазов и смерти от РПЖ по сравнению с пациентами с одним или без факторов риска [630].

6.9.4. Оценка наличия метастазов

6.9.4.1. Остеосцинтиграфия и КТ органов брюшной полости и малого таза

Обычно для определения метастазов РПЖ применяют остеосцинтиграфию и КТ органов брюшной полости и малого таза. Однако поскольку биохимический рецидив после РПЭ или ЛТ предшествует появлению симптомов метастазов в среднем на 7–8 лет, у бессимптомных пациентов низкая диагностическая ценность методов визуализации [631]. У мужчин с биохимическим рецидивом после ЛТ вероятность положительного результата остеосцинтиграфии при уровне ПСА < 7 нг/мл составляет < 5% [632, 633].

Вероятность положительного результата КТ у пациентов с биохимическим рецидивом после РПЭ составляет всего 11–14% [632]. 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 [634]. В связи с этим остеосцинтиграфия и КТ органов брюшной полости и малого таза рекомендуется выполнять только больным с биохимическим рецидивом после РПЭ с высоким исходным уровнем ПСА (> 10 нг/мл) или высокой кинетикой ПСА (время удвоения ПСА < 6 месяцев или скорость нарастания > 0,5 нг/мл в месяц) или пациентам с симптомами поражения костей [632, 634].

6.9.4.2. ПЭТ/КТ с холином и ацетатом

По данным двух различных 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 [635, 636]. ПЭТ/КТ с С-холином позволяет определять множественные метастазы в костях у пациентов, у которых на остеосцинтиграфии выявлен один очаг [637], и она дает положительный результат в 15% случаев биохимического рецидива после РПЭ и отрицательного результата остеосцинтиграфии [638]. Специфичность ПЭТ/КТ выше, чем у остеосцинтиграфии, и она имеет более низкую частоту ложноположительных и неопределенных результатов [257]. Выявление метастазов в ЛУ с помощью ПЭТ/КТ остается ограниченным вследствие относительно низкой чувствительности метода (см. раздел 5.3.4.1).

Чувствительность ПЭТ/КТ с холином или ацетатом сильно коррелирует с уровнем и скоростью нарастания ПСА [249, 639–641]. У пациентов с биохимическим рецидивом после РПЭ показатели выявления для ПЭТ/КТ составляют всего 5–24% при уровне ПСА < 1 нг/мл, но они повышаются до 67–100% при более высоком уровне ПСА (> 5 нг/мл). В недавно проведенном метаанализе частота положительных результатов ПЭТ/КТ при времени удвоения ПСА < 6 месяцев составила 65% (95% ДИ 58–71%), при скорости нарастания ПСА > 1 и > 2 нг/мл/год – 71% (95% ДИ 66–76%) и 77% (95% ДИ 71–82%) соответственно [639].

Несмотря на эти ограничения, ПЭТ/КТ с холином или ацетатом позволяет изменить тактику лечения у 18–48% пациентов с биохимическим рецидивом после первичного лечения [642–644]. В ретроспективном двухцентровом исследовании, включавшем 150 больных, 14 из 55 пациентов (25,5%), которым планировалось паллиативное лечение, после получения результатов ПЭТ/КТ была выполнена спасительная терапия. Показатели полного биохимического ответа после нее составили 35,7% при медиане наблюдения 18,3 месяца (диапазон 10–48 месяцев) [644], свидетельствуя о том, что метод пропускает метастазы небольшого объема. ПЭТ/КТ не рекомендуется выполнять больным, которые не рассматриваются по состоянию здоровья для проведения радикальной спасительной терапии.

Оптимальный порог уровня ПСА после РПЭ для проведения ПЭТ/КТ составляет 1–2 нг/мл. Показатели выявления рецидива для ПЭТ/КТ с холином при уровне ПСА < 1 нг/мл составляют 26%, но они увеличиваются до 44% при уровне ПСА 1–2 нг/мл (более того, в 37% случаев выявляется олигометастатический рак) [645]. Также предполагается, что время удвоения ПСА < 6 месяцев и скорость нарастания ПСА > 2 нг/мл/год могут быть критериями отбора больных для выполнения ПЭТ/КТ с холином [646].

Кроме того, по-прежнему не определен пороговый уровень ПСА после ЛТ. Это связано с недостаточным количеством данных и трудностями его интерпретации, поскольку неопухлевая ткань ПЖ может вырабатывать «физиологические» количества ПСА и он становится опре-

деляемым [640]. В исследовании 46 пациентов с биохимическим рецидивом после ЛТ или брахитерапии частота выявления опухоли на ПЭТ/КТ с холином составила 54,5, 81, 89 и 100% при уровне ПСА 1–2, 2–4, 4–6 и > 6 нг/мл соответственно [647]. В другом исследовании, включавшем 140 пациентов, информативность ПЭТ/КТ не зависела от уровня ПСА, а была связана только с его кинетикой [648].

6.9.4.3. Другие радионуклидные методы

ПЭТ с ¹⁸F-фторидом и ПЭТ/КТ обладают более высокой чувствительностью, чем остеосцинтиграфия, в выявлении костных метастазов [649]. Тем не менее ¹⁸F-фторид не относится к опухоль-специфичным препаратам и не позволяет оценить метастазы в мягких тканях [650].

ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-PSMA обладает хорошим потенциалом у пациентов с биохимическим рецидивом. Показатели выявления рецидива при уровне ПСА 0,2–1,0 и 1–2 нг/мл составляют 58 и 76% соответственно [256]. Это свидетельствует о значительно более высокой чувствительности ⁶⁸Ga-PSMA при низком уровне ПСА по сравнению с ПЭТ/КТ с холином, подтвержденной в двух исследованиях с прямым сравнением [651, 652]. Тем не менее эти исследования включали различные пропорции больных после РПЭ и ЛТ, и большинство пациентов получали ГТ. Для определения роли ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-PSMA у больных с биохимическим рецидивом необходимо провести проспективные исследования однородной популяции пациентов. По этой причине в настоящее время метод нельзя рассматривать в качестве стандартного. Однако при планировании местной спасительной терапии и доступности ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-PSMA она считается ценным методом диагностики.

6.9.4.4. МРТ всего тела и МРТ в аксиальной плоскости

Тем не менее получено немного данных по точности МРТ всего тела и аксиальной МРТ у пациентов с биохимическим рецидивом после РПЭ или ЛТ [653]. В связи с этим еще предстоит определить роль данных методов в выявлении метастазов в костях или ЛУ при биохимическом рецидиве.

6.9.4.5. Оценка местного рецидива

6.9.4.5.1. Местный рецидив после радикальной простатэктомии

С помощью методов визуализации необходимо точно определить локализацию местного рецидива, если гистологическое подтверждение рецидива обязательно для выполнения спасительной терапии и/или если определение локализации может изменить планирование лечения. ТРУЗИ не обладает ни чувствительностью, ни специфичностью в выявлении местного рецидива после РПЭ. Даже при выполнении биопсии зоны анастомоза под контролем ТРУЗИ чувствительность остается низкой: 40–71% при уровне ПСА > 1 нг/мл, 14–45% при уровне ПСА < 1 нг/мл [631].

ПЭТ/КТ с холином позволяет выявить местный рецидив, но метод уступает по чувствительности МРТ [654], и хотя ⁶⁸Ga-PSMA ПЭТ/КТ имеет более высокую чувствительность при низком уровне ПСА, по-прежнему неизвестно, позволяет ли она достоверно выявлять местный рецидив в ложе ПЖ, области, которая часто скрыта вследствие выделения препарата в мочевой пузырь [655].

В ряде исследований получены многообещающие результаты в определении местного рецидива с помощью МРТ, в особенности МРТ с динамическим контрастированием, с чувствительностью и специфичностью 76–90 и 82–100% соответственно [658–659]. Тем не менее средний уровень ПСА в этих исследованиях составлял 0,7–1,9 нг/мл, что превышает порог 0,5 нг/мл, обычно рекомендуемый для спасительной терапии. В недавно проведенных двух исследованиях оценивали мПРТ у пациентов с уровнем ПСА < 0,5 нг/мл. В одном исследовании чувствительность метода составила всего 13% при уровне ПСА < 0,3 нг/мл [742], а в другом – 86% при уровне ПСА < 0,4 нг/мл [661]. Таким образом, остается неясным, позволяет ли МРТ правильно определить местный рецидив у пациентов с уровнем ПСА < 0,5 нг/мл, чтобы можно было подводить стереотаксически дополнительную дозу во время спасительной ЛТ. Как следствие, решение о проведении спасительной ДЛТ обычно принимается на основании биохимического рецидива, без гистологического подтверждения. Доза, подводимая к ложу ПЖ, также обычно одинаковая, поскольку не показано, что эскалация фокальной дозы на область рецидива помогает улучшить результаты. Таким образом, в большинстве случаев спасительная ЛТ проводится без использования методов визуализации.

6.9.4.5.2. Местный рецидив после лучевой терапии

У пациентов с биохимическим рецидивом результат биопсии – это 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 перед лечением пациента [631].

ТРУЗИ не позволяет достоверно определить местный рецидив после ЛТ. Напротив, мпМРТ дает прекрасные результаты [631, 662–664], и ее можно использовать для наведения биопсии и спасительного лечения. Определение рецидива РПЖ также возможно с помощью ПЭТ/КТ с холином, и предложена номограмма для прогнозирования вероятности распространения рака за пределы малого таза [665]. Также пока неизвестна роль ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-PSMA в выявлении местного рецидива после ЛТ [256].

6.9.4.6. Рекомендации по визуализации у пациентов с биохимическим рецидивом

Биохимический рецидив после РПЭ	УД	СП
Уровень ПСА < 1 нг/мл: визуализация не рекомендуется	3	A
Уровень ПСА ≥ 1 нг/мл: рекомендуется ПЭТ/КТ с холином или PSMA	2b	A
Остеосцинтиграфия и/или КТ органов брюшной полости и малого таза показаны только пациентам с уровнем ПСА >10 нг/мл или быстрой кинетикой ПСА (время удвоения ПСА < 6 месяцев, скорость нарастания ПСА > 0,5 нг/мл/мес)	3	A
Биохимический рецидив после ЛТ		
мпМРТ малого таза показана только в случае, если планируется местная спасительная терапия. Метод необходим для определения локализации патологических участков и наведения биопсии	3	B
ПЭТ/КТ с холином рекомендуется выполнять для исключения метастазов в ЛУ или отдаленных метастазов у пациентов, которым может быть выполнено спасительное радикальное лечение	2b	B
Остеосцинтиграфия и/или КТ органов брюшной полости и малого таза показаны только пациентам с уровнем ПСА >10 нг/мл или плохой кинетикой ПСА (время удвоения ПСА < 6 месяцев, скорость нарастания ПСА > 0,5 нг/мл/мес)	3	A

6.9.5. Лечение при только биохимическом рецидиве

Время и вид лечения при биохимическом рецидиве после РПЭ или ЛТ до сих пор точно не определены.

Виды спасительной терапии после РПЭ:

- ДЛТ, как минимум ложа ПЖ;
- ГТ, МАБ;
- ИГТ;
- ВТ.

Виды спасительной терапии после ЛТ:

- спасительная РПЭ;
- HIFU-терапия;
- криотерапия;
- брахитерапия;
- ГТ;
- наблюдение.

6.9.5.1. Лучевая терапия у пациентов с биохимическим рецидивом после радикальной простатэктомии с гормональной терапией или без нее

Ранняя спасительная лучевая терапия дает возможность излечения пациентов с повышенным или сохраняющимся уровнем ПСА после операции. Более чем у 60% больных, которым проводится лечение до достижения уровня ПСА > 0,5 нг/мл, повторно наблюдается неопределяемый уровень ПСА [505, 666–668], с вероятностью пятилетней ВБП около 80% [506]. В ретроспективный анализ было включено 635 больных, которым проводилась РПЭ с 1982 по 2004 г., с наблюдением до декабря 2007 г., у которых развился биохимический и/или местный рецидив. При этом 397 пациентам не проводилась спасительная терапия, а 160 больным выполнили спасительную ДЛТ в течение двух 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 [628]. Несмотря на показания к спасительной ДЛТ, при времени удвоения ПСА более 12 месяцев вариантом ведения может быть ВТ [622]. В табл. 5.29 представлен обзор исследований.

Таблица 5.29. Отдельные исследования по спасительной ЛТ после РПЭ, сортированные по уровню ПСА до ЛТ

Автор	n	ГТ,%	Уровень ПСА перед ЛТ (нг/мл), медиана	Медиана дозы, Гр	Отсутствие признаков биохимического прогрессирования/ВБП	Пятилетние результаты
Siegmann et al., 2011 [699]	301	0	0,28	66,6/70,2	74% (2 года)	55 и 88% (66,6 и 70,2 Гр)
Wiegel et al., 2009 [506]	162	0	0,33	66,6	54% (3,5 года)	60 и 33% (уровень ПСА ≤ 0,5 и > 0,5 нг/мл)
Goenka et al., 2011 [670]	285	31	0,4	> 70 (72%)	37% (7у)	39%
Cremers et al., 2010 [671]	197	0	0,59	63/2,25 фракций (88%)	59% (5 лет)	
Bernard et al., 2010 [672]	364	0	0,6	64,8	50% (5 лет)	
Bushkirk et al., 2006 [673]	368	15	0,7	64,8	46% (5 лет)	63 и 51% (уровень ПСА < 0,5 и 0,5–1,0 нг/мл)
Pazona et al., 2005 [674]	223	4,5	0,8	63	40/25% (5/10 лет)	42% и 30% (уровень ПСА < 1,3 и ≥ 1,3 нг/мл)
Pisansky et al., 2000 [675]	166	4	0,9	64	46% (5 лет)	61 и 36% (уровень ПСА ≤ 1,0 и > 1 нг/мл)
Soto et al., 2012 [676]	441	24	< 1 (58%)	68	63/55% (3 года; ГТ/нет ГТ)	44%/40% (ГТ/нет ГТ)
Stephenson et al., 2007 [505]	1540	14	1,1	64,8	32% (6 лет)	37%

Гормональная терапия влияет на показатели «отсутствие биохимических признаков заболевания» или «выживаемость без прогрессирования». По этой причине представлены данные без ГТ. Для облегчения сравнения включены пятилетние показатели, рассчитанные по таблицам Каплана – Майера.

Добавление ГТ к спасительной ЛТ улучшает результаты. В исследовании Онкологической группы по лучевой терапии (Radiation Therapy Oncology Group) RTOG 96-01, в котором сравнивали ЛТ + плацебо и комбинацию ЛТ с бикалутамидом (150 мг/сут) в течение 24 месяцев у пациентов после РПЭ, показано увеличение десятилетней общей выживаемости (82 и 78%) [677]. Исследователи пришли к выводу, что ГТ в течение 24 месяцев снижает риск метастазов, смерти от РПЖ (с 7,5 до 2,3%, число пациентов, которых необходимо пролечить, – 17), общей смертности (с 22 до 18%) и прогрессирования опухоли. В обеих группах токсичность была сопоставимой, но в группе бикалутамида очень часто развивалась гинекомастия. В исследовании GETUG-AFU 16 [678] подтверждено улучшение ВСБР и клинического прогрессирования через пять лет после спасительной ЛТ в комбинации с шестью месяцами гозерелина, хотя показатели общей выживаемости не отличались.

6.9.5.1.1. Доза, поля облучения, осложнения

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) [666]. Также группа экспертов США считает дозу 64–65 Гр минималь-

ной, которую следует подводить после РПЭ [679]. Тем не менее более поздние данные свидетельствуют о том, что более высокая общая доза позволяет получить более высокие показатели биохимического контроля через 3–5 лет [672]. В систематическом обзоре показана корреляция уровня ПСА до ЛТ и дозы облучения с биохимическим рецидивом, со снижением безрецидивной выживаемости на 2,6% на каждые 0,1 нг/мл ПСА и увеличением на 2% на 1 Гр. При этом оптимальный вариант заключается в подведении дозы более 70 Гр при наименьшем возможном уровне ПСА [666, 680, 681]. Тем не менее при эскалации дозы (72 Гр) или до медианы 76 Гр частота тяжелых нежелательных явлений, особенно со стороны МПС, значительно увеличивается, даже при использовании более новых методов планирования и техник ЛТ [682, 683]. 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 мочеполовых осложнений (через пять лет: конформная ЛТ 15,8% и ЛТМИ 16,8%) [682]. При медиане дозы спасительной ЛТМИ 76 Гр пятилетний риск осложнений 2–3-й степени увеличивается до 22% для мочеполовых симптомов и 8% для симптомов со стороны ЖКТ [683].

6.9.5.1.2. Сравнение адъювантной и спасительной лучевой терапии

В наиболее крупное ретроспективное исследование типа «случай – контроль», в котором сравнивали адъювантную и раннюю спасительную ЛТ, включены пациенты с РПЖ стадии pT3N0 R0/R1 (без ГТ). При этом 390 из 500 больных группы наблюдения + ранней спасительной ЛТ сопоставили с 390 пациентами группы адъювантной ЛТ. Через два и пять лет после РПЭ показатели ВСБР составили 91 и 78% в группе адъювантной ЛТ по сравнению с 93 и 82% в группе спасительной ЛТ. Анализ подгрупп не показал статистически значимых различий между двумя подходами. Авторы пришли к выводу, что ранняя спасительная ЛТ не ухудшает онкологические показатели, но помогает снизить показатели избыточного лечения, которое считается главной проблемой адъювантной ЛТ [684]. В настоящее время проводится сравнение обоих подходов (адъювантной и спасительной ЛТ), наряду с оценкой эффективности неадъювантной ГТ, в пяти 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.

6.9.5.2. Гормональная терапия

К настоящему времени проводилось всего одно рандомизированное исследование с недостаточной статистической мощностью, в котором оценивали влияние спасительной ГТ. Его результаты не опубликованы. Кроме того, доступны результаты ретроспективных сравнительных исследований. Рабочая группа ЕАУ по клиническим рекомендациям провела систематический обзор исследований, опубликованных после 2000 г. [685]. Основные данные представлены ниже.

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) [686]. В других работах не показано различий по эффективности ранней и отсроченной ГТ или наблюдения. В одной публикации описано отрицательное влияние ГТ [687], что может быть связано с отбором пациентов с клинически неблагоприятными факторами для (ранней) ГТ и более интенсивным обследованием и наблюдением больных.

Исследуемая популяция является крайне неоднородной по биологии опухоли и, как следствие, клиническому течению. В отношении неблагоприятных исходов прогностически значимыми считаются следующие факторы (КРПЖ, отдаленные метастазы, канцероспецифическая и общая выживаемость): короткое время удвоения ПСА, высокий индекс Глисона, высокий уровень ПСА, пожилой возраст и сопутствующие заболевания. В ряде исследований, включая исследование Boorjian et al. [622], у пациентов группы высокого риска, определяемой по высокому индексу Глисона и короткому времени удвоения ПСА (чаще всего < 6 месяцев), ГТ

(ранняя) была эффективна, 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 [628]. В одном из включенных рандомизированных исследований авторы предположили, что интермиттирующая ГТ не уступает непрерывной ГТ по общей и канцероспецифической выживаемости [688]. Результаты показали небольшое преимущество по ряду доменов качества жизни, но общее качество жизни не различалось. 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 [689, 690]. 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 высокому исходному индексу Глисона (> 7), и высокой ожидаемой продолжительностью жизни. В остальных случаях следует тщательно оценивать преимущества и взвешивать их с возможными недостатками.

6.9.5.3. Выжидательная тактика

Наблюдение до развития клинических симптомов метастатического рака может быть приемлемой тактикой для пациентов с критериями низкого риска (время удвоения ПСА > 12 месяцев, время до биохимического рецидива > 3 лет, индекс Глисона не более 7 баллов и стадия T3a и ниже) или с противопоказаниями к спасительной терапии, с ожидаемой продолжительностью жизни < 10 лет и/или отказывающихся от спасительного лечения. У таких пациентов медиана актуального времени до появления метастазов составляет восемь лет, а медиана времени от появления метастазов до смерти – еще пять лет [378].

6.9.6. Лечение пациентов с биохимическим рецидивом после лучевой терапии

Возможные варианты терапии для этих пациентов – ГТ или местное лечение, например спасительная РПЭ, криоабляция, интерстициальная брахитерапия и HIFU-терапия [691–700]. В целом нельзя дать убедительных рекомендаций по выбору какого-либо из этих методов, поскольку доступные научные данные очень низкого качества. Далее представлен обзор наиболее важных результатов по каждому из методов с указанием возможных показаний.

6.9.6.1. 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.

6.9.6.1.1. Онкологические результаты

В недавно проведенном систематическом анализе литературы Chade et al. показали, что после спасительной РПЭ показатели пяти- и десятилетней ВСБР составляют 47–82 и 28–53% соответственно. Показатели десятилетней 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 [701].

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 [700].

Таблица 5.30. Онкологические результаты серий по спасительной РПЭ, включающих не менее 30 пациентов

Автор	n	Медиана наблюдения, месяцы	Морфологически подтвержденный локализованный РПЖ	Частота положительного края, %	Поражение ЛУ, %	Вероятность ВСБР, %	Канцеро-специфическая выживаемость	Вероятность времени, лет
Sanderson et al., 2006 [702]	51	–	25	36	28	47	–	5
Leonardo et al., 2009 [789]	32	35	53	34	0	75	–	3
Heidenreich et al., 2010 [785]	55	23 (2–56)	73	11	20	87	–	2
Chade et al., 2011 [790]	404	55	55	25	16	37	83	10

6.9.6.1.2. Осложнения

По сравнению с первичной РПЭ спасительная операция связана с более высоким отдаленным риском стриктуры анастомоза (47 и 5,8%), задержки мочи (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%) [705]. В более поздних исследованиях частота этих осложнений была ниже [698, 701]. Функциональные результаты также более низкие по сравнению с первичной РПЭ, с частотой недержания мочи от 21 до 90% и эректильной дисфункцией практически у всех пациентов [701].

Таблица 5.31. 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 et al., 2004 [784]	100	15 и 2*	30	33 и 13*	–
Ward et al., 2005 [792]	138	5	22	–	–
Sanderson et al., 2006 [788]	51	2	41	6	–
Gotto et al., 2010 [791]	98	9	41	25	–
Heidenreich et al., 2010 [785]	55	2	11	3,6	360 (150–1450)

* Спасительная РПЭ проводилась до и после 1993 г.

6.9.6.2. 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, индексом Глисона не более 7 баллов, отсутствием поражения ЛУ и отдаленных метастазов, стадией T1 или T2 и уровнем ПСА до операции < 10 нг/мл [701]. По результатам регрессионного метаанализа, после спасительной РПЭ показатели удержания мочи хуже, чем для нехирургических методов [707].

6.9.7. Спасительная криоабляция предстательной железы

6.9.7.1. Онкологические результаты

Спасительная криоабляция рассматривается как альтернатива РПЭ, так как ее потенциальным преимуществом является меньшая травматичность при равной эффективности. Однако к настоящему моменту проведено всего несколько исследований, и их результаты не считаются обнадеживающими. В анализе использования криоабляции спасения при рецидиве РПЖ после ЛТ пятилетняя ВСБР варьировала от 50 до 70%. Примерно у 50% пациентов можно получить продолжительный от-

вет при уровне ПСА до криоабляции < 10 нг/мл [793]. В многоцентровом исследовании, в котором описывались современные результаты криоабляции спасения у 279 пациентов, пятилетняя ВСБР по критериям Phoenix составила $54,5 \pm 4,9\%$. У 15 из 46 пациентов после спасительной криоабляции, которым проводилась биопсия ПЖ, был получен положительный результат [709].

В исследовании с подбором случаев сравнивали спасительную РПЭ и криоабляцию у мужчин с рецидивом РПЖ после ЛТ. При среднем периоде наблюдения 7,8 лет в группе РПЭ и 5,5 лет в группе криоабляции показатели пятилетней ВСБР составили 61 и 21% (достоверное различие). Показатели пятилетней общей выживаемости также были выше после РПЭ (95 и 85%) [710].

Таблица 5.32. Онкологические результаты серий по спасительной криоабляции, включающих не менее 50 пациентов

Автор	n	Медиана наблюдения, месяцы	Вероятность ВСБР, %	Вероятность времени, лет	Критерии рецидива
Pisters et al., 1997 [710]	150	17	44	–	Надир +0,2
Bahn et al., 2003 [711]	59	82	59	7 лет	ПСА > 0,5
Ismail et al., 2007 [708]	100	33	73 (низкий риск)	5 лет	ASTRO
Pisters et al., 2008 [709]	279	22	58	5 лет	ASTRO и Phoenix
Williams et al., 2011 [712]	187	7,46 года	39	10 лет	Надир +2
Spiess et al., 2010 [713]	450	40,8	34	–	ПСА > 0,5

6.9.7.2. Осложнения

Согласно данным недавно проведенного исследования Cespedes et al. [714], риск развития недержания мочи и эректильной дисфункции в течение 12 месяцев после криоабляции 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 криоабляции. В исследовании, проведенном Pisters et al., частота недержания мочи составила 4,4%, ректальных свищей – 1,2%, необходимости выполнения ТУР ПЖ по поводу слущенной ткани – 3,2% [709]. При использовании криоабляции третьего поколения тяжелые осложнения, такие как ректоуретральные свищи, встречаются достоверно реже в течение последних 10 лет, чем в прошлом (см. табл. 5.33) [715].

Таблица 5.33. Периоперационные осложнения, эректильная функция и недержание мочи в отдельных сериях по спасительной криоабляции, включающих не менее 50 пациентов

Автор	n	Недержание, %	Обструкция/задержка мочи, %	Ректоуретральный свищ, %	Эректильная дисфункция, %
Pisters et al., 1997 [716]	150	73	67	1	72
Bahn et al., 2003 [711]	59	8	–	3,4	–
Ismail et al., 2007 [708]	100	13	4	1	–
Pisters et al., 2008 [709]	279	4,4	3,2	1,2	–
Ahmad et al., 2013 [717]	283	12	7	1,8	83

6.9.7.3. Выводы по спасительной криоабляции предстательной железы

В целом спасительную криоабляцию необходимо рассматривать только у пациентов без тяжелых сопутствующих заболеваний, с ожидаемой продолжительностью жизни не менее 10 лет, локализованным РПЖ стадии pT1c–T2, индексом Глисона ≤ 7 баллов, временем удвоения ПСА ≥ 16 месяцев и уровнем ПСА < 10 нг/мл до криоабляции.

6.9.8. Спасительная брахитерапия при рецидиве после лучевой терапии

При развитии местного рецидива после радикальной ЛТ показания к спасительной ЛТ отсутствуют, поскольку общая доза ограничена и шанс излечения низкий. Для тщательно отобранных пациентов с первичным локализованным РПУ и гистологически подтвержденным рецидивом РПЖ высоко- и низкодозная брахитерапия остается эффективным методом лечения с приемлемым профилем ток-

сичности [718–720]. Тем не менее в литературе опубликовано относительно мало статей по брахитерапии, и поэтому данный метод можно проводить только в специализированных центрах. В течение девяти лет в клинике Scripps проводилась высокодозная брахитерапия 52 пациентам [718]. При медиане наблюдения 60 месяцев показатели биохимического контроля составили 51%, с частотой мочеполювых 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 [721]. Следует отметить, что медиана дозы перед брахитерапией составила 81 Гр (ЛТМИ), а доза брахитерапии составила 32 Гр за фракции в течение 30 часов. Показатели пятилетней ВСБР составили 69% (медиана наблюдения 36 месяцев). Отдаленные осложнения 2-й степени наблюдались у 15% пациентов, а у одного больного развилось недержание мочи 3-й степени. Тем не менее в более ранних исследованиях приводятся более высокие показатели осложнений [722].

Опубликованы результаты длительного наблюдения после низкодозной брахитерапии с зёрнами Ra-103 у 37 пациентов при медиане наблюдения 86 месяцев [719]. Показатели десятилетней ВСБР составили 54%. Тем не менее наблюдалась высокая частота осложнений ≥ 2 -й степени (46%) и осложнений ≥ 3 -й степени (11%). Эти показатели осложнения сравнимы с исследованием, включавшем 31 пациента, которым проводилась спасительная низкодозная брахитерапия зёрнами I-125 в Нидерландах. Частота отдаленных осложнений низкодозной брахитерапии в небольших сериях ниже, чем после высокодозной брахитерапии [723]. В заключение, показатели ВСБР после высоко- и низкодозной брахитерапии многообещающие, 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.

6.9.9. HIFU-терапия

6.9.9.1. Онкологические результаты

Спасительная HIFU-терапия в последнее время становится альтернативным методом термальной абляции рецидива РПЖ после ЛТ. Большинство данных получено в одном крупном центре. Медиана наблюдения очень короткая, а критерии оценки не стандартизированы.

Таблица 5.34. Онкологические результаты отдельных серий по спасительной HIFU-терапии, включающих не менее 20 пациентов

Автор	n	Медиана наблюдения, месяцы	Вероятность ВСБР, %	Частота отрицательных биопсий
Colombel et al., 2006 [724]	224	15–18	–	80
Gelet et al., 2000 [725]	–	–	–	–
Gelet et al., 2004 [726]	–	–	–	–
Uchida et al., 2011 [727]	22	24	59 (Phoenix) (24 месяца)	92 (биопсию выполнили всего 12 больным)
Berge et al., 2011 [728]	46	9	60,9 (9 месяцев)	–

6.9.9.2. Осложнения

Опять же, большинство данных получено в одном крупном центре. Описана значимая частота осложнений, которые как минимум сравнимы с другими методами спасительной терапии.

6.9.9.3. Выводы по спасительной HIFU-терапии

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

6.9.10. Наблюдение

Для пациентов с признаками только местного рецидива (с РПЖ группы низкого риска с поздним рецидивом и медленным подъемом уровня ПСА), которые отказываются от терапии второй линии, лучшим вариантом является ВТ. В ретроспективном когортном анализе, в котором сравнивали ГТ и ВТ у 248 пациентов с биохимическим рецидивом после ДЛТ, не было показано преимуществ ГТ в подгруппе пациентов с временем удвоения ПСА > 12 месяцев после ДЛТ. Пятилетняя выживаемость, свободная от метастазов, составила 88% в группе ГТ и 92% в группе ВТ ($p = 0,74$) [729].

6.9.11. Спасительная лимфодиссекция

Новые методы визуализации позволили улучшить раннюю диагностику метастазов в ЛУ [730]. В ряде ретроспективных анализов оценивали хирургическое лечение метастазов в ЛУ (при рецидиве) [730–732]. Хотя у большинства пациентов развивается биохимический рецидив, десятилетняя выживаемость без клинического рецидива и канцероспецифическая выживаемость превышают 70% [731, 733]. В литературе не описаны ни шаблон, ни реальная эффективность спасительной лимфодиссекции. 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 [576]. Комбинация ЛТ на шаблонные пути лимфооттока и спасительной ТЛД позволяет снизить частоту биохимического рецидива [734]. В литературе отсутствуют данные первого уровня доказательности по влиянию спасительной ТЛД на выживаемость [735].

6.9.11.1. Рекомендации по спасительной тазовой лимфодиссекции

Рекомендации	УР
Мужчинам с рецидивом в ЛУ после местного лечения РПЖ можно предлагать спасительную ТЛД, но она остается экспериментальным методом, и в большинстве случаев после нее развивается биохимический рецидив	С

6.9.12. Рекомендации по визуализации и терапии второй линии после радикального лечения

Местная спасительная терапия	УД	СР
Биохимический рецидив после РПЭ		
Пациентам с подъемом уровня ПСА, выходящим за пределы неопределяемого, и благоприятными прогностическими факторами (стадия рТ3а и ниже, время до биохимического рецидива > 3 лет, время удвоения ПСА > 12 месяцев, индекс Глисона не более 7 баллов) можно предлагать наблюдение с возможной отсроченной спасительной ЛТ	3	В
Пациентам с подъемом уровня ПСА, выходящим за пределы неопределяемого, необходимо проводить спасительную ЛТ. Общая доза должна быть не менее 66 Гр и ЛТ следует проводить до достижения уровня ПСА < 0,5 нг/мл	2	А
Биохимический рецидив после ЛТ		
Спасительную РПЭ необходимо предлагать тщательно отобранным пациентам с локализованным РПЖ при первичном лечении и гистологически подтвержденным рецидивом без признаков отдаленных метастазов	3	В
Из-за более высокой частоты осложнений, связанных с лечением, спасительную РПЭ следует проводить только в специализированных центрах		
Пациентам без признаков отдаленных метастазов с гистологически подтвержденным местным рецидивом можно предлагать/обсуждать HIFU-терапию, криоабляцию и спасительную брахитерапию. Необходимо информировать больных об экспериментальном характере такого подхода	3	В
Системная спасительная терапия		
Не рекомендуется проводить ГТ бессимптомным пациентам с биохимическим рецидивом на рутинной основе	3	А
ГТ не рекомендуется пациентам с временем удвоения ПСА > 12 месяцев	3	В
Если проводится спасительная ГТ (после первичной ЛТ), при наличии ответа рекомендуется использовать ИГТ	1b	А

6.10. Каstrationно-рефрактерный рак предстательной железы

Таблица 5.35. Критерии КРРПЖ

Каstrationный уровень тестостерона в крови (< 50 нг/дл, или < 1,7 нмоль/л) в сочетании с одним из следующего: <ul style="list-style-type: none">• биохимическое прогрессирование: три последовательных повышения уровня ПСА, определенные с интервалом не менее одной недели, в результате чего уровень ПСА увеличился в двух измерениях на 50% выше надира при уровне ПСА > 2 нг/мл;• радиологическое прогрессирование: появление двух и более костных метастазов на остеосцинтиграфии или увеличение очагов в мягких тканях по критериям RECIST [736]. Роль одного симптоматического прогрессирования остается противоречивой и требует дополнительного изучения. Его недостаточно для диагностики КР РПЖ

6.10.1. Неметастатический кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы

Частое определение уровня ПСА позволяет раньше выявить прогрессирование заболевания. Хотя примерно у 1/3 мужчин с повышением уровня ПСА развиваются метастазы в кости в течение двух лет [737], в литературе отсутствуют данные о преимуществе раннего лечения.

У пациентов с КРРПЖ и отсутствием симптомов системного прогрессирования исходный уровень, скорость нарастания и время удвоения ПСА связаны с временем до первого метастаза в кости, выживаемостью без метастазов и общей выживаемостью [737, 738]. Эти факторы можно использовать для отбора пациентов, у которых необходимо исключать развитие метастазов. Группа рентгенологических исследований для выявления распространенного рецидива РПЖ (RADAR) опубликовала консенсус [739], по которому при достижении уровня ПСА 2 нг/мл необходимо выполнить остеосцинтиграфию. При отрицательном результате она проводится у бессимптомных мужчин 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.

6.10.2. Метастатический кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы

Ниже в данном разделе обсуждается лечение пациентов с подтвержденным метастатическим КРРПЖ.

6.10.2.1 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 во время второй и третьей линий терапии [740, 741]. 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 5.36. Рандомизированные контролируемые исследования III фазы – первая линия терапии КРРПЖ

Автор, исследование	Исследуемый препарат (n)	Группа сравнения (n)	Критерии отбора	Основные результаты
Доцетаксел				
SWOG 99-19, 2004 [742]	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). ВВП: 6,3 и 3,2 месяца (p < 0,001)
TAX 327, 2008 [609, 743]	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)

Таблица 5.36. Рандомизированные контролируемые исследования III фазы – первая линия терапии КРРПЖ

Автор, исследование	Изучаемый препарат (n)	Группа сравнения (n)	Критерии отбора	Основные результаты
Абиратерон				
COU-AA-302 Ryan et al., 2013 [744–746]	Абиратерон + преднизон	Плацебо + преднизон	Не проводилась ХТ доцетакселом. Показатель общего состояния ECOG 0–1. Биохимическое или радиологическое прогрессирование. 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. ВВП: 16,5 и 8,3 месяца ($p < 0,0001$)
Энзалутамид				
PREVAIL Beer et al., 2014 [747]	Энзалутамид	Плацебо	Ранее не проводилась ХТ доцетакселом. Показатель общего состояния ECOG 0–1. Биохимическое или радиологическое прогрессирование. 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). ВВП: 3,7 и 3,6 месяца (нет различий) Выживаемость без радиологического прогрессирования: 20,0 и 5,4 месяца. ОР 0,186 (95% ДИ 0,15–0,23), $p < 0,0001$
Sipuleucel-T				
Kantoff et al. [748]	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. ВВП: 3,7 и 3,6 месяца (нет различий)
Small et al., 2006 [749]	Sipuleucel-T [749]	Плацебо [96]	Показатель общего состояния ECOG 0-1. Отсутствие боли, связанной с поражением костей или опухолью. Отсутствие приема кортикостероидов	Общая выживаемость: 25,9 и 21,7 месяца ($p = 0,01$). Наблюдение: 36 месяцев. ВВП: 11,7 и 10,0 недель

6.10.3. *Терапия первой линии метастатического кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы*

6.10.3.1. *Абиратерон*

Абиратерона ацетат оценивали в исследовании III фазы COU-AA-302, в котором 1088 больных были рандомизированы в группу абиратерона и плацебо в комбинации с преднизоном [744]. Основными факторами стратификации было общее состояние по шкале ECOG 0 или 1 балл и отсутствие симптомов или незначительные симптомы. В исследовании были две комбинированные первичные точки: общая выживаемость и выживаемость без радиологического прогрессирования. При медиане наблюдения 22,2 месяца отмечалось достоверное преимущество в выживаемости без радиологического 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, $p = 0,0033$) [746]. Побочные эффекты, преимущественно 1–2-й степени, связанные с минералокортикоидной активностью и функцией печени, чаще наблюдались в группе абиратерона. В анализе подгрупп этого исследования показана сопоставимая эффективность препарата у пациентов пожилого возраста (> 75 лет) [750].

6.10.3.2. *Энзалутамид*

В исследование III фазы (PREVAIL) [747] 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 показатели статистически значимое увеличение времени до радиологического 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 [751], а также вне зависимости от наличия висцеральных метастазов [752]. В подгруппе больных с висцеральными метастазами преимущество в общей выживаемости было минимальным [752]. В исследовании II фазы, в котором сравнивали энзалутамид и бикалутамид [753], показано статистически значимое улучшение выживаемости без прогрессирования (15,7 и 5,8 месяца, ОР 0,44, $p < 0,0001$).

6.10.3.3. *Схемы доцетаксела*

ХТ на основе доцетаксела дает достоверное увеличение медианы выживаемости на 2–2,9 месяца по сравнению с комбинацией митоксантрона и преднизона [742, 743]. Стандарт ХТ первой линии – доцетаксел по 75 мг/м² каждые три 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.

Описано несколько неблагоприятных прогностических факторов, включая уровень ПСА > 114 нг/мл, время удвоения уровня ПСА < 55 дней или наличие висцеральных метастазов [65]. Недавно на основании когорты исследования TAX 327 была более четко выделена группа неблагоприятного прогноза. Прогностическими факторами были наличие висцеральных метастазов, боль, анемия (гемоглобин < 130 г/л), отрицательная динамика при остеосцинтиграфии и назначение эстрамустина перед доцетакселом. Пациентов распределили в 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 [755].

Возраст сам по себе не является противопоказанием к назначению доцетаксела [610], но следует уделить большее внимание тщательному мониторингу и сопутствующим заболеваниям, как обсуждалось в разделе 6.7.2.2.2.2 [756]. Ранее считалось, что мужчины с метастатическим КР РПЖ не перенесут стандартный режим ХТ доцетакселом (50 мг/м² каждые две недели), но они хорошо его переносят. При этом отчетается низкая частота нежелательных явлений 3–4-й степени и длительный интервал времени до рецидива [757].

6.10.3.4. *Sipuleucel-T*

В 2010 г. в исследовании III фазы Sipuleucel-T показано преимущество в выживаемости у пациентов с КР РПЖ ($n = 512$) [738]. При медиане наблюдения 34 месяца медиана выживаемости составила 25,8 месяца в группе Sipuleucel-T 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 явлений 3–4-й степени в обеих группах. В Европе Sipuleucel-T не доступен.

Время изменения лечения метастатического КРРПЖ остается противоречивым, хотя настоятельно рекомендуется начинать или незамедлительно изменять терапию у мужчин с симптоматическим прогрессированием метастатического РПЖ. Поскольку расширяются возможности лечения и отсутствуют прямые сравнительные исследования, в которых бы оценивали эффективность различных последовательностей препаратов, непонятно, как выбирать первую терапию второй линии. В отсутствие других данных при выборе терапии можно использовать критерии включения регистрационных исследований.

Для стратификации пациентов используют шкалу общего состояния Восточной объединенной онкологической группы. Как правило, мужчины с показателем 0–1 балл лучше переносят терапию, чем пациенты с показателем 2 балла и выше. При этом важно, чтобы тактика лечения была индивидуализированной. Это особенно необходимо в том случае, когда общее состояние определяют симптомы прогрессирования. В такой ситуации целесообразно перейти на новые препараты, чтобы посмотреть, улучшит ли терапия общее состояние. Резюме данных по последовательности представлено в документе, опубликованном после согласительной конференции Св. Галена [852] (см. блок-схе-

Таблица 5.37. Рандомизированные контролируемые исследования терапии второй линии метастатического КРРПЖ

Автор, исследование	Изучаемый препарат (n)	Группа сравнения (n)	Критерии отбора	Основные результаты
Абиратерон				
Fizazi et al., 2012 [614]	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 et al., 2011 [611]				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 et al., 2013 [758]	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

Таблица 5.37. Рандомизированные контролируемые исследования терапии второй линии метастатического КРРПЖ*

Автор, исследование	Исследуемый препарат (n)	Группа сравнения (n)	Критерии отбора	Основные результаты
Кабазитаксел				
Bahl et al., 2013 [617]	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: 2 года. ВБП: основные побочные эффекты схожие
deBono et al., 2013 [613]				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 et al., 2012 [612]	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 описаны показатели выживаемости.

му).

6.10.4. Терапия второй линии при метастатическом кастрационно-рефрактерном раке предстательной железы

У всех пациентов с метастатическим КРРПЖ, которые получают лечение, в конечном счете развивается прогрессирование. В табл. 5.37 представлены все варианты лечения метастатического КРРПЖ.

6.10.4.1. Кабазитаксел

Кабазитаксел – это новое производное таксанов с несколькими важными отличиями от доцетаксела. 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, опубликованы положительные результаты (82). Больные получили не менее 10 циклов кабазитаксела (25 мг/м²) или митоксантрона (12 мг/м²) в комбинации с преднизоном (10 мг/сут) соответственно. Основными целями были общая выживаемость

мость и ВВП, а вторичными – ответ на лечение и безопасность. У пациентов в группе кабазитаксела наблюдалась достоверно более высокая общая выживаемость: 15,1 месяца по сравнению с 12,7 месяца ($p < 0,0001$). Также в группе кабазитаксела были показаны достоверное повышение ВВП (2,8 и 1,4 месяца, $p < 0,0001$), объективное улучшение показателей эффективности терапии в соответствии с критериями RECIST (14,4 и 4,4%, $p < 0,005$) и частоты снижения уровня ПСА (39,2 и 17,8%, $p < 0,0002$) [759]. В двух постмаркетинговых рандомизированных исследованиях III фазы, во-первых, было показано отсутствие преимущества кабазитаксела перед доцетакселом в рамках первой линии терапии, а во-вторых, во второй линии терапии 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 [760, 761]. Этот препарат должны применять только врачи, имеющие опыт лечения нейтропении и сепсиса, с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором в популяции высокого риска [762].

6.10.4.2. 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 [611], а позднее опубликованы окончательные результаты [614]. 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, радиологический ответ, время до биохимического или объективного прогрессирования). Между двумя группами не наблюдалось статистически значимых различий по наиболее частым нежелательным явлениям, но в группе абиратерона чаще встречались осложнения, связанные с минералокортикоидной активностью, преимущественно 1–2-й степени (задержка жидкости, отеки или гипокалиемия).

6.10.4.3. Энзалутамид у пациентов, которые получали доцетаксел

Запланированный промежуточный анализ исследования AFFIRM был опубликован в 2012 г. [612]. В этом исследовании рандомизировано 1199 пациентов с метастатическим КРРПЖ, у которых развилось прогрессирование после ХТ доцетакселом по критериям PCWG2, в отношении 2:1 в группе энзалутамида и плацебо. Кортикостероиды были необязательными, но их назначение допускалось, и их получало 30% больных. Основной целью 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. Все дополнительные показатели также были в пользу энзалутамида (ПСА, изменение очагов в мягких тканях, качество жизни, время до биохимического или объективного прогрессирования). Между двумя группами не наблюдалось различий по частоте нежелательных явлений, с более низкой частотой явлений 3–4-й степени в группе энзалутамида. При этом в группе энзалутамида у 0,6% пациентов развились судороги (ни у одного из больных в группе плацебо).

6.10.4.4. Ra-223

Единственным специфическим для костной ткани радиоизотопом, для которого показано преимущество в выживаемости, остается альфарадин, Ra-223, 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 шести инъекций альфарадина в дозе 50 кБк/кг или плацебо. Основной целью исследования была общая выживаемость. В группе альфарадина наблюдалось достоверное улучшение общей выживаемости на 3,6 месяца (ОР 0,70; $p < 0,001$) [758]. Препарат также коррелировал с увеличением времени до первого скелетного явления и улучшением качества жизни. Нежелательные явления были минимальными, и, кроме немного более высокой частоты гематологической токсичности и диареи, не отличались от группы плацебо [758]. Эффективность и безопасность Ra-223 не зависит от того, получал ли

пациент доцетаксел или нет [763].

6.10.5. 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 КРРПЖ остается открытым. Возможные варианты включают продолжение ГТ (энзалутамид или абиратерон) или ХТ второй линии (кабазитаксел), хотя в литературе представлены данные низкого уровня. 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% [764]. Олапариб неэффективен у больных без дефицита соматической гомологичной рекомбинации. Хотя эти препараты еще не доступны в клинической практике, они предлагают прекрасную возможность проводить лечение с учетом профиля мутаций в опухоли.

Следует отметить, что последующие линии терапии реже вызывают ответ [765, 766], и описана перекрестная резистентность между энзалутамидом и абиратероном [767].

6.10.6. 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 [768]. Сам по себе уровень ПСА не является достоверным показателем [769] активности заболевания при распространенном КРРПЖ, поскольку висцеральные метастазы могут развиваться без повышения уровня ПСА [770]. Вместо этого группа PCWG2 рекомендует использовать для наблюдения мужчин с КРРПЖ комбинацию остеосцинтиграфии и КТ, уровня ПСА и клиническую эффективность [742]. Большинство экспертов на последней согласительной конференции предложили повторять анализы крови и клиническое исследование каждые два-три месяца, а остеосцинтиграфию и КТ – как минимум каждые шесть месяцев, даже при отсутствии клинических показаний [768]. 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 признаки прогрессирования и клиническое ухудшение). В целях исследования в обновленных рекомендациях PCWG3 придается больше значения описанию прогрессирования имеющихся образований и внесена концепция «больше клинически неэффективен», чтобы подчеркнуть различие между первыми признаками прогрессирования и необходимостью завершать или изменять лечение [771]. Эти рекомендации также выглядят целесообразными для клинической практики вне рамок исследований.

6.10.7. Когда необходимо менять терапию

Время изменения терапии метастатического КРРПЖ 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 Восточной объединенной онкологической группы. 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, обсуждаются вопросы последовательности терапии [768].

6.10.8. Симптоматическая терапия при метастатическом кастрационно-рефрактерном раке предстательной железы

КРРПЖ – обычно инвалидизирующее заболевание, часто поражающее пожилых мужчин. В лечении зачастую требуется многопрофильный подход, с включением медицинских онкологов, лучевых

онкологов, урологов, медсестер, психологов и социальных работников [772]. При выборе дополнительного системного лечения следует учитывать основные вопросы паллиации, включая купирование боли, запоров, анорексии, тошноты, усталости и депрессии, которые часто встречаются в данной группе.

6.10.8.1. Частые осложнения, вызванные костными метастазами

У большинства пациентов с КРРПЖ костные метастазы сопровождаются выраженным болевым синдромом. Высокой эффективностью обладает ДЛТ [773], даже в однократной фракции [774]. Если она не доступна, рекомендуется однократная инфузия бисфосфонатов третьего поколения [775]. 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 [776]. Однако по-прежнему важно предлагать стандартную паллиативную хирургию, которая может быть очень эффективна при лечении остеобластных метастазов [777, 778]. Угроза компрессии спинного мозга представляет первостепенную опасность. Ее необходимо рано 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 [779]. При невозможности проведения операции предпочтительным методом лечения считается ДЛТ с системной терапией или без нее.

6.10.9. Профилактика скелетных осложнений

6.10.9.1. Бисфосфонаты

Золедроновую кислоту используют при КРРПЖ для снижения частоты скелетных осложнений. В литературе опубликованы результаты исследования, проведенного, когда не было доступно активного противоракового лечения, кроме доцетаксела. Всего 643 пациента с КРРПЖ [868] с костными метастазами 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 4 мг, но она не превосходила ее 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.

6.10.9.2. Ингибиторы лиганда RANK

Денозумаб – это полное человеческое моноклональное антитело против RANKL (Receptor Activator of Nuclear factor Карра В – лиганд рецептора, активирующего ядерный фактор каппа В), ключевого медиатора функции, активации и жизнедеятельности остеокластов. При метастатическом КРРПЖ на фоне денозумаба отмечалось увеличение выживаемости без костных метастазов по сравнению с группой плацебо (медиана превосходства 4,2 месяца, ОР 0,85; $p = 0,028$) [779]. Тем не менее это преимущество не отразилось в увеличении выживаемости (43,9 и 44,8 месяца соответственно), и ни FDA, ни ЕМА не одобрили применение денозумаба по этому показанию [781].

В исследовании III фазы оценивали эффективность и безопасность денозумаба ($n = 950$) по сравнению с золедроновой кислотой ($n = 951$) у пациентов с метастатическим КРРПЖ. Денозумаб превосходит золедроновую кислоту по времени развития или профилактики скелетных осложнений, определяемому по времени до первого осложнения (патологический перелом, облучение и операция на костях, компрессия спинного мозга), 20,7 и 17,1 месяца соответственно (ОР 0,82; $p = 0,008$). Уровень NTX и VAP 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 [782].

Всегда необходимо помнить о побочных эффектах этих препаратов, особенно аминобисфосфонатов (например, некроз нижней челюсти) [773, 779]. 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 [783].

6.10.10. Резюме по данным литературы и рекомендации по методам лечения, повышающим выживаемость при кастрационно-рефрактерном раке предстательной железы

Резюме по данным литературы	УД
В настоящее время нельзя дать рекомендации по стратегии выбора препаратов (какой препарат или группу препаратов назначать в первую очередь)	4
В литературе нет убедительных данных по наиболее эффективному препарату для терапии второй линии (ГТ, ХТ или Ra-223), поскольку не выявлено достоверных прогностических факторов	3

Рекомендации	УД	СР
Перед постановкой диагноза КРРПЖ следует убедиться, что уровень тестостерона > 50 нг/дл	4	A
При неметастатическом КРРПЖ не следует проводить лечение вне рамок клинических исследований	3	A
Консультировать и лечить пациентов с КРРПЖ должна междисциплинарная команда специалистов	3	A
Пациентам с КРРПЖ необходимо назначать препараты, увеличивающие общую выживаемость. Выбор препарата для первой линии терапии зависит от общего состояния, симптомов, сопутствующих заболеваний и распространенности заболевания (в алфавитном порядке: абиратерон, доцетаксел, энзалутамид, Ra-223, sipuleucel-T)	1b	A

6.10.12. Рекомендации по паллиативному лечению кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы

Эти рекомендации дополняют соответствующую системную терапию

Рекомендации	УД	СР
Пациентам со скелетными метастазами для профилактики скелетных осложнений можно назначать препараты, защищающие костную ткань	1a	B
При использовании денозумаба или золедроновой кислоты необходимо назначать дополнительный прием кальция и витамина D	1b	A
При лечении болезненных костных метастазов необходимо проводить паллиативную терапию на раннем этапе лечения, например радионуклидное облучение, ДЛТ и адекватное применение анальгетиков	1a	B
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	1a	A

7. НАБЛЮДЕНИЕ

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 и криохирургия, не имеют четкого достоверного порогового значения уровня ПСА для определения биохимического рецидива, но обычно для них используются общие принципы, представленные в данном разделе.

7.1.2. Для чего необходимо наблюдение?

У значительного числа пациентов, которым проводят радикальное лечение, развивается рецидив после первичной терапии. Причины наблюдения могут быть различными в зависимости от прове-

денного лечения, возраста пациента, сопутствующих заболеваний и пожеланий пациента. В целом пациентов после радикального лечения наблюдают:

- для оценки ранних и отдаленных онкологических результатов, побочных эффектов или осложнений лечения, функциональных результатов или для оказания психологической поддержки пациентам, пережившим РПЖ;
- обсуждения с пациентом возможности проведения радикального лечения второй линии, ранней ГТ или ВТ.

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, вызванных лечением, определяются индивидуально и не описываются в настоящих рекомендациях. Ниже обсуждаются методы исследования, которые наиболее часто применяются для наблюдения после радикальной операции 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 [784, 785]. Рекомендуется подтверждать повышенный уровень ПСА, прежде чем назначать терапию второй линии только на основании биохимического рецидива.

7.1.3.2. Критерии биохимического прогрессирования

Уровень ПСА, при котором определяется биохимический рецидив, отличается у пациентов после РПЭ и ДЛТ. Достигнут международный консенсус по определению рецидива РПЖ после РПЭ – два последовательно уровня ПСА 0,2 нг/мл и выше [786]. Другие авторы приводят доводы в пользу даже более высокого порога – 0,4 нг/мл – для более точного отбора пациентов с высоким риском клинического прогрессирования [785].

Использование сверхчувствительного анализа уровня ПСА для рутинного наблюдения после РПЭ остается противоречивым. Было показано, что у мужчин с надиром сверхчувствительного ПСА менее 0,01 нг/мл низкая вероятность раннего биохимического рецидива (4%) [787]. Хотя он добавляет прогностической значимости, определяемый ультрачувствительный уровень ПСА после операции не во всех случаях позволяет прогнозировать биохимический рецидив. В другом исследовании обнаружено, что у 66,8% мужчин с определяемым уровнем ультрачувствительного ПСА (> 0,05 нг/мл) в течение пяти лет не развилось биохимического рецидива [788]. Если ранняя адъювантная терапия после РПЭ повышает выживаемость (еще до повышения уровня > 0,2 нг/мл), то более высокий надир ультрачувствительного ПСА позволит отбирать подходящих пациентов.

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 клиническим исходом. Новый критерий рецидива после ДЛТ – это подъем уровня ПСА на 2 нг/мл выше надира, достигнутого после лечения [621]. Этот критерий применим к пациентам независимо от того, проводили им ГТ или нет.

Ни один из критериев не был изучен в клинических исследованиях в отношении клинического прогрессирования или выживаемости после HIFU или криотерапии, поэтому пока нельзя дать четкие рекомендации по критериям биохимического рецидива.

7.1.3.3. Мониторирование уровня ПСА после РПЭ

Уровень ПСА должен стать неопределяемым в течение шести недель после успешно выполненной РПЭ [789]. Сохранение повышенного уровня ПСА означает, что в организме остается резидуальная ткань, или микрометастазы, или резидуальная опухоль в тазу.

Быстрое повышение уровня ПСА свидетельствует о наличии отдаленных метастазов, а более позднее и медленное повышение уровня ПСА, как правило, говорит в пользу местного рецидива РПЖ. Время до рецидива ПСА и степень злокачественности опухоли – это также важные прогностические факторы для различия местного и системного рецидива [790]. Как местный, так и систем-

ный рецидив может развиваться при неопределяемом уровне ПСА. Это встречается очень редко и почти всегда у пациентов с недифференцированным РПЖ [791].

Таким образом, у пациентов с относительно благоприятными гистологическими характеристиками (< pT3, pN0, индекс Глисона < 8) измерение уровня ПСА наряду с анамнезом заболевания может быть единственным анализом для определения рецидива после РПЭ.

7.1.3.4. Мониторинг 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 [792], хотя оптимальный порог не определен. Интервал до достижения надира ПСА иногда бывает очень длинным, до трех лет и более. Время удвоения уровня ПСА после ЛТ коррелирует с локализацией рецидива; у пациентов с местным рецидивом оно составляет 13 месяцев по сравнению с тремя месяцами у пациентов с системным рецидивом [793].

7.1.3.5. Пальцевое ректальное исследование

Местный рецидив РПЖ после радикального лечения может развиваться без сопутствующего подъема уровня ПСА [791]. 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 или РПЭ, но измерение ПСА может быть единственным необходимым методом при благоприятных гистологических характеристиках (< pT3, pN0, индекс Глисона < 8 баллов) [794].

7.1.3.6. ТРУЗИ, остеосцинтиграфия, КТ, МРТ, 11С-холин ПЭТ/КТ

В рамках рутинного наблюдения пациентов с локализованным РПЖ не следует использовать методы визуализации. Их применение целесообразно только у пациентов с биохимическим рецидивом или при наличии симптомов, если подтверждение рецидива повлияет на тактику лечения (см. раздел 6.9.4.5 для более подробного обсуждения).

7.1.3.6.1. 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.

7.1.4. Когда проводить наблюдение?

У большинства пациентов рецидив развивается рано, даже если он клинически проявляется только через много лет. Поэтому в течение первых лет после лечения необходимо наблюдать пациентов более пристально, так как риск развития рецидива наиболее высок. Рекомендуется проводить измерение уровня ПСА, ПРИ и собирать анамнез заболевания со следующими интервалами: через три, шесть и 12 месяцев после операции, далее каждые шесть месяцев до трех лет, затем – ежегодно.

Цель первого клинического посещения – преимущественно определить осложнения, связанные с лечением, и помочь пациенту адаптироваться после лечения. Схему наблюдения можно корректировать с учетом характеристик опухоли и состояния больного. Например, можно более пристально наблюдать пациентов с низкодифференцированным или местнораспространенным РПЖ или с положительным хирургическим краем, чем пациентов с высокодифференцированной, интракапсулярной опухолью или с отрицательным хирургическим краем. Очевидно, что пожилой возраст или связанные с ним сопутствующие заболевания могут означать, что дальнейшее наблюдение пациентов без симптомов заболевания нецелесообразно.

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 может свидетельствовать о резидуальном раке или рецидиве	2a
Наиболее достоверный признак рецидива РПЖ после ЛТ – подъем уровня ПСА на 2 нг/мл выше надира после ДЛТ, а не специфические пороги уровня ПСА	2a
Признаками местного рецидива рака 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 заболевания, измерение уровня ПСА, дополненное ПРИ. Необходимо выполнять их через три, шесть и 12 месяцев после лечения, затем каждые шесть месяцев до трех лет, далее – ежегодно	В
Применение методов визуализации для выявления местного рецидива рекомендуется только в том случае, если это повлияет на тактику лечения. Перед терапией второй линии, как правило, не требуется биопсия	В
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 другие симптомы прогрессирования, необходимо провести повторное стадирование независимо от уровня ПСА	В

7.2. Наблюдение во время гормональной терапии

7.2.1. Введение

Наблюдение должно быть индивидуализировано, поскольку биохимический рецидив часто связан с быстрой прогрессией симптомов заболевания или развивается без радиологического прогрессирования или появления симптомов в течение нескольких лет.

7.2.2. Цели наблюдения

Основные цели наблюдения этих пациентов включают обеспечение комплаентности, оценку ответа на лечение и потенциальных осложнений и определение схемы лечения КРРПЖ.

Следует ограничивать дополнительное обследование клинически значимыми методами, чтобы избежать выполнения ненужных процедур и чрезмерных экономических затрат. На основании современных знаний невозможно дать убедительные рекомендации первого уровня доказательности по методам исследования во время ГТ.

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. Мониторинг уровня ПСА

Уровень ПСА – это ключевой маркер для наблюдения течения андрогенчувствительного РПЖ. Ответ на лечение можно оценить, используя изменения уровня ПСА как суррогатный индикатор выживаемости у пациентов с впервые диагностированным метастатическим или местнораспространенным РПЖ [795], а также при спасительной ГТ в случае рецидива после радикального лечения [796].

Информация по ИГТ представлена в разделе 6.6.4.3.

Подъем уровня ПСА обычно на несколько месяцев предшествует появлению клинических симптомов заболевания. Однако необходимо подчеркнуть, что уровень ПСА нельзя использовать как единственный показатель для определения прогрессирования, поскольку описано клиническое прогрессирование (как правило, боли в костях) при нормальном уровне ПСА.

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 ВВП и общей выживаемостью [797] и может объяснять выраженную усталость. Повышение уровня щелочной фосфатазы может развиваться вторично к метастазам в кости и остеопорозу, вызванному ГТ [798]. В этом случае полезно определение костных изоферментов щелочной фосфатазы, поскольку ГТ не оказывает прямого влияния на их уровень.

7.2.3.1.3. Остеосцинтиграфия, УЗИ и рентгенография органов грудной клетки

Пациентам без симптомов заболевания со стабильным уровнем ПСА не следует регулярно проводить визуализацию [799]. При появлении нового симптоматического поражения костей или повышении уровня ПСА, свидетельствующем о развитии КРРПЖ, необходимо выполнить остеосцинтиграфию, если планируется изменение стратегии лечения. Prostate Cancer Clinical Trials Working Group (Рабочая группа по клиническим исследованиям рака предстательной железы) приняла новое определение прогрессирования на остеосцинтиграфии как появление не менее двух новых очагов [742], подтвержденное позднее.

При подозрении на прогрессирование заболевания показаны дополнительные методы визуализации в зависимости от симптомов или возможного последующего лечения. При КРРПЖ 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 большинства пациентов с РПЖ, получающих аналоги ЛГРГ, уровень тестостерона достигает кастрационного уровня (< 50 нг/л). 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 [626], что описано как «острый эффект на фоне хронического» или «ответ на прорыв».

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 орхидэктомия. 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). Врач общей практики или семейный врач должен уделять больше внимания пациентам, получающим длительную ГТ.

Всем пациентам необходимо проводить скрининг для выявления сахарного диабета, проверяя 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 у кардиолога перед началом ГТ. Важное значение имеет наблюдение за уровнем витамина D и кальция (см. раздел 6.7.2.2.1). На фоне ГТ рекомендуется выполнять остеосцинтиграфию каждые два года [800] или ежегодно при наличии других факторов риска [801, 802]. Однако в литературе отсутствуют научные данные высокого уровня о том, что такая схема снижает частоту костных осложнений на фоне ГТ, поэтому требуются проспективные исследования.

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 [797, 798]. Кроме того, у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений необходимо учитывать соотношение риска и пользы ГТ, особенно если можно отсрочить начало ГТ.

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.

7.2.4.2. Кастрационно-рефрактерный РПЖ

Пациентам, у которых РПЖ прогрессирует или у которых нет ответа на лечение согласно приведенным выше критериям, необходимо проводить наблюдение по индивидуальной схеме.

7.2.5. Рекомендации по наблюдению после ГТ

Рекомендации	СР
Необходимо проводить первое обследование через три и шесть месяцев после начала лечения	A
Минимальный набор исследований включает измерение уровня ПСА, тестостерона, ПРИ и тщательную оценку симптомов, для того чтобы определить результаты лечения и побочные эффекты проводимой терапии	A
Если пациенту проводится ИГТ, то во время паузы в лечении необходимо мониторировать уровень ПСА и тестостерона с установленными интервалами (каждые один или три месяца)	A
Конкретному пациенту необходимо проводить наблюдение с учетом симптомов заболевания, прогностических факторов и проводимой терапии	A
У пациентов со стадией M0 при хорошем ответе на лечение необходимо проводить наблюдение каждые шесть месяцев, и оно должно включать как минимум сбор анамнеза заболевания, ПРИ и определение уровня ПСА	A
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	A
Необходимо рассказывать пациентам (особенно со стадией M1b) о клинических признаках компрессии спинного мозга.	A
При развитии прогрессирования заболевания или отсутствии ответа на проводимое лечение необходимо наблюдать пациента по индивидуальной схеме	A
У пациентов с подозрением на прогрессирование необходимо определять уровень тестостерона. Условием постановки диагноза КРПЖ считается уровень тестостерона как минимум < 50 нг/мл (< 1 нмоль/л)	B
Рутинное применение методов визуализации у стабильных пациентов не рекомендуется	B

8. КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Данный раздел состоит из двух частей. В первой части кратко описаны последствия лечения РПЖ. Вторая часть составлена на основании двух систематических обзоров, и в ней представлена информация по нежелательному влиянию лечения при отдаленном наблюдении (12 месяцев +) и даны рекомендации по поддерживающим мероприятиям, направленным на улучшение болезнью-специфического качества жизни на всех стадиях заболевания.

8.1. Введение

Качество жизни и персонафицированная 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 [803]. 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 включает необходимость в ухаживающих лицах и партнерах [762]. Оказание помощи при РПЖ не должно ограничиваться только ПЖ: побочные эффекты или отдаленные нежелательные явления лечения могут проявляться систематически 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

Недержание мочи и эректильная дисфункция в послеоперационном периоде представляют собой частую проблему после хирургического лечения РПЖ. 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 [388, 390–393], которые можно сравнивать с современными результатами РПЭ [398]. 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 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) [394]. В недавно проведенном рандомизированном исследовании, в котором сравнивали робот-ассистированную и позадилонную РПЭ, представлены результаты 326 пациентов при длительности наблюдения 12 недель [334]. Функциональные показатели в обеих группах были сопоставимы, но необходимо получить результаты отдаленного наблюдения. Интра- и послеоперационные осложнения позадилонной и робот-ассистированной РПЭ представлены в табл. 5.38.

Таблица 5.38. Интра- и периоперационные осложнения позадилонной и робот-ассистированной РПЭ (изменено из [388])

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

8.2.1.1. Ранние осложнения расширенной тазовой лимфодиссекции

Расширенная ТЛД остается хирургическим вмешательством, которое повышает травматичность РПЖ. 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 [804]. 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%) [805, 806]. Briganti et al. [366] показали более высокую частоту осложнений после расширенной ТЛД по сравнению с ограниченной. Общая частота осложнений после расширенной ТЛД составила 20%, лимфоцеле – 10%, а тромбозэмболические осложнения развивались менее чем в 1% случаев.

8.2.2. Лучевая терапия

8.2.2.1. Осложнения дистанционной лучевой терапии

Согласно данным ретроспективных опросов пациентов, ДЛТ нарушает эректильную функцию в меньшей степени, чем РПЭ [808], и это подтверждают результаты недавно проведенного исследования ProtecT (см. ниже). В недавно проведенном метаанализе показано, что вероятность сохранения эректильной функции через год составляет 0,76 после брахитерапии, 0,60 после комбинации брахитерапии и ДЛТ, 0,55 после ДЛТ, 0,34 после нервосберегающей РПЭ и 0,25 после стандартной РПЭ. По данным

исследований с периодом наблюдения более двух лет (исключая брахитерапию), показатели составляют 0,60; 0,52; 0,25 и 0,25 соответственно, с большим различием между ЛТ и хирургическим лечением [809].

В ряде исследований обнаружено статистически значимое повышение риска развития вторичного рака прямой кишки и мочевого пузыря после ДЛТ [810, 811]. Согласно ретроспективной оценке 30 552 и 55 263 пациентов, которым проводили ДЛТ или РПЭ, риск диагностики рака прямой кишки повышался в 1,7 раза по сравнению с группой РПЭ [810]. По данным другого анализа [811], ОР развития рака мочевого пузыря повышается в 2,34 раза по сравнению с контрольной группой здоровых мужчин. Между тем повторный анализ базы данных SEER, которая включала материалы более 100 тыс. пациентов, показал, что риск развития злокачественных опухолей, вызванных ЛТ, составляет около 0,16% (т.е. 160 случаев на 100 тыс. пациентов) [812]. Группа из Мемориального центра Слоуна – Кеттеринга также представила соответствующие данные по поздним осложнениям у 1571 пациента с РПЖ стадии T1–T3, которые получали 3D-КЛТ или ЛТМИ в дозах от 66 до 81 Гр при медиане наблюдения 10 лет [813]. Ранние осложнения со стороны ЖКТ и мочеполовой системы позволяют спрогнозировать развитие поздних осложнений. Общие показатели осложнений ≥ 2 -й степени по классификации NCIC–CTC со стороны ЖКТ составили 5% для ЛТМИ по сравнению с 13% для 3D-КЛТ. Частота поздних осложнений ≥ 2 -й степени со стороны МПС у пациентов, получавших дозу облучения 81 Гр, составила 20% по сравнению с 12% при терапии более низкими дозами. Общая частота осложнений 3-й степени со стороны ЖКТ составила 1%, а со стороны МПС – 3%. Эти данные показывают, что применение ЛТМИ способствует снижению частоты поздних осложнений со стороны ЖКТ, но примечательно, что при эскалации дозы основными могут стать осложнения со стороны МПС [813].

8.2.2.2. Осложнения брахитерапии

У некоторых пациентов после имплантации развиваются серьезные осложнения со стороны мочевой системы, такие как острая задержка мочи (1,5–22%), необходимость выполнения ТУР простаты (до 8,7%) и развитие недержания мочи (0–19%) [814]. Результаты небольшого рандомизированного исследования свидетельствуют, что профилактическое назначение тамсулозина не снижает частоту развития острой задержки мочеиспускания, но может снизить частоту других осложнений со стороны мочевой системы [815]. Эти данные необходимо подтвердить в дальнейших исследованиях с участием большего числа пациентов. Хронические осложнения со стороны мочевой системы могут развиваться у 20% пациентов в зависимости от тяжести симптоматики до брахитерапии. Выполнение ТУР ПЖ по поводу ДППЖ повышает риск развития недержания мочи и частоту других осложнений со стороны мочевой системы. Профилактика осложнений зависит от тщательного отбора пациентов и экспертной оценки показателей шкалы IPSS, с выполнением при необходимости уродинамического исследования.

Данные небольшого рандомизированного исследования свидетельствуют о том, что использование фиксированных зерен по сравнению с отдельными зёрнами обеспечивает лучшее удержание в ткани и меньшую миграцию, поэтому они должны быть стандартным выбором [816].

Таблица 5.39. Ранние осложнения со стороны ЖКТ и мочеполовой системы, согласно шкале Онкологической группы по лучевой терапии (RTOG)/Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC) (исходные степени RTOG/EORTC на латинском изменены) (по Huang et al. [817]*)

Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4	
ЖКТ	Увеличение частоты или изменение качества кишечных отравлений, не требующие медикаментозного лечения Дискомфорт в прямой кишке, не требующий назначения анальгетиков	Диарея, требующая назначения парасимпатомиметиков Слизистые выделения, не требующие использования санитарных прокладок Боль в прямой кишке или животе, требующая назначения анальгетиков	Диарея, требующая парентерального питания Тяжелые слизистые или кровянистые выделения, требующие использования санитарных прокладок Вздутие живота (чаши Клойбера на обзорной рентгенографии, свидетельствующие о вздутии петель кишечника)	Обструкция, свищ или перфорация Желудочно-кишечное кровотечение, требующее переливания крови Боль в животе или тенезмы, требующие декомпрессии кишечника или выведения стомы

* Воспроизведено с разрешения Elsevier, из Budäus L. et al. Eur Urol 2012 Jan;61(2):112-117.

Таблица 5.39. Ранние осложнения со стороны ЖКТ и мочеполовой системы, согласно шкале Онкологической группы по лучевой терапии (RTOG)/Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC) (исходные степени RTOG/EORTC на латинском изменены) (по Huang et al. [817]*)

Степень 1		Степень 2	Степень 3	Степень 4
МПС	Частота мочеиспускания или ноктурии в 2 раза больше по сравнению с исходными показателями Дизурия или ургентность, не требующие лечения	Мочеиспускание не чаще чем 1 раз в час (днем 12–16 раз, ночью 5–8 раз) Дизурия, ургентность, спазмы мочевого пузыря, требующие назначения местных анестетиков	Мочеиспускание чаще чем 1 раз в час (днем > 16 раз, ночью > 8 раз) Дизурия, ургентность, спазмы мочевого пузыря, требующие частого применения наркотических препаратов Макрогематурия Жалобы, требующие установки постоянного катетера или цистостомы	Гематурия, требующая переливания крови Обструкция, не связанная с гемотампонадой Изъязвления Некроз

* Воспроизведено с разрешения Elsevier, из Budäus L. et al. Eur Urol 2012 Jan;61(2):112-117.

Таблица 5.40. Поздние осложнения со стороны ЖКТ и мочеполовой системы, согласно шкале Онкологической группы по лучевой терапии (RTOG)/Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC) (исходные степени RTOG/EORTC на латинском изменены) (по Huang et al. [817]*)

Степень 1		Степень 2	Степень 3	Степень 4
ЖКТ*	Небольшая диарея Легкие спазмы Стул 2–5 раз в день Небольшие выделения или кровотечение из прямой кишки	Умеренная диарея Периодические выраженные спастические боли Стул > 5 раз в день Выделения из прямой кишки умеренной интенсивности Частые кровотечения (три отдельных сеанса лазерного лечения или переливания крови)	Водянистая диарея Обструкция, требующая хирургического лечения Кровотечение, требующее хирургического лечения или двух сеансов лазерного лечения или переливания крови	Некроз Перфорация Свищ Боль в животе или тенезмы, требующие декомпрессии кишечника или выведения стомы
МПС	Мочеиспускание в дневное время не чаще 0,5–1 раза в час Ноктурия 2–3 раза за ночь Легкая дизурия или микрогематурия, не требующая медикаментозного лечения Легкая атрофия эпителия, легкая телеангиоэктазия Вместимость мочевого пузыря > 300 мл	Мочеиспускание в дневное время не чаще 1–2 раз в час Ноктурия 4–6 раз за ночь Умеренная дизурия или периодическая (легкой, умеренной степени) гематурия, требующая медикаментозного лечения† Тотальная телеангиоэктазия Вместимость мочевого пузыря 150–300 мл	Мочеиспускание в дневное время чаще чем 2 раза в час Ноктурия 6 раз за ночь Тяжелая дизурия Частая (тяжелая) гематурия Выраженная тотальная телеангиоэктазия Вместимость мочевого пузыря 100–150 мл Доброкачественные стриктуры уретры, требующие ТУР ПЖ, бужирования, установки цистостомы или постоянного катетера	Некроз Тяжелый геморрагический цистит Вместимость мочевого пузыря < 100 мл

* Различие между 1-й и 2-й степенью боли в ЖКТ, атрофии слизистой или кровотечения основано на необходимости назначения лекарственной терапии: степень 1 – препараты, размягчающие стул, коррекция диеты, редко (< 2 раз в неделю) ненаркотические препараты, редко (< 2 раз в неделю) противодиарейные препараты, редко (1–2 дня в неделю) использование прокладок для недержания; степень 2 – регулярно (> 2 раз в неделю) ненаркотические препараты, регулярно (2 раза в неделю) противодиарейные препараты, свечи со стероидами, одно лазерное лечение.
† За исключением антибиотиков.

* Воспроизведено с разрешения Elsevier, из Budäus L. et al. Eur Urol 2012 Jan;61(2):112-117.

8.2.3. Методы местной терапии, кроме радикальной простатэктомии или лучевой терапии

8.2.3.1. Осложнения криотерапии

В систематическом обзоре Ramsay et al. и метаанализе [511] получены данные о более низкой частоте недержания мочи через год после криоабляции, чем после РПЭ, но выраженность различия снижалась при более длительном наблюдении. При этом отсутствуют статистически значимые различия между криоабляцией и ДЛТ в частоте недержания мочи через год ($< 1\%$), а частота эректильной дисфункции через год после криоабляции сопоставима с показателями для РПЭ (0–40%). По частоте осложнений имеется общая тенденция в пользу криоабляции, кроме острой задержки мочеиспускания. Единственным различием, которое достигло статистической значимости, была частота стриктур уретры, которая ниже после криоабляции, чем после РПЭ. Однако эти данные имеют низкое качество, и, конечно, они получены не в рандомизированных исследованиях.

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 ниже, чем после РПЭ [511]. Самые частые осложнения включают дизурию (22–30%), острую задержку мочеиспускания (2–24%), отторжение некротизированной слизистой (до 22%) и инфекцию мочевыводящих путей (до 17%). Тем не менее после HIFU-терапии немного чаще, чем после ДЛТ, развиваются стриктуры уретры, и различие статистически значимо. Данные литературы имеют низкое качество вследствие высокого риска искажений в исследованиях и различий в определении исходов, изменений и описании.

Частота недержания мочи через год после фокальной криоабляции очень низкая. Общая частота осложнений операции также низкая, и чаще всего встречается острая задержка мочеиспускания (1,2–8,0%).

8.2.4. Гормональная терапия

В настоящее время недостаточно данных по качеству жизни во время ГТ, и в литературе опубликованы результаты единственного крупного проспективного рандомизированного исследования, в котором сравнивали эффективность орхидэктомии и флутамида с орхидэктомией и плацебо у пациентов с РПЖ стадии М1. При комбинированной терапии качество жизни в течение первых шести месяцев было ниже, со статистически значимым различием в частоте диареи и ухудшении эмоционального функционирования по сравнению с группой кастрации [818]. В небольшом рандомизированном контролируемом исследовании КЖСЗ через год наблюдения у пациентов с нелокализованным РПЖ, которые получали различные виды ГТ или которым не проводили лечение. У пациентов, которые получали ГТ, были снижены сексуальная и когнитивная функции, при этом эмоциональные расстройства чаще отмечались у пациентов, не получавших лечение [819]. В проспективном наблюдательном исследовании, которое включало пациентов с неметастатическим РПЖ, в группе ранней ГТ качество жизни было ниже, чем у пациентов в группе отсроченной ГТ [820]. Результаты другого ретроспективного нерандомизированного исследования свидетельствуют о том, у пациентов, получавших аналоги ЛПРГ, 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 достоверного независимого влияния на состояние здоровья [821].

Качество жизни при монотерапии бикалутамидом оценивали с использованием специфических невалидированных анкет. Через 12 месяцев наблюдения показано статистически значимое преимущество перед кастрацией в отношении физических способностей и либидо (не сексуальной функции) [822]. При вторичном 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 [823], а также либидо и эректильная функция [824].

ИГТ обсуждается в других разделах (см. раздел 6.6 «Метастатический рак простаты» – гормональная терапия).

8.2.4.1. Сексуальная функция

Потеря либидо и эректильная дисфункция встречаются часто. Лечение приобретенной эректильной дисфункции, как правило, не отличается от общепринятого [825].

8.2.4.2. Приливы

Приливы, возможно, относятся к наиболее частым побочным эффектам ГТ. 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. Показана эффективность соевых фитоэстрогенов для лечения приливов у пациентов с раком молочной железы, но их применение у мужчин не изучено. Также была показана эффективность препаратов на основе прогестерона, которые приводят к облегчению симптомов у 80% пациентов [826].

Применение антидепрессантов, таких как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (венлафаксин или сертралин), эффективно в лечении приливов у мужчин, хотя и уступает гормональной терапии. В рандомизированном исследовании ($n = 919$) сравнивали эффективность антидепрессанта венлафаксина (75 мг/сут) с гормональной терапией, медроксипрогестероном (20 мг/сут) и ЦПА (100 мг/сут) [827]. После шести месяцев терапии аналогом ЛГРГ было рандомизировано 311 пациентов с выраженными приливами. Венлафаксин уступал по эффективности гормональным препаратам, которые имели сопоставимую эффективность.

Эффект плацебо может развиваться у 30% пациентов [828], поэтому необходимо провести проспективные рандомизированные контролируемые исследования, в которых бы сравнивали клоидин, вералиприд, габапентин [829] и акупунктуру [830].

8.2.4.3. Другие системные побочные эффекты гормональной терапии

ГТ связана и с другими системными побочными эффектами, которые могут привести к значительной инвалидизации или даже смерти.

8.2.4.4. 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% [831]. Перелом бедра связан со статистически значимым увеличением риска смерти [832]. Для точной оценки МПКТ перед началом длительной ГТ рекомендуется проводить двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию. Исходно низкая МПКТ (Т-ВМД (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 $> 10\%$) и саркопения (снижение массы мышечной ткани $< 3\%$) [833], которые повышают риск переломов.

8.2.4.4.1. Изменения образа жизни перед началом длительной ГТ

Пациентам следует рекомендовать изменить образ жизни, включая повышение физической активности, отказ от курения, снижение потребления алкоголя и нормализацию ИМТ. При низком уровне кальция и витамина D (нормальные показатели: кальций – 2,2–2,6 нг/мл, витамин D – 100–160 нг/мл) показан их дополнительный прием. Рекомендуемая суточная доза кальция составляет не менее 1200 мг, витамина D – 1000 МЕ.

8.2.4.4.2. Варианты ГТ

Монотерапию бикалутамидом можно рассматривать как сохраняющую костную ткань [834, 835], но ее назначение ограничено субоптимальной эффективностью (см. раздел 6.6 «Метастатический рак предстательной железы» – гормональная терапия). Влияние интермиттирующей ГТ на костную ткань может быть менее выраженным [565].

8.2.4.4.3. Бисфосфонаты

Бисфосфонаты повышают МПКТ бедра и позвоночника до 7% в течение года. Оптимальный режим применения золедроновой кислоты – каждые три месяца [836] или один раз в год [837] – 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 [838]. При МПКТ $\leq 2,5$ и ниже рекомендуется режим один раз в три месяца, поскольку инъекции один раз в год в таком случае, вероятно, оказывают недостаточное защитное действие [839].

В отличие от рака молочной железы достоверное преимущество в общей выживаемости при РПЖ показано только для перорального препарата первого поколения клодроната с плацебо. Дополнительный анализ показал повышение восьмилетней общей выживаемости на 8% [840]. Аналогичное преимущество в выживаемости не показано ни для одного из более новых бисфосфонатов.

Денозумаб (полное человеческое моноклональное антитело против лиганда рецептора, активирующего ядерный фактор каппа В (RANKL)). У пациентов с РПЖ стадии М0 денозумаб (60 мг п/к каждые шесть месяцев) через два года повышает МПКТ поясничного отдела позвоночника на 5,6% по сравнению со снижением на 1% в группе плацебо [841]. 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 сращения переломов позвоночника. У пациентов с РПЖ стадии М0, которые получали более высокую дозу денозумаба (120 мг каждые четыре недели), наблюдалась задержка в развитии костных метастазов на 4,2 месяца [782]. Повышение дозы не сопровождалось влиянием на общую выживаемость, но приводило к увеличению частоты побочных эффектов. По этой причине данный режим не рекомендуется.

8.2.4.5. Метаболические изменения

Нарушение обмена липидов также часто встречается и может возникать уже в течение первых трех месяцев терапии [833]. ГТ также снижает чувствительность к инсулину и повышает уровень инсулина натощак, что считается маркером инсулинорезистентности. В этом случае также настоятельно рекомендуются физические нагрузки в качестве профилактики. У пациентов с сахарным диабетом метформин выглядит привлекательным препаратом для профилактики метаболических изменений [842], 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 [843]:

- окружность талии > 100 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 лечение [844].

8.2.4.6. Сердечно-сосудистые заболевания

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания являются самой частой причиной смерти пациентов с РПЖ, превышая показатели смертности от самого РПЖ [845]. В ряде исследований показано, что курс ГТ на протяжении шести месяцев и менее коррелирует с повышенным риском развития сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний и инфаркта миокарда [846]. Анализ данных исследования RTOG 92-02 [847] и 94-08 [415] подтвердил повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний независимо от продолжительности ГТ. При этом ГТ не сопровождалась повышением общей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. В метаанализе исследований RTOG 8531, 8610, 9202, EORTC 3089 и EORTC 22863 также не показано повышения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [848]. Однако в ретроспективном анализе базы данных обнаружено увеличение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с застойной сердечной недостаточностью или инфарктом миокарда в анамнезе [849] или метаболическим синдромом [850].

Считается, что антагонисты ЛПРГ реже вызывают сердечно-сосудистые осложнения, чем аналоги ЛПРГ [851]. Однако плохая методология исследований не позволяет получить убедительные доказательства превосходства антагонистов.

Эти данные стали основанием для FDA сделать предупреждение и опубликовать согласительный документ Американской ассоциации сердца, рака и ассоциации урологов [689]. Профилактические неспецифические мероприятия включают снижение массы тела, повышенные физические нагрузки, улучшение питания и отказ от курения.

8.2.4.7. Слабость

Слабость – это частое осложнение ГТ. Физическая нагрузка считается лучшим профилактическим мероприятием [852, 853], которое имеет длительную эффективность [854] и повышает специфическую выживаемость [855].

Причиной слабости может быть анемия, даже если она протекает бессимптомно. 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 [856].

8.2.4.8. Побочные эффекты со стороны нервной системы

Кастрация повышает риск инсульта [857] и, возможно, увеличивает риск депрессии и когнитивного снижения, например болезни Альцгеймера [858].

8.3. Общее качество жизни у мужчин с раком предстательной железы

Жить дольше с РПЖ не обязательно означает жить хорошо [803, 762]. В литературе убедительно показаны неудовлетворенные потребности и необходимость в постоянной поддержке ряда пациентов после диагностики и лечения РПЖ [859]. 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 вызвать снижение мышечной массы, сексуальную дисфункцию, усталость, психологическую травму, неблагоприятные метаболические последствия, повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений и переломов костей [860, 861]. Прямые симптомы при местнораспространенном или метастатическом раке, включая боль, гиперкальциемию, компрессию спинного мозга и патологические переломы, также отрицательно сказываются на состоянии здоровья [862, 863]. После лечения у пациентов с РПЖ снижается качество жизни по сравнению со здоровыми лицами, включая сексуальную функцию, функцию мочеиспускания и кишечника [864, 865]. 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 КЖСЗ. Во время процесса проведения двух систематических обзоров по болезням-специфическим показателям КЖСЗ, у мужчин с РПЖ в качестве основы для рекомендаций группа экспертов нашла следующие валидированные PROMs (см. табл. 5.41).

Таблица 5.41. Исходы, описываемые пациентами (PROMs), для оценки качества жизни у онкологических больных

Опросник	Домен/показатель
Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G) [866]	Психологическое самочувствие, социальное/ семейное самочувствие, эмоциональное самочувствие и функциональные возможности
Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P) [867]	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) [868]	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
European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-PR 25 (EORTC QLQ-PR 25) [869]	Функция мочеиспускания, кишечника и симптомы, связанные с лечением, а также сексуальная активность и сексуальная функция
Expanded prostate cancer index composite (EPIC) [870]	Функция мочеиспускания, кишечника, сексуальная функция и гормональные симптомы

Таблица 5.41. Исходы, описываемые пациентами (PROMs), для оценки качества жизни у онкологических больных

Опросник	Домен/показатель
Expanded prostate cancer index composite short form 26 (EPIC 26) [871]	Функция мочеиспускания, кишечника, сексуальная функция и гормональные симптомы
UCLA Prostate Cancer Index (UCLA PCI) [872]	Функция мочеиспускания, кишечника и сексуальная функция
Prostate Cancer Quality of Life Instrument (PCQoL) [873]	Функция мочеиспускания, кишечника и сексуальная функция, с дополнительной шкалой для оценки тревожности
Prostate Cancer Outcome Study Instrument [874]	Функция мочеиспускания, кишечника и сексуальная функция

8.3.1. Показатели качества жизни у мужчин с локализованным раком предстательной железы в отдаленном периоде (> 12 месяцев)

Пациенты после местного лечения

Недавно опубликованы результаты исследования Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProtecT) (n = 1643) [875]. В нем не выявлено различий в общем качестве жизни, оцениваемом по шкале EORTC QLQ-C30, через пять лет наблюдения у мужчин в возрасте 50–69 лет с РПЖ стадии T1–T2, которых рандомизировали в группу активного наблюдения, РПЭ или ЛТ [875]. Показатели функции мочеиспускания по шкале EPIC (через шесть 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 недержание мочи (80,9, 85,8 и 89,4 соответственно), общей сексуальной функции, сексуальной функции и беспокойности 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 беспокойности сексуальной функцией соответственно). По нашим данным, для 50 показателей шкалы EPIC недоступны минимальные клинически важные различия. Показатели функции кишечника по шкале EPIC через шесть 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), беспокойность (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) [876], в которое вошла когорта из 1655 мужчин (1164 в группе РПЭ и 491 в группе ЛТ). После пяти лет наблюдения у пациентов частота недержания мочи и эректильной дисфункции была выше в группе РПЭ, а нарушения функции кишечника – в группе ЛТ. Однако, несмотря на показатели через пять лет, при наблюдении в течение 15 лет не выявляется различий в скорректированных показателях недержания мочи, нарушениях функции кишечника или эректильной дисфункции. 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 пять лет отсутствовало различие в показателях шкалы EORTCQLQ-C30/PR-25 по сравнению с исходным уровнем [877]. Следует отметить, что в этом исследовании описаны только групповые тесты.

Рекомендации	УД	СР
Необходимо информировать пациентов, которым предлагают активное наблюдение, что общее качество жизни через пять лет будет сопоставимым с показателями после РПЭ или ЛТ	1b	A
Следует обсуждать с больными отрицательное влияние РПЭ на функцию мочеиспускания и сексуальную функцию, а также негативное влияние ЛТ на функцию кишечника	1b	A
Необходимо информировать пациентов, которым проводится брахитерапия, об усилении выраженности симптомов накопления через год, с восстановлением показателей через пять лет	1b	C

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 бли-

жайшие сроки на сексуальную функцию (четыре 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) [878].

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» [405]. Однако в многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании (n = 423), включавшем мужчин < 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 девять месяцев наблюдения [406]. 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. Этот вопрос подробно обсуждается в рекомендациях ЕАУ по мужской сексуальной дисфункции [879].

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 [880].

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 [852]. Такие вмешательства также приводят к клинически значимым улучшениям показателя шкалы FACT-P (среднее различие 8,9: 95% ДИ 3,7–14,2) у больных, длительно получающих ГТ [881, 882]. Эти данные подтверждены в недавно проведенном систематическом обзоре, в котором описано улучшение канцероспецифического качества жизни через 12 недель в метаанализе исследований высокого качества (стандартное отклонение 0,33: 95% ДИ 0,08–0,58) [883].

Рекомендации	УД	СР
Пациентам, получающим ГТ, рекомендуются комбинированные аэробные и анаэробные упражнения под наблюдением опытного специалиста в течение 12 недель	1a	A
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	1b	A

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.

Рекомендации по почечно- клеточному раку

В. 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: S. Dabestani,
S. Fernández-Pello Montes, F. Hofmann, R. Tahbaz

Перевод: К.А. Ширанов

Научное редактирование: В.Б. Матвеев

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
5.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике почечно-клеточного рака	5
7.2.5.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по адъювантной терапии	6
7.3.2.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по местному лечению метастазов при мПКР	6
7.4.1.1. Резюме по данным литературы и рекомендации системной терапии при местнораспространенном/метастатическом почечно-клеточном раке	6
2. МЕТОДЫ	7
2.1. Поиск данных	7
7.4.6.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по системной терапии мПКР	7
2.2. Рецензирование	8
2.3. Будущие цели	8
3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ	9
3.1. Эпидемиология	9
3.1.1. Резюме по данным литературы и рекомендации	9
3.2. Гистологическая диагностика	10
3.2.1. Светлоклеточный вариант ПКР	10
3.2.2. Папиллярный вариант ПКР	10
3.2.3. Хромофобный вариант ПКР	10
3.3. Редкие опухоли почек	10
3.3.1. Карцинома, ассоциированная с терминальной стадией заболевания почек; ПКР, связанный с приобретенными кистами	10
3.3.2. Папиллярная аденома	13
3.3.3. Врожденные опухоли почек	13
3.3.4. Ангиомиолипома	13
3.3.4.1. Лечение	14
3.3.4.2. Заключение	14
3.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению редких опухолей почки	14
4. СТАДИРОВАНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ	14
4.1. Стадирование	14
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 КТ или МРТ	17
5.2.3. Другие виды исследований	17
5.2.4. Рентгенологическое обследование для выявления метастатического ПКР	17
5.2.5. Классификация кист почки по Bosniak	17
5.3. Биопсия опухоли почки	18

5.4. 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
7.1.2.2.1. Адреналэктомия	25
7.1.2.2.2. Лимфаденэктомия	25
7.1.2.2.3. Эмболизация	25
7.1.2.2.4. Резюме по данным литературы и рекомендации	26
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	27
7.1.3.4. Резюме по данным литературы и рекомендации	28
7.1.4. Нехирургические подходы в качестве альтернативы хирургическому лечению	28
7.1.4.1. Сравнение хирургического и нехирургического лечения	28
7.1.4.2. Наблюдение	28
7.1.4.3. Методы абляции	29
7.1.4.3.1. Криоабляция	29
7.1.4.3.2. Сравнение криоабляции и резекции почки	29
7.1.4.3.3. Радиочастотная абляция	30
7.1.4.3.4. Сравнение радиочастотной абляции и резекции почки	30
7.1.4.3.5. Сравнение крио- и радиочастотной абляции	30
7.1.4.3.6. Другие методы абляции	30
7.1.4.3.7. Резюме по данным литературы и рекомендации	31
7.2. Лечение местнораспространенного почечно-клеточного рака	31
7.2.1. Введение	31
7.2.2. Лечение пациентов с клинически положительными лимфоузлами (cN+)	31
7.2.3. Лечение местнораспространенного нерезектабельного ПКР	31
7.2.4. Лечение ПКР при венозном тромбозе	31
7.2.4.1. Доказательная база проведения хирургического лечения пациентам с опухолевым тромбом	31
7.2.4.2. Доказательная база различных хирургических стратегий	31
7.2.4.3. Резюме по данным литературы и рекомендации	32
7.2.5. Адъювантная терапия	32
7.2.5.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по адъювантной терапии	33
7.3. Местнораспространенный/метастатический почечно-клеточный рак	33
7.3.1. Местное лечение местнораспространенного/метастатического ПКР	33
7.3.1.1. Циторедуктивная нефрэктомия	33
7.3.1.1.1. Эмболизация первичной опухоли	33
7.3.1.1.2. Резюме по данным литературы и рекомендации по местному лечению местнораспространенного/метастатического ПКР	33
7.3.2. Местное лечение метастазов при мПКР	34
7.3.2.1. Сравнение полного и неполного удаления метастазов	34
7.3.2.2. Местное лечение метастазов ПКР в кости	34
7.3.2.3. Местное лечение метастазов ПКР в головной мозг	34

7.3.2.4. Эмболизация метастазов	35
7.3.2.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по местному лечению метастазов при мПКР	35
7.4. Системная терапия при метастатическом ПКР	35
7.4.1. Химиотерапия	35
7.4.1.1. Резюме по данным литературы и рекомендации системной терапии при местнораспространенном/метастатическом ПКР	35
7.4.2. Иммунотерапия	36
7.4.2.1. Интерферон альфа в режиме монотерапии и в комбинации с бевацизумабом	36
7.4.2.2. Интерлейкин 2	36
7.4.2.3. Вакцины и целевая иммунотерапия	36
7.4.2.4. Блокада иммунных контрольных точек	37
7.4.2.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по иммунотерапии при мПКР	37
7.4.3. Таргетная терапия	38
7.4.3.1. Ингибиторы тирозинкиназы	38
7.4.3.1.1. Сорафениб	38
7.4.3.1.2. Сунитиниб	38
7.4.3.1.3. Пазопаниб	39
7.4.3.1.4. Акситиниб	39
7.4.3.1.5. Кабозантиниб	39
7.4.3.1.6. Ленватиниб	40
7.4.4. Моноклональные антитела против циркулирующего VEGF	40
7.4.4.1. Монотерапия бевацизумабом и бевацизумабом + интерфероном альфа	40
7.4.5. Ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих	40
7.4.5.1. Темсиролимус	40
7.4.5.2. Эверолимус	40
7.4.6. Терапевтические стратегии и рекомендации	41
7.4.6.1. Лечение пациентов со светлоклеточным мПКР, ранее не получавших лечения	41
7.4.6.1.1. Выбор последовательности таргетной терапии	41
7.4.6.1.1.1. После прогрессирования на фоне одной или нескольких линий анти-VEGF терапии	41
7.4.6.1.1.2. Лечение при прогрессировании заболевания на фоне приема ингибиторов mTOR	42
7.4.6.1.1.3. Лечение при прогрессировании заболевания на фоне приема цитокинов	42
7.4.6.1.1.4. Лечение после таргетной терапии второй линии	42
7.4.6.1.1.4.1. Лечение после двух линий анти-VEGF терапии	42
7.4.6.1.1.4.2. Лечение после ингибиторов VEGF и mTOR	42
7.4.6.1.1.4.3. Комбинации таргетных препаратов	42
7.4.6.2. Несветлоклеточный ПКР	42
7.4.6.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по системной терапии мПКР	44
7.5. Рецидив ПКР	45
7.5.1. Введение	45
7.5.2. Резюме по данным литературы и рекомендации по местнораспространенному/метастатическому ПКР	46
8. НАБЛЮДЕНИЕ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА	46
8.1. Введение	46
8.2. Каким образом, кого и когда обследовать?	47
8.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по наблюдению после радикальной нефрэктомии, резекции почки или аблации ПКР	48
8.4. Исследовательские приоритеты	48
9. ЛИТЕРАТУРА	48
10. КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ	48

1. ВВЕДЕНИЕ

1.1. Цели и задачи

Рабочая группа Европейской ассоциации урологов 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 оказания урологической помощи. 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/>.

Рабочая группа хотела бы выразить особую благодарность за методологическую и научную поддержку, оказанную профессором О. Нес (морфолог, Пльзень, Чехия) в написании двух разделов настоящих рекомендаций: «Гистологическая диагностика» и «Редкие опухоли почки».

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 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/>.

1.4. История публикаций и резюме по изменениям

1.4.1. История публикаций

ЕАУ опубликовала первые рекомендации по ПКР в 2000 г. Настоящее печатное издание представляет собой ограниченное обновление рекомендаций 2016 г.

1.4.2. Резюме по изменениям

В рекомендациях по ПКР 2017 г. обновлены все главы из публикации 2016 г. Во всем документе добавлены ссылки на литературу.

Новые данные и рекомендации включены в следующие разделы:

7.2.5.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по адъювантной терапии

5.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике почечно-клеточного рака

Метод	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 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 доплера и ПЭТ/КТ имеют низкую чувствительность и специфичность в выявлении и определении характеристик ПКР	2

Метод	СР	
Для стадирования и выявления ПКР рекомендуется выполнять многофазную КТ	Сильная	↑↑
С целью исключения метастазов ПКР рекомендуется КТ органов брюшной полости и грудной клетки	Сильная	↑↑
Для описания небольших образований почки, опухолевых тромбов и дифференцировки непонятных образований почки рекомендуется использовать неионизирующие методы, преимущественно УЗИ с контрастным усилением	Слабая	↑
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	Слабая	↓

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
В одном из двух опубликованных исследований адъювантная терапия сунитинибом повышала канцероспецифическую выживаемость после нефрэктомии в отдельных случаях высокого риска, но не влияла на общую выживаемость	1b

Рекомендации	СР	
Не рекомендуется проводить адъювантную терапию сорафенибом	Сильная	↓↓
После хирургического лечения сПКР высокого риска рецидива не рекомендуется проводить адъювантную терапию	Слабая	↓

7.3.2.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по местному лечению метастазов при мПКР

Рекомендации	СР	
Местное лечение метастазов показано пациентам с хорошим прогнозом и операбельными метастазами или при необходимости контроля над симптомами	Слабая	↑

7.4.1.1. Резюме по данным литературы и рекомендации 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-альфа	1b
Химиотерапия неэффективна при метастатическом ПКР, за исключением комбинации гемцитабина и доксорубина при саркоматоидном и быстро прогрессирующем ПКР	3

Рекомендации	СР	
Пациентам с метастатическим светлоклеточным ПКР не рекомендуется проводить химиотерапию в качестве первой линии лечения	Сильная	↓↓
При саркоматоидном и быстро прогрессирующем ПКР можно назначать комбинацию гемцитабина и доксорубина	Слабая	↑

7.4.6.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по системной терапии мПКР

Резюме по данным литературы	УД
У пациентов со светлоклеточным мПКР пазопаниб не уступает по эффективности сунитинибу	1b
Кабозантиниб превосходит эверолимус по ВБП у пациентов, ранее получавших одну и более линий анти-VEGF терапии	1b
Эверолимус продлевает ВБП у пациентов, которые не смогли перенести анти-VEGF терапию или у которых она была неэффективной	1b
Ни одна из комбинаций не превосходит по эффективности монотерапию, за исключением комбинации ленватиниба и эверолимуса	1a

Рекомендации	СР	
При распространенном/метастатическом сПКР в качестве препаратов первой линии рекомендуются сунитиниб и пазопаниб	Сильная	↑↑
У пациентов с метастатическим/распространенным ПКР группы благоприятного и промежуточного прогноза в качестве первой линии терапии рекомендуются бевацизумаб и ИФН-альфа	Слабая	↑
У пациентов группы плохого прогноза в качестве препарата первой линии рекомендован темсиролимус	Слабая	↑
При метастатическом сПКР после одной или двух линий анти-VEGF терапии рекомендуется кабозантиниб	Сильная	↑↑
При несветлоклеточном ПКР в качестве препарата первой линии терапии рекомендуется сунитиниб	Слабая	↑

2. МЕТОДЫ

2.1. Поиск данных

В клинических рекомендациях 2017 г. посредством структурированного литературного поиска найдены, сопоставлены и оценены новые и клинически значимые данные по большинству глав, как показано в табл. 6.1.

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 30 июля 2015 г. до 30 июля 2016 г. Поиск проводился в базе данных Medline, EMBASE и библиотеке Кокрана. Всего было найдено 1602 публикации, которые оценивали по клинической значимости. Поисковая стратегия опубликована по адресу: <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/?type=appendices-publications>.

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 Кокрана; <http://www.cochranelibrary.com/about/about-cochrane-systematic-reviews.html>.

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

Отдел ЕАУ по рекомендациям в настоящее время внедряет модифицированную методологию GRADE во все 20 разделов рекомендаций [3, 4]. Процесс будет проходить постепенно, но в рекомендации по ПКР 2017 г. уже внесены соответствующие изменения.

Таблицы «Резюме по данным литературы» для каждого подраздела включают ряд основных элементов:

1. Общее качество данных в поддержку рекомендаций.
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» и имеет направленность: «делайте так» (стрелка направлена вверх) или «не делайте так» (стрелка направлена вниз) [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.

Таблица 6.1. Описание обновлений и резюме по методологии рецензирования

Раздел	Краткое описание методологии рецензирования
• Введение	Не применимо
• Методы	Не применимо
• Эпидемиология, этиология и патогенез	Глава обновлена путем стандартного описательного обзора, на основании структурированного анализа литературы
• Стадирование и классификация	Глава обновлена путем стандартного описательного обзора, на основании структурированного анализа литературы
• Диагностика	Раздел 5.2 (диагностика) обновлена посредством систематического обзора [6]. Остальной текст главы обновлен на основании структурированного анализа литературы
• Прогноз	Глава обновлена путем стандартного описательного обзора, на основании структурированного анализа литературы
• Лечение (лечение ПКР)	Разделы 7.1.2 и 7.2.4 («Хирургическое лечение локализованного и местнораспространенного почечно-клеточного рака») обновлены посредством систематического обзора. Остальной текст главы обновлен на основании структурированного анализа литературы. Раздел «Системная терапия при метастатическом ПКР» был обновлен посредством систематического обзора
• Наблюдение после радикальной нефрэктомии, или резекции почки, или методов абляции	Глава обновлена путем стандартного описательного обзора на основании структурированного анализа литературы

В обновлении 2017 г. включены результаты нескольких систематических обзоров:

- методы визуализации при подозрении на почечно-клеточный рак: систематический обзор [6];
- каково оптимальное хирургическое лечение опухолей клинической стадии > T2, N0M0? Каков оптимальный метод выполнения операции? [7];
- систематический обзор и метаанализ для сравнения эффективности и нежелательных явлений различных видов системного лечения несветлоклеточного почечно-клеточного рака [8].

2.2. Рецензирование

Перед публикацией выполнена рецензия главы 7 «Лечение». Также прорецензированы изменения, внесенные по результатам систематических обзоров. Другие разделы рекомендаций по ПКР прошли рецензирование перед публикацией в 2015 г.

2.3. Будущие цели

В последующих обновлениях рабочая группа по ПКР сделает акцент на исходах, описываемых пациентами.

Другой областью интереса является использование клинических показателей качества. Для данной группы больных выбрано несколько ключевых показателей:

- КТ органов грудной клетки для оценки метастазов в легкие;
- пропорция пациентов с опухолями стадии T1aN0M0, которым проводится резекция почки в качестве первичного лечения;

- пропорция пациентов, которым выполняется лечение в течение шести 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 2018 г. будут включены результаты продолжающихся и новых систематических обзоров.

В настоящее время проводятся следующие систематические обзоры:

- какие оптимальные варианты лечения опухолей стадии T1–T2 (обновление);
- какие оптимальные варианты лечения опухолей стадии T1a;
- какие оптимальные варианты лечения опухолей стадии T1b–T2a (обновление);
- какие оптимальные варианты лечения опухолей стадии T2b;
- систематический обзор и метаанализ системной терапии опухолей почки (обзор базы данных Кокрана).

3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

3.1. Эпидемиология

Почечно-клеточный рак составляет 2–3% всех эпителиальных опухолей [9] 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. В странах Западной Европы показатели остаются стабильными в течение последних 10 лет [10]. В 2012 г. в Европейском Союзе зарегистрировано 84 400 новых случаев ПКР и 34 700 смертей, связанных с ПКР [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 [12]. 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 такие составляющие образа жизни, как курение, ожирение [14], артериальная гипертензия. Наличие рака почки в анамнезе у родственников первой степени также повышает риск ПКР [18]. 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) [16], овощи семейства крестоцветных [17], мочекаменную болезнь [18] и вирусный гепатит [19–23]. Следует отметить, что в литературе опубликованы противоречивые данные [24, 25]. Умеренное потребление алкоголя имеет защитный эффект, причины которого неизвестны [26–28]. Наиболее эффективными мерами профилактики являются отказ от курения и профилактика ожирения.

Вследствие широкого распространения инструментальных методов диагностики, включая ультразвуковое исследование и компьютерную томографию, увеличилось количество случайно выявляемых опухолей. Данные образования чаще имеют меньшие размеры и более низкую стадию [29–31].

3.1.1. Резюме по данным литературы и рекомендации

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 отказ от курения и снижение веса	B

3.2. Гистологическая диагностика

Рак почки включает широкий спектр гистологических вариантов, описанных в классификации ВОЗ 2016 г. [32, 33]. Три основных типа ПКР включают светлоклеточный (сПКР), папиллярный (пПКР I и II типов) и хромофобный рак (хПКР). Классификация ПКР подтверждена цитогенетическим и генетическим анализом [32, 33] (УД 2b). В разделе 3.3 обсуждается карцинома собирательных протоков и другие редкие варианты опухолей почки.

Гистологический диагноз включает, кроме типа ПКР, оценку степени ядерной атипии по Фурману, саркоматоидных характеристик, сосудистой инвазии, некроза и инвазии собирательной системы и периренального жира, стадию pT и даже pN. Четырехуровневая система WHO/ISUP заменила систему Фурмана [32, 33].

3.2.1. Светлоклеточный вариант ПКР

Как правило, сПКР имеет хорошо очерченные границы, капсула обычно отсутствует. На срезе опухоль золотисто-желтого цвета, 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, VAP1 и PBRM1; все изменения выявляются в области гена VHL в регионе, который часто подвергается делеции при сПКР [34]. Прогноз для пациентов с сПКР хуже, чем для пациентов с пПКР и хПКР [33, 34], даже после стратификации по степени и стадии [37]. 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.) [38]. Подробности описаны в разделе 6.3 «Гистологические факторы».

3.2.2. Папиллярный вариант ПКР

Папиллярный ПКР занимает второе место среди морфотипов ПКР. пПКР разделяют на два типа [33], 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 [39]. 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 [40]. пПКР первого типа встречается чаще и, как правило, имеет более благоприятный прогноз, чем пПКР второго типа [33, 41]. 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 [42].

3.2.3. Хромофобный вариант ПКР

Хромофобный ПКР 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 [32, 33]. Типичные генетические изменения включают отсутствие хромосом Y, 1, 2, 6, 10, 13, 17 и 21 [32, 33]. Прогноз при этой опухоли относительно хороший, с высокими показателями пятилетней безрецидивной выживаемости и канцероспецифической выживаемости и десятилетней канцероспецифической выживаемости [43]. В новой системе градирования ВОЗ/ISUP (Международное общество урологической патологии) объединены гибридная онкоцитомы (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. 6.2, а ниже представлен ряд клинически важных и крайне редко встречающихся образований.

3.3.1. Карцинома, ассоциированная с терминальной стадией заболевания почек; ПКР, связанный с приобретенными кистами

Дегенеративные кистозные изменения (приобретенные кисты почек) и более высокая частота ПКР являются типичными чертами терминальной стадии заболеваний почек (ТСЗП). Частота выявляе-

Таблица 6.2. Краткое описание редких опухолей почек и рекомендации по лечению (степень рекомендаций С) [32, 33]

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/сунитиниб, вариант – гемцитабин + доксорубицин [60]
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 [36]	Высокий, очень агрессивный рак. Медиана выживаемости 30 месяцев [70]	Хирургическое лечение/низкая эффективность таргетной терапии [71]
Медуллярная карцинома почки	Очень редкая опухоль. Встречается преимущественно у молодых мужчин афроамериканской расы, носителей гена серповидно-клеточной анемии	Высокий, очень агрессивный рак, медиана выживаемости пять месяцев [70]	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 [72]	Высокий	Хирургическое лечение/анти-VEGF терапия
Транслокационный ПКР t(6:11)		Низкий/ промежуточный	Хирургическое лечение, органосохраняющие операции/анти-VEGF терапия
Муцинозная тубулярная и веретенноклеточная 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

Таблица 6.2. Краткое описание редких опухолей почек и рекомендации по лечению (степень рекомендаций С) [32, 33]

Наследственный лейомиоматоз и почечно-клеточный рак	Редкая опухоль, новая категория в классификации ВОЗ 2016 г., связан с наследственной мутацией в гене фураматгидратазы [33]	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, аденофибром и метанефральные стромальные опухоли	Доброкачественный характер	Хирургическое лечение, органосохраняющие операции
Кистозная нефрома/ смешанная эпителиально-стромальная опухоль	Также используются термины «эпителиальная» и «стромальная опухоль почки» (REST). При диагностике – киста III или IV класса по Bosniak	Низкий/ доброкачественный характер	Хирургическое лечение, органосохраняющие операции
Онкоцитомы	3–7% всех опухолей почки. Характеристики при визуализации не позволяют дифференцировать онкоцитому и ПКР. Стандартом остается гистологический диагноз [73, 74]	Доброкачественный характер	Наблюдение (при наличии гистологического подтверждения)/ [75–77]/ органосохраняющие операции
Врожденные опухоли почек	Подробности см. выше	Высокий	Хирургическое лечение, органосохраняющие операции
Ангиомиолипома	Подробности см. выше	Доброкачественный характер	Лечение показано только очень тщательно отобранному пациентам
Неклассифицированный ПКР	ПКР, который нельзя отнести к другим категориям [48]	Различный	Хирургическое лечение, органосохраняющие операции

ния 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 ТЗСП и приобретенными кистами, отличаются мультицентричностью и двусторонним характером, обнаруживаются у более молодых пациентов (обычно мужского пола) и ведут себя менее агрессивно [44, 45]. Относительно неопасный исход опухолей при ТЗСП связан со способом постановки диагноза, и в настоящее время еще не установлены специфические молекулярные пути [45]. 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 [44–46]. Специфический подтип ПКР, возникающий только на терминальной стадии заболевания почек, в частности при приобретенных кистах, описывается как ПКР, связанный с приобретенными кистами почки [47]. Он имеет неагрессивное течение вследствие раннего выявления у пациентов с ТСЗП при периодическом наблюдении [33].

3.3.2. Папиллярная аденома

Эти опухоли имеют папиллярное или тубулярное строение с низкой степенью дифференцировки, диаметр 15 мм и менее [48], согласно классификации ВОЗ 2016 г. [33].

3.3.3. Врожденные 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 [49]. Врожденные опухоли почек могут встречаться при следующих состояниях и заболеваниях: синдроме Гиппеля – Линдау, наследственном пПКР, синдроме Берта – Хогга – Дюбе (см. «Гибридная онкоцитомы – 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 РТЕН-гамартомы, конституциональной транслокации 3-й хромосомы и семейном несиндромном сПКР. В этот список можно включить медуллярную карциному почек, поскольку она связана с наследственными гемоглобинопатиями [47, 48, 50, 51].

Пациентам с ПКР, связанным с наследственными синдромами, может потребоваться повторное хирургическое лечение [52, 53]. В таких случаях рекомендуются своевременные органосохраняющие операции, за исключением ПКР с врожденным лейомиоматозом и синдрома СДГ, при которых наблюдение проводится до того момента, пока самая крупная опухоль не достигнет размера 3 см, чтобы уменьшить количество операций [54]. 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 [55].

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 [56].

3.3.4. Ангиомиолиптома

Ангиомиолиптома (АМЛ) – доброкачественная мезенхимальная опухоль, которая может возникать спорадически, причем у женщин она встречается в четыре раза чаще [57]. Также они наблюдаются при туберозном склерозе (ТС). АМЛ составляют около 1% опухолей, удаляемых хирургическим путем. Диагностика часто возможна на УЗИ, КТ или МРТ благодаря наличию жировой ткани. 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, но это не метастатический рак, а заболевание с мультицентричным происхождением. АМЛ в силу ангиотропного роста может прорасти почечную вену и даже нижнюю полую вену. АМЛ с вовлечением лимфоузлов и опухолевым тромбом имеет доброкачественный характер. Потенциально злокачественным вариантом является только эпителиоидная АМЛ [48, 58]. АМЛ имеет медленный и постоянный рост и обычно связана с минимальными осложнениями [59]. Основным осложнением АМЛ является забрюшинное кровотечение или кровотечение в собирательную систему почек, которое может представлять угрозу для жизни [60]. Тенденция к кровоточивости связана с ангиогенным компонентом опухоли, который включает неравномерно растущие и аневризматические кровеносные сосуды [60]. Основными факторами риска развития кровотечения являются размер опухоли, степень выраженности ангиогенного компонента и наличие ТС [60, 61]. Показания к вмешательству включают боль, кровотечение или подозрение на злокачественный характер опухоли.

3.3.4.1. Лечение

В большинстве случаев при АМЛ можно проводить динамическое наблюдение [57, 59, 62] (УД 3). Факторы риска отсроченного вмешательства включают размер 4 см и более и наличие симптомов при диагностике [72]. В случае отказа от динамического наблюдения в качестве метода первой линии можно проводить селективную артериальную эмболизацию [62] (УД 3). Селективная эмболизация является эффективной для деваскуляризации АМЛ, но только для уменьшения объема [63].

И хотя эмболизация позволяет остановить кровотечение в острой ситуации, в долгосрочной перспективе ее роль ограничена [64, 65]. При выборе хирургического лечения в большинстве случаев можно проводить органосохраняющие вмешательства, хотя ряду пациентов необходима нефрэктомия [61] (УД 3). Кроме того, для лечения АЛМ можно использовать радиочастотную абляцию [59, 60, 66]. Для снижения объема АМЛ эффективен ингибитор mTOR эверолимус [59]. В исследовании II фазы и его продолжении с открытым приемом по применению эверолимуса у пациентов с АМЛ, которым не требуется хирургическое лечение, частота ответа через 96 недель составила 81,6 (64,5%) (снижение объема опухоли > 50% или 30%), что свидетельствует о благоприятном профиле безопасности при длительном приеме [67]. В ряде случаев можно сочетать терапию сиролimusом и отсроченное хирургическое лечение [68].

3.3.4.2. Заключение

Описано множество вариантов опухолей почек, из которых около 15% имеют доброкачественный характер. При любых новообразованиях в почке необходимо оценивать их злокачественный потенциал.

3.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению редких опухолей почки

Рекомендации	СР	
Кисты III типа и выше по классификации Bosniak следует расценивать как ПКР и проводить соответствующее лечение	Сильная	↑↑
Селективная артериальная эмболизация или органосохраняющее лечение при ангиомиолипоме показаны в следующих случаях: <ul style="list-style-type: none">• крупные опухоли (рекомендуемый порог для вмешательства отсутствует, предлагаемый ранее размер > 4 см оспаривается);• женщины детородного возраста;• пациенты, у которых ограничен последующий контроль или доступ экстренной помощи	Слабая	↑
• При невозможности лечения ангиомиолипомы рекомендуется активное наблюдение	Слабая	↑
• Если при размере ангиомиолипомы > 3 см не требуется хирургическое лечение, в качестве альтернативы можно назначать эверолимус	Слабая	↑
• При подтвержденной на биопсии онкоцитоме показано динамическое наблюдение	Слабая	↑
• При поздних стадиях редких опухолей почки в каждом случае необходимо проводить индивидуализированное лечение	Сильная	↓↓

4. СТАДИРОВАНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ

4.1. Стадирование

Для клинической и научной работы рекомендуется классификация TNM [78], но она требует постоянного улучшения [79]. Последняя версия классификации опубликована в 2017 г. В 2012 г. опубликовано дополнение (табл. 6.3), и его прогностическая ценность подтверждена в одно- и многоцентровых исследованиях [80, 81]. В систему TNM включены размер опухоли, прорастание в вену, инвазия капсулы, поражение надпочечника и лимфоузлов, а также наличие отдаленных метастазов (см. табл. 6.3). Тем не менее остается некоторая неопределенность:

- подразделение опухолей T1 с использованием порогового размера 4 см может быть неоптимальным для органосохраняющего лечения локализованного рака;
 - значение стратификации опухолей T2 по размерам поставлено под сомнение [82];
 - начиная с версии классификации TNM от 2002 г. опухоли с инвазией в жировую ткань почечного синуса относились 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 (УД 3) [83–85];
 - некоторые подгруппы классификации могут перекрываться (pT2b, pT3a, pT3c и pT4) [81].
- Для определения категории M у больных ПКР необходимо выполнять тщательное дооперационное инструментальное обследование (КТ органов грудной клетки и органов брюшной полости) [86, 87] (УД 4).

Таблица 6.3. Классификация TNM рака почки 2017 г. и дополнение 2012 г. [88]

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 нижнюю полую вену до уровня ниже диафрагмы
	T3c опухоль макроскопически распространяется на нижнюю полую вену выше уровня диафрагмы или прорастает стенку нижней полой вены
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 и C-индекс [89–91]. Эти системы включают оценку размера опухоли, экзофитных/эндофитных свойств, близость к собирательной 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 абляции опухоли. Эти инструменты дают информацию для планирования лечения, консультирования пациента и сравнения результатов резекции почки и абляции опухоли. Однако при выборе оптимального лечения для каждого отдельного пациента анатомические шкалы нужно всегда рассматривать в сочетании с характеристиками пациентов и с точки зрения опыта хирурга.

5. ДИАГНОСТИКА

5.1. Симптомы

Многие образования почки остаются бессимптомными вплоть до поздних стадий заболевания. В настоящее время более 50% всех случаев ПКР выявляются случайно при неинвазивной инструментальной диагностике, выполняемой по поводу различных неспецифических симптомов или других заболеваний органов брюшной полости [81, 92] (УД 3). Классическая триада (боль в боку, макрогематурия и пальпируемое образование в брюшной полости) в настоящее время встречается редко (6–10%) и связана с агрессивной гистологией и поздней стадией заболевания [93, 94] (УД 3).

Примерно у 30% пациентов с клиническими симптомами выявляются паранеопластические синдромы (УД 4). У части больных определяются симптомы, вызванные метастазами, включая боль в костях или постоянный кашель [95] (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 лимфатические узлы;
- исчезающее 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) [96], коагулограмму и общий анализ мочи (УД 4). В случае центрально расположенного образования, которое прилежит или прорастает собирательную систему почки, проводится цитологическое исследование мочи и, возможно, эндоскопическое исследование, чтобы исключить уротелиальный рак (УД 4).

Для оценки раздельной функции почек в следующих ситуациях показана реносцинтиграфия [97, 98] (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 (опухоль единственной почки, множественные или двусторонние опухоли).

Сцинтиграфия почек 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 (УД 3) [92]. 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 [99] (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 [100–102] (УД 3).

5.2.2. Визуализация с помощью КТ или МРТ

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 [103] (УД 3). КТ или МРТ в большинстве случаев позволяет поставить точный диагноз ПКР, но не дает возможности дифференцировать онкоцитому и АМЛ, не содержащую жира, от злокачественной опухоли [73, 104–106] (УД 3). КТ органов брюшной полости позволяет получить информацию [107]:

- о строении и функции контралатеральной почки [108] (УД 3);
- распространении первичной опухоли;
- вовлечении венозной системы;
- увеличении местно-регионарных лимфатических узлов;
- 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 [109, 110].

При неопределенных результатах КТ УЗИ с контрастным усилением является хорошей альтернативой для описания характеристик опухолей почки [6] (УД 1b).

МРТ позволяет получить дополнительную информацию относительно поражения венозной системы, если на КТ не получено убедительных данных о распространении опухолевого тромба в нижнюю полую вену [111–114] (УД 3).

МРТ показана пациентам с аллергией на контрастное вещество и беременным без нарушения функции почек [112, 115] (УД 3). В настоящее время проводится изучение современных режимов МРТ, включая диффузно-взвешенный и перфузионно-взвешенный, для оценки опухолей почки [116].

Кроме того, МРТ можно предлагать пациентам с наследственным ПКР, которые беспокоятся по поводу лучевой нагрузки во время КТ.

5.2.3. Другие виды исследований

Артериография почечной графии и кавография 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 [97, 98] (УД 2a).

Выполнение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) не рекомендуется [6, 117] (УД 1b).

5.2.4. Рентгенологическое обследование для выявления метастатического ПКР

КТ органов грудной клетки является точным методом выявления метастазов в легких [86, 87, 118–120] (УД 3). На сегодняшний день считается, что большинство метастазов в кости имеет клинические проявления на момент постановки диагноза, поэтому рутинное выполнение остеосцинтиграфии, как правило, не показано [118, 121, 122] (УД 3). Тем не менее при наличии специфических лабораторных или клинических признаков и симптомов рекомендуется выполнить остеосцинтиграфию, КТ головного мозга или МРТ мозга [121, 123, 124] (УД 3).

5.2.5. Классификация кист почки по Bosniak

По классификации Bosniak кисты почки разделяются на пять категорий на основании их характеристик на КТ с целью прогнозирования риска малигнизации [125, 126] (УД 3). В системе Bosniak также приводится рекомендуемое лечение для каждой из категорий (табл. 6.4).

Таблица 6.4. Классификация кист почки по Bosniak [125]

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
IIIF	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 мягкотканый 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. 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 мягкотканым 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 [127–132] (УД 3).

Биопсия почки не показана пациентам с сопутствующими заболеваниями и ослабленным больным, которым можно проводить только консервативное лечение (выжидательную тактику), вне зависимости от результатов биопсии. Благодаря высокой диагностической точности визуализации органов брюшной полости биопсия почки не показана пациентам с образованиями, накапливающими контраст, которым планируется хирургическое лечение (УД 4).

Чрескожный забор ткани можно проводить под местной анестезией путем толстоигольной биопсии и/или методом тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ). Биопсию можно выполнять под контролем либо УЗИ, либо КТ с сопоставимыми диагностическими результатами [130, 133] (УД 2b). Для толстоигольной биопсии идеально подходят иглы 18 G, поскольку они связаны с низким уровнем осложнений и позволяют в большинстве случаев получить достаточное количество ткани для диагностики [127–131, 134] (УД 2b). Во всех случаях следует использовать коаксиальную технику биопсии, при которой забор ткани выполняется через коаксиальную направляющую или канюлю с возможностью взятия нескольких биоптатов без риска диссеминации опухоли [127–131] (УД 3).

Цель толстоигольной биопсии заключается в оценке характеристик солидных образований почки (УД 2а). 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 [135]. В других исследованиях показано, что прогностическими факторами информативности толстоигольной биопсии являются солидный характер образования, размер опухоли и экзофитный рост [127, 130, 133] (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 [135] (УД 2b). Однако в 0–22,6% случаев она является неинформативной (8% в метаанализе) [128–134, 136] (УД 2а). Если биопсия неинформативна, а рентгенологические данные подозрительны на злокачественную опухоль, необходимо повторить биопсию или перейти к хирургическому лечению (УД 4). Повторная биопсия позволяет поставить правильный диагноз в большем проценте случаев (83–100%) [127, 137–139].

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% [135].

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) [135] (УД 2b).

Идеальное количество и локализация точек для толстоигольной биопсии не определены. Однако следует брать по меньшей мере два хороших образца (нефрагментированных, длиной более 10 мм), при этом для повышения информативности следует избегать некротизированных областей [127, 130, 140, 141] (УД 4). Чтобы избежать областей центрального некроза, в крупных опухолях желателно выполнять периферийную биопсию [142] (УД 2b). При образованиях почки стадии cT2 и выше полифокальная толстоигольная биопсия не менее чем из четырех отдельных солидных областей, накапливающих контраст, имеет более высокую чувствительность и специфичность в выявлении саркоматоидных характеристик без увеличения частоты осложнений [143].

В случае кистозных почечных образований толстоигольная биопсия имеет низкую диагностическую ценность, и ее не следует рекомендовать как единственный метод обследования, если только в кистах не присутствуют солидные включения (кисты IV типа по Bosniak) [127, 130, 135] (УД 2b). Комбинация ТБА и толстоигольной биопсии дает взаимодополняющие результаты, особенно при сложных кистозных образованиях [131, 136, 137, 144, 145] (УД 3).

В целом чрескожная биопсия имеет низкий показатель осложнений [135]. 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 [135].

5.4. Рекомендации по диагностике почечно-клеточного рака

Метод	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 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 доплера и ПЭТ/КТ имеют низкую чувствительность и специфичность в выявлении и определении характеристик ПКР	2

Метод	СР	
Для стадирования и выявления ПКР рекомендуется выполнять многофазную КТ	Сильная	↑↑
С целью исключения метастазов ПКР рекомендуется КТ органов брюшной полости и грудной клетки	Сильная	↑↑
Для описания небольших образований почки, опухолевых тромбов и дифференцировки непонятных образований почки рекомендуется использовать неионизирующие методы, преимущественно УЗИ с контрастным усилением	Слабая	↑
Остеосцинтиграфия и ПЭТ не рекомендуются для стадирования ПКР	Слабая	↓
При отсутствии гистологической верификации диагноза перед проведением абляции и системной терапии рекомендуется выполнение биопсии опухоли почки	Сильная	↑↑
Пациентам, которым планируется активное наблюдение, необходимо выполнять чрескожную биопсию опухоли	Слабая	↑
При чрескожной биопсии опухоли почки рекомендуется использовать коаксиальную технику	Сильная	↑↑
Биопсия кистозных образований почки не рекомендуется	Слабая	↓

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 лимфоузлов, а также наличие отдаленных метастазов [78] (см. табл. 6.3).

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 собирательную систему [146]. Степень ядерной атипии по Фурману является общепринятой системой гистологической градации ПКР [147]. Несмотря на различия между одним и разными исследователями, она является независимым прогностическим фактором [148]. Упрощенная двух- или трехуровневая классификация по Фурману может иметь такую же точность, как и классическая четырехуровневая система [149, 150] (УД 3). Новая система градирования ВОЗ/ISUP [151], 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 [152, 153]. Однако при стратификации по стадии опухоли теряется прогностическая значимость гистологического типа [35, 153] (УД 3).

В табл. 6.5 представлены различия в стадии опухоли, степени злокачественности и канцероспецифической выживаемости различных типов ПКР.

Таблица 6.5. Основные характеристики трех основных типов ПКР [35, 36, 154]

Тип	Встречаемость среди ПКР, %	Распространенный процесс на момент постановки диагноза (Т3-4, N+, M+), %	Степень дифференцировки по Фурману* (3-я или 4-я) [155], %	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 недостоверна для хПКР.

Как правило, при всех типах ПКР прогноз ухудшается с увеличением стадии и гистологической степени (табл. 6.6 и 6.7). 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 ингибиторов тирозинкиназ (ТКИ) [156, 157]. Саркома-тоидные изменения могут присутствовать во всех типах ПКР, и они эквивалентны опухолям высокой степени злокачественности и очень высокой агрессивности.

Таблица 6.6. Канцероспецифическая выживаемость при ПКР в зависимости от гистологической дифференцировки и стадии (отношение шансов (ДИ 95%)) [36]

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 6.7 представлена отдаленная выживаемость 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 [154].

Таблица 6.7. 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 [158]: 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 Хр11.2 связан с плохим прогнозом [159]. Хотя он редко встречается, о нем следует помнить при лечении молодых пациентов. Классификация ПКР подтверждена с помощью генетических и цитогенетических исследований [155, 160, 161] (УД 2b).

6.4. Клинические факторы

Клинические прогностические факторы включают общее состояние пациента, местные симптомы, степень кахексии, выраженность анемии, количество тромбоцитов и нейтрофилов и отношение нейтрофилов к лимфоцитам [95, 162–166] (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 [167], PTEN (гомолг фосфатазы и тензина, клеточный цикл), E-кадерин, С-реактивный белок (СРБ), остеопонтин [149] и CD 44 (клеточная адгезия) [169, 170], CXCR3 [171] и другие маркеры клеточного цикла и пролиферации (УД 3) [64, 72]. 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 VAP1 и PBRM1, расположенных на хромосоме 3p в области, которая делетирована в 90% случаев сПКР, является независимым прогностическим фактором рецидива опухоли [173–175]. Опубликованные результаты свидетельствуют о менее благоприятном прогнозе при мутации VAP1 по сравнению с мутацией PBRM1 [174]. 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 [176].

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), мПНК, 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 [177, 178]. 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 [179–185]. 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, чтобы прогностическая точность каждой новой прогностической переменной или систем превышала показатели для стандартных послеоперационных схем [186]. Недавно разработано несколько новых предоперационных номограмм, которые обладают высокой прогностической точностью [187, 188].

Наиболее важные прогностические системы приведены в табл. 6.8.

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 [22]	2

Рекомендации	СР	
Рекомендуется использование современной классификации TNM	Сильная	↑↑
Рекомендуется использовать системы стадирования и разделения ПКР на подтипы	Сильная	↑↑
При наличии метастазов рекомендуется использовать прогностические системы	Сильная	↑↑
В настоящее время не рекомендуется использовать в клинической практике интегрированные прогностические системы или номограммы при локализованной форме заболевания, хотя они могут быть полезными при включении больных в клинические исследования	Слабая	↓
В настоящее время не рекомендуется использовать в клинической практике молекулярные прогностические маркеры	Слабая	↓
Для прогнозирования ответа у пациентов, получающих таргетную терапию, необходимо использовать молекулярные прогностические маркеры	Слабая	↑

Таблица 6.8. 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					×	×

Примечание. 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 7.1.2–7.2.4.2, основаны на результатах систематического обзора, включавшего все опубликованные литературные данные по сравнению хирургического лечения локализованного ПКР (T1-2N0M0) [189, 190]. 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.

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 соответственно стадии T (pT1), показатели канцероспецифической выживаемости для резекции почки и радикальной нефрэктомии были сопоставимы [191–195]. 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 разной численности, в том числе небольшой. 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.

В ряде ретроспективных анализов крупных баз данных показано снижение сердечно-сосудистой смертности после резекции почки [196, 197], 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 [198, 199]. При анализе базы данных Medicare [200] не выявлено преимуществ в общей выживаемости у пациентов старше 75 лет 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 et al. 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 [201]. 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 [98, 202]. У больных с нормальной функцией почки перед операцией и снижением СКФ вследствие хирургического лечения, как правило, в отдаленном периоде функция почки остается стабильной [203]. 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). 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 вмешательств [191, 192, 194, 204–208].

В отношении интра- и периоперационной травматичности/осложнений, связанных с резекцией почки и радикальной нефрэктомией, различия в длительности госпитализации [192, 193, 207], объеме переливаемой крови [192, 207, 208] или средней интраоперационной кровопотере отсутствуют [192, 207]. Частота осложнений описана не стандартизировано, и оба метода сопоставимы [209]. Хотя в одном исследовании время операции было выше для резекции почки [209], это не подтверждено другими авторами [210].

Учитывая эти данные, а также сопоставимую онкологическую безопасность (канцероспецифическую и безрецидивную) резекции почки и радикальной нефрэктомии, резекция является методом выбора при ПКР стадии T1b, 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.

Однако у некоторых пациентов с локализованным ПКР органосохраняющее лечение не возможно:

- из-за недостаточного объема остающейся паренхимы для поддержания адекватной функции почки;
- тромбоза почечной вены;
- невозможности резекции из-за неудобной локализации опухоли, например близости сосудов;
- использования антикоагулянтов.

В таких ситуациях необходимо выполнить радикальную нефрэктомия, 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 [211]. 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.

7.1.2.2.2. Лимфаденэктомия

Роль лимфаденэктомии (ЛАЭ) при ПКР остается противоречивой [212]. Клиническая оценка статуса лимфоузлов (ЛУ) основана на их увеличении на КТ/МРТ и интраоперационной оценке путем пальпации. Из числа клинически положительных (сN+) узлов только 20% оказываются положительными при морфологическом исследовании (pN+) [213]. КТ/МРТ не позволяют выявить мелкие метастазы в ЛУ обычных размеров [214]. Тактика лечения клинически положительных ЛУ описана в разделе 7.2 по местнораспространенному ПКР.

Что касается пациентов с клинически отрицательными ЛУ (сN0), к настоящему времени проведено шесть исследований [212], одно рандомизированное исследование [213] и пять сравнительных исследований [215–219].

Результаты небольших ретроспективных исследований свидетельствуют о клиническом преимуществе более или менее обширной ЛАЭ, выполняемой при ПКР с высоким риском лимфогенного метастазирования. По данным ряда исследований, количество ЛУ с метастазами (менее или более 4), а также интра- и экстракапсулярная инвазия метастазов коррелируют с прогнозом [214, 220–222]. Показатели выживаемости выше у пациентов с небольшим числом положительных ЛУ (менее 4) и отсутствием экстранодального прорастания [210, 211]. 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 [223]. Однако при выявлении метастазов (pN+) удаление 10 ЛУ повышает канцероспецифическую выживаемость на 10%. Кроме того, при анализе крупной когорты из 1983 пациентов Caritano et al. показали, что расширенная ЛАЭ статистически значимо удлиняет канцероспецифическую выживаемость у больных с неблагоприятными прогностическими факторами (саркоматоидная дифференцировка, большой размер опухоли) [224]. 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 [213]. 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 расширенная ЛАЭ 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 [214, 215, 225]. При ЛАЭ следует удалить не менее 15 ЛУ [224, 226]. В настоящее время изучается эффективность ЛАЭ с удалением сторожевых узлов [227, 228].

7.1.2.2.3. Эмболизация

Предварительная эмболизация опухоли перед обычной нефрэктомией не дает никаких преимуществ [229, 230]. У пациентов, которые не могут перенести операцию, или больных с нерезектабельным ПКР эмболизация помогает контролировать симптомы, например макрогематурию или боль в боку [231–233]. Эти показания описаны в разделах 7.2 и 7.3 с перекрестными ссылками на данные литературы и рекомендации, представленные ниже.

7.1.2.4. Резюме по данным литературы и рекомендации

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 преимуществ в отношении выживания при отсутствии данных за поражение надпочечника	3
У пациентов с локализованным ПКР без увеличения ЛУ выполнение ЛАЭ во время радикальной нефрэктомии не дает преимуществ в выживаемости	1b
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 типа 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	↓

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 открытой лапароскопической нефрэктомии по сравнению с открытой радикальной нефрэктомией. Опубликованы когортное исследование [234] и ретроспективный анализ баз данных, но они имеют низкое методологическое качество [192, 235, 236]. В этих исследованиях показаны сопоставимые онкологические результаты открытой и лапароскопической радикальной нефрэктомии. По данным одного рандомизированного [237] и двух нерандомизированных исследований [192, 234], 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 [234]. 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 [192, 234, 237]. 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 [192].

В ряде сравнительных исследований оценивали периоперационные результаты лапароскопической и открытой радикальной нефрэктомии при опухолях стадии $\geq T2$. В группе лапароскопии отмечалось преимущество в объеме кровопотери, выраженности боли после операции, длительности госпитализации и времени до выздоровления по сравнению с открытым вмешательством [234, 238–240]. В обеих группах наблюдались сопоставимые показатели интра- и послеоперационных осложнений [234, 238–241]. Кроме того, были схожими показатели канцероспецифической, общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования (ВБП) [226, 234, 239, 241, 242] (УД 2b).

В двух рандомизированных [243, 244] и в одном квазирандомизированном исследовании [245] показаны сопоставимые онкологические результаты ретро- и трансперитонеального доступа. Между двумя видами нефрэктомии не наблюдалось различий в показателях качества жизни.

В одном рандомизированном клиническом исследовании [245] и в одном обзоре базы данных [209] 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 [209, 245]. Однако в эти исследования было включено небольшое число пациентов.

В небольшом исследовании сравнивали лапароскопическую и робот-ассистированную радикальную нефрэктомию [246]. Хотя не отмечалось местных рецидивов, метастазов в месте установки портов или отдаленных метастазов, число пациентов было небольшим, а длительность наблюдения короткой. Аналогичные результаты получены в обсервационном когортном исследовании, в котором сравнивали однопортовую и трехпортовую лапароскопическую радикальную нефрэктомию [247, 248]. 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 [249–252] и общей выживаемости [251, 252] в центрах, обладающих опытом выполнения лапароскопических операций. При лапароскопическом доступе показана более низкая средняя кровопотеря [249, 251, 253], хотя не обнаружено различий в отношении послеоперационной смертности, частоты развития тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии [249, 251]. В группе лапароскопической резекции, как правило, было дольше общее время операции [250–252] и время тепловой ишемии [249, 251, 253, 254]. При сравнительном анализе снижение СКФ в раннем послеоперационном периоде было более выражено в группе лапароскопической резекции [252], 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 [254]. Ретро- и трансперитонеальная резекции почки имеют сопоставимые периоперационные результаты [255]. В крупном исследовании показано, что обычная энуклеация опухоли дает схожие показатели ВБП и канцероспецифической выживаемости со стандартной резекцией почки или радикальной нефрэктомией [256, 257].

Лапароскопическая резекция почки с мануальной ассистенцией выполняется редко. 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 различия не выявлено. СКФ через три месяца была выше в группе открытой резекции [258].

У отдельных пациентов технически выполнима лапароскопическая резекция почки без пережатия почечной ножки и однопортовая лапароскопическая резекция, но для подтверждения их безопасности и клинической роли требуется провести более крупные исследования [259, 260].

К настоящему времени онкологические результаты лапароскопической, робот-ассистированной и открытой резекции почки сравнивали только в исследованиях с небольшой длительностью наблюдения. В недавно проведенном проспективном исследовании оценивали периоперационные результаты робот-ассистированной и открытой резекции почки, выполненной одним 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 [261].

В метаанализе, в который вошли нерандомизированные исследования с различным методологическим качеством, 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 [262].

7.1.3.3. Положительный хирургический край после резекции опухоли

Частота положительного хирургического края после резекции почки составляет около 8% [263]. В исследованиях, в которых сравнивали различные доступы (открытый, лапароскопический и робот-ас-

систированный), получены противоречивые результаты [264, 265]. По данным большинства работ, интраоперационное исследование замороженных срезов не влияет на риск положительного хирургического края при исследовании всего препарата [266]. Положительный хирургический край встречается чаще, когда органосохраняющее лечение проводится по абсолютным показаниям, включая двусторонние опухоли [267, 268]. Он повышает риск рецидива, в основном у пациентов с неблагоприятными морфологическими характеристиками (pT2a–T3a, степень злокачественности III–IV) [263, 267, 268]. Влияние положительного края на отдаленные онкологические результаты не определено [264], но он не ухудшает канцероспецифическую выживаемость [267, 268]. По этой причине радикальная нефрэктомия или повторная резекция краев во многих случаях является избыточной, хотя у небольшого числа больных может оставаться резидуальная опухоль [269]. Необходимо информировать пациентов с положительным хирургическим краем, что им требуется более интенсивное наблюдение (визуализация) и у них выше вероятность повторного местного лечения [267, 270]. При этом отрицательный хирургический край не является абсолютной защитой от рецидива [271].

7.1.3.4. Резюме по данным литературы и рекомендации

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 ПРК, при которых нельзя выполнить резекцию почки	Сильная	↑↑
Не следует проводить лапароскопическую радиальную нефрэктомию у пациентов с опухолями стадии T1, которым можно выполнить резекцию почки	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. Анализ показал статистически значимо более низкую канцероспецифическую смертность у больных, которым проводилось хирургическое лечение [200, 272]. 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 [272]. В анализе пациентов пожилого возраста (старше 75 лет) не показано преимущества в канцероспецифической смертности в группе хирургического лечения [273–275].

7.1.4.2. Наблюдение

У пожилых пациентов и пациентов с сопутствующими заболеваниями с инцидентальными небольшими образованиями в почках низкая канцероспецифическая смертность и значительная смертность от других причин заболевания [276, 277]. Активное наблюдение определяется как мониторинг размера опухоли с помощью последовательной визуализации (УЗИ, КТ или МРТ) с отсроченным вмешательством в случае прогрессии опухоли [278]. 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 [279, 280].

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 [276]. В другом сравнительном исследовании радикальной нефрэктомии, резекции почки и активного наблюдения опухолей почки стадии T1a при длительности наблюдения 34 месяца [281] не выявлено различий в общей и канцероспецифической выживаемости.

Недавно были опубликованы первые результаты многоцентрового реестра Delayed Intervention and Surveillance for Small Renal Masses (DISSRM). 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. Показатели двух- и пятилетней общей выживаемости в группе лечения и наблюдения составили 98 и 96%, 92 и 75% соответственно ($p = 0,06$). При этом 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 [282].

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 [278–280, 283–286].

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 [287].

7.1.4.3. Методы аблации

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 [288–290]. В другом исследовании выявлены сопоставимые показатели общей, канцероспецифической и ВБП у 172 пациентов после лапароскопической криоаблации с более длительным наблюдением и 123 пациентов после чрескожной криоаблации при более коротком периоде наблюдения [289]. При использовании чрескожного доступа была ниже средняя длительность госпитализации [289, 290]. В литературе не опубликовано исследований, в которых бы сравнивали наблюдение и методы аблации.

Согласно результатам недавно проведенного систематического обзора, который включал 82 статьи, частота осложнений составляет от 8 до 20% и они в большинстве случаев имеют легкую степень [291]. 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 [292, 293], а в других выявлено статистически значимое преимущество резекции почки по ряду или всем показателям [294–297]. Не во всех исследованиях представлены все описанные выше показатели, часть исследований включали 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 криоабляция связана с менее длительной госпитализацией и более низкой кровопотерей [292–294], хотя в других не обнаружено различий по другим периоперационным показателям, времени восстановления, частоте осложнений или уровню креатинина в послеоперационном периоде. В двух исследованиях [296, 297] 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 криоабляции [295–297]. Показатели развития ХБП также были смешанными – в одном из исследований результаты были в пользу криоабляции [295], в другом – с сильным преимуществом резекции почки [296], в третьем не выявлено различий между двумя методами [297]. В одном исследовании сравнивали резекцию почки и методы абляции, включая криоабляцию и радиочастотную абляцию (РЧА) [268]. Результаты показали преимущество резекции почки в пяти- и десятилетней канцероспецифической выживаемости.

В недавно проведенном исследовании сравнивали резекцию почки ($n = 1057$), РЧА ($n = 180$) и криоабляцию ($n = 187$) 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 после РЧА. Следует отметить, что в группах термальной абляции длительность наблюдения была ниже [198].

7.1.4.3.3. Радиочастотная абляция

Радиочастотная абляция 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 [298–301].

Частота осложнений составила 29%, но в основном они были незначительными. Показатели осложнений в группе лапароскопической и чрескожной абляции были сопоставимы. В одном из исследований с ограниченным количеством пациентов [300] 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 [302–304].

В одном из исследований [303], 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%, но общая выживаемость была ниже в группе РЧА, хотя пациенты в группе нефрэктомии были моложе [302].

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%) [304].

7.1.4.3.5. Сравнение крио- и радиочастотной абляции

В двух исследованиях сравнивали РЧА и криоабляцию [306, 307]. Результаты показали отсутствие различий в общей, канцероспецифической или безрецидивной выживаемости. В одном из исследований [306] отмечалась более высокая пятилетняя выживаемость без местного рецидива в группе РЧА, а в другом [307] показатели были в пользу криоабляции. В другом исследовании [306] не выявлено различий в частоте осложнений по Clavien между двумя методами.

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. Однако в настоящее время эти методы остаются экспериментальными.

7.1.4.3.7. Резюме по данным литературы и рекомендации

Резюме по данным литературы	УД
Анализ популяционных исследований показывает более низкую канцероспецифическую смертность у пациентов, которым проводилось хирургическое лечение, по сравнению с больными в группе нехирургического 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 однозначных выводов 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 (сN+)

При наличии клинически увеличенных лимфоузлов (сN+) проведение ЛАЭ всегда оправданно [38]. При этом границы лимфодиссекции до конца не определены [214].

7.2.3. Лечение местнораспространенного нерезектабельного ПКР

Эмболизация позволяет контролировать симптомы, включая макрогематурию или боль в боку у пациентов с нерезектабельной опухолью [231–233]. Использование таргетной терапии в неoadьювантном режиме остается экспериментальным подходом, и его нельзя рекомендовать вне рамок клинических исследований.

7.2.4. Лечение ПКР 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 [308–316]. 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 [313] авторы обнаружили, что более протяженный тромбоз не связан с увеличением диссеминации опухоли в лимфатические узлы, 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 (УД 3). В каждом случае необходимо индивидуально выбирать хирургическую технику и доступ в зависимости от протяженности опухолевого тромба (УД 3).

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 [317, 318]. 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 [319, 320]. Предоперационная эмболизация [321] у пациентов с ПКР стадии Т3 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 [322].

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 [317, 319, 320, 322]. Относительные преимущества и недостатки других стратегий и подходов, касающихся доступа к нижней полой вене, роли кавафилтра и процедур шунтирования остаются неясными.

7.2.4.3. Резюме по данным литературы и рекомендации

Резюме по данным литературы	УД
У пациентов с местнораспространенным ПКР вследствие клинического увеличения лимфоузлов 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 без отдаленных метастазов необходимо проводить хирургическое лечение	3
Эмболизация опухоли или установка филтра в нижнюю полую вену не дают дополнительных преимуществ	3

Рекомендации	СР	
При наличии клинически увеличенных лимфоузлов можно выполнить лимфодиссекцию с целью стадирования или локального контроля	Слабая	↑
Удаление пораженной почки и тромба из полой вены рекомендуется пациентам с ПКР, у которых отсутствуют метастазы	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 Т3, которым проводилась нефрэктомия, остается неподтвержденным [323–327] (УД 1b). В ранее проведенных исследованиях по адъювантной терапии, в которых изучали интерферон альфа (ИФН-альфа) и интерлейкин 2 (ИЛ-2), не показано увеличения выживаемости [328]. Протеины теплового шока – пептидный комплекс 96 (витеспен) [329] 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) [330]. 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 продолжают рандомизированные исследования III фазы по адъювантной терапии сунитинибом, сорафенибом, пазопанибом, акситинибом и эверолимусом. К настоящему времени отсутствуют другие данные по использованию адъювантной терапии ингибиторами VEGF-R или m-TOR. В 2015 г. опубликованы результаты промежуточного анализа одного из самых крупных исследований по адъювантной терапии сунитинибом, сорафенибом и плацебо (ASSURE), в который включено 62% информации. Анализ не показал статистически значимого различия в канцероспецифической или общей выживаемости между лечебными группами и группой плацебо, и авторы пришли к выводу, что адъювантная терапия сунитинибом или сорафенибом не показана [162]. Исследование S-TRAC включало 615 пациентов с рандомизацией 1:1 (ОР 0,76; 95% ДИ 0,59–0,98; $p = 0,03$ для канцероспецифической выживаемости и незрелых данных по общей выживаемости). Частота токсичности 3–4-й степени в исследовании составила 60,5% в груп-

пе сунитиниба, что отразилось в статистически значимом различии в качестве жизни, связанном с потерей аппетита и диареей. На основании противоречивых результатов двух опубликованных исследований рабочая группа оценила качество данных, соотношение преимуществ/риска, предпочтения пациентов и расходы. Наконец, рабочая группа, включая представителей адвокатов пациентов (ИКСС), проголосовала и достигла консенсуса в том, чтобы не рекомендовать адъювантную терапию сунитинибом пациентам с ПКР высокого риска рецидива после нефрэктомии [331].

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	
В одном из двух опубликованных исследований адъювантная терапия сунитинибом повышала канцероспецифическую выживаемость после нефрэктомии в отдельных случаях у больных с высоким риском рецидива, но не влияла на общую выживаемость	1b	

Рекомендации	СР	
Не рекомендуется проводить адъювантную терапию сорафенибом	Сильная	↓↓
После хирургического лечения сПКР высокого риска не рекомендуется проводить адъювантную терапию	Слабая	↓

7.3. Местнораспространенный/метастатический почечно-клеточный рак

7.3.1. Местное лечение местнораспространенного/метастатического ПКР

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 одну только иммунотерапию у пациентов в группе комбинированного лечения, были выше показатели отдаленной выживаемости [332]. В настоящее время опубликованы только результаты ретроспективных несравнительных исследований по циторедуктивной нефрэктомии в комбинации с таргетными препаратами, такими как сунитиниб, сорафениб и др. В настоящее время циторедуктивная нефрэктомия рекомендуется при мПКР и хорошем общем состоянии пациента, крупной первичной опухоли и небольшом размере метастазов. В случае плохого общего состояния или плохого прогноза по шкале IMDC, при небольшой первичной опухоли и большом размере метастазов и/или саркоматоидных характеристиках опухоли не рекомендуется проводить циторедуктивную нефрэктомию.

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 опухоли [213–233] (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 ПКР

Выводы	УД	
Циторедуктивная нефрэктомия в комбинации с ИФН-альфа улучшает выживаемость пациентов с мПКР и хорошим общим состоянием	1a	
Циторедуктивная нефрэктомия с одновременным удалением солитарного или единичных метастазов позволяет улучшить выживаемость и отсрочить необходимость проведения системной терапии	3	

Рекомендации	СР	
Циторедуктивная нефрэктомия показана отдельным пациентам с мПКР	Слабая	↑

7.3.2. Местное лечение метастазов при мПКР

Рабочая группа провела систематический обзор местного лечения метастазов ПКР в любой из органов [333]. Виды вмешательств включали метастазэктомия, различные методики лучевой терапии и отсутствие местного лечения. В качестве критериев эффективности оценивали показатели общей, канцероспецифической и ВВП, местный контроль над симптомами и нежелательные явления. Кроме того, выполнена оценка риска систематических ошибок в исследованиях [334]. Из 2235 найденных исследований в анализ включено 16 нерандомизированных сравнительных исследований.

В восьми исследованиях представлены результаты местного лечения метастазов ПКР в различные органы [335–342]. Они включали метастазы как в один орган, так и в несколько. В трех исследованиях описано местное лечение метастазов в кости, включая позвоночник [343–345], в двух – в головной мозг [346, 347] и по одному – в печень [348], легкие [349] и поджелудочную железу [350]. В трех исследованиях [339, 341, 349] 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 методов представления результатов.

7.3.2.1. Сравнение полного и неполного удаления метастазов

Во всех восьми исследованиях [335–342] по метастазам ПКР в различных органах сравнивали полное удаление метастазов с отсутствием лечения и (или) неполным удалением. Однако в одном из исследований [338] 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 [335, 337–339, 341, 342] 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 [336] не показано различий в канцероспецифической выживаемости между группами с метастазэктомией и без нее, и еще в одном [340] в группе метастазэктомии медиана общей выживаемости была выше, хотя в анализе не указано значение *p*.

В трех исследованиях описано лечение метастазов ПКР в легких [313], печени [312] и поджелудочной железе [350] 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 ПКР в кости

Из трех выявленных исследований в одном [345] сравнивали однократную дозу облучения при использовании лучевой терапии под контролем визуализации с гипофракционированной IGRT у пациентов с метастазами ПКР в кости. В группе однократной дозы IGRT (≥ 24 Гр) наблюдался более высокий показатель трехлетней выживаемости без местного прогрессирования, что также показано при регрессионном анализе Кокса. В другом исследовании [343] сравнивали метастазэктомия/выскабливание и местную стабилизацию с отсутствием хирургического лечения одиночных метастазов ПКР в кости в различных локализациях. В группе лечения выявлен более высокий показатель пятилетней канцероспецифической выживаемости.

После поправки на ранее выполненную нефрэктомия, пол и возраст многофакторный анализ подтвердил эффективность метастазэктомии/выскабливания и стабилизации. В третьем исследовании [344] 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. Показатели боли, объективного ответа, времени до снижения боли и длительности устранения болевого синдрома были сопоставимы.

7.3.2.3. Местное лечение метастазов ПКР в головной мозг

В анализ включено два исследования по метастазам ПКР в головной мозг. В исследовании с тремя группами [346] сравнивали стереотаксическую радиохимию (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 эффек-

тивности 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 [311] сравнивали фракционированную стереотаксическую радиотерапию (FSRT) и метастазэктомия + CRT или только CRT. 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 метастазэктомия + 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 [351]. 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 мПКР

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 прогнозом 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 радиохимию	Слабая	↑

7.4. Системная терапия при метастатическом ПКР

7.4.1. Химиотерапия

Единственной схемой с умеренной эффективностью является комбинация 5-фторурацила (5-ФУ) с иммунотерапией [353]. Однако в одном исследовании показана сопоставимая эффективность ИФН-альфа и комбинации ИЛ-2 с 5-ФУ [354].

При саркоматоидном и быстро прогрессирующем ПКР можно назначать комбинацию гемцитабина и доксорубина [69, 355].

7.4.1.1. Резюме по данным литературы и рекомендации системной терапии при местнораспространенном/метастатическом ПКР

Резюме по данным литературы	УД
У пациентов с мПКР 5-ФУ в комбинации с иммунотерапией эквивалентен по эффективности монотерапии ИФН-альфа	1b
Химиотерапия неэффективна при метастатическом ПКР, за исключением комбинации гемцитабина и доксорубина при саркоматоидном и быстро прогрессирующем ПКР	3

Рекомендации	СР	
Пациентам с метастатическим светлоклеточным ПКР не рекомендуется проводить химиотерапию в качестве первой линии лечения	Сильная	↓↓
При саркоматоидном и быстро прогрессирующем ПКР можно назначать комбинацию гемцитабина и доксорубицина	Слабая	↑

7.4.2. Иммуноterapia

7.4.2.1. Интерферон альфа в режиме монотерапии и в комбинации с бевацизумабом

Получены противоречивые данные по применению ИФН-альфа при светлоклеточном метастатическом раке почки. В нескольких рандомизированных исследованиях показано, что ИФН-альфа дает сопоставимое с гормональной терапией преимущество в выживаемости [356]. Частота ответов при использовании ИФН-альфа составляет 6–15%, с 25%-ным снижением риска прогрессирования и умеренным улучшением выживаемости по сравнению с плацебо [357, 358]. Однако в других исследованиях, в которые включены пациенты группы промежуточного прогноза, это преимущество не подтвердилось [359].

ИФН-альфа эффективен только в нескольких подгруппах пациентов, включая больных сПКР, группы хорошего прогноза (по шкале MSKCC) и метастазами только в легкие [356]. В мета-анализе базы данных Кокрана подтверждена умеренная эффективность иммунотерапии [358]. Комбинация бевацизумаба и ИФН-альфа дает более высокие показатели ответа и позволяет улучшить ВБП при использовании в первой линии терапии по сравнению с монотерапией ИФН-альфа [360]. Во всех исследованиях, в которых сравнивали таргетные препараты и монотерапию ИФН-альфа в качестве первой линии, показано преимущество сунитиниба, бевацизумаба в сочетании с ИФН-альфа и темсиrolимуса [360–363]. При светлоклеточном мПКР ИФН-альфа вытесняется таргетной терапией.

Таблица 6.9. Модель риска Metastatic Renal Cancer Database Consortium (IMDC) [364]*

Факторы риска**	Порог показателя
Показатель шкалы общего состояния Карновского	< 80
Время от постановки диагноза до начала терапии	< 12 месяцев
Гемоглобин	< нижней границы нормы, установленной в данной лаборатории
Кальций крови (скорректированный)	> 1,5 раза выше верхней границы нормы, установленной в данной лаборатории
Абсолютное количество нейтрофилов (нейтрофилия)	> верхней границы нормы
Тромбоциты (тромбоцитоз)	> верхней границы нормы

* В этой группе больных также широко применяется прогностическая модель Metastatic Renal Cancer Database Consortium (IMDC) [356].

** Благоприятный (низкий) прогноз, отсутствие факторов риска; промежуточный прогноз, один или два фактора риска; плохой (высокий) прогноз, три или более факторов риска.

7.4.2.2. Интерлейкин 2

Интерлейкин 2 используется для лечения мПКР с 1985 г. с показателями ответа от 7 до 27% [363, 365, 366]. 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 [367]. Токсичность ИЛ-2 значительно выше, чем у ИФН-альфа [320].

7.4.2.3. Вакцины и целевая иммуноterapia

В исследовании по вакцинотерапии опухолевым антигеном 5T4 в комбинации со стандартной терапией первой линии (сунитиниб, ИЛ-2 или ИФН-альфа) не показано увеличения выживаемости по сравнению с плацебо и стандартной терапией первой линии [368]. В настоящее время продолжается ряд исследований. Моноклональные антитела против фактора гибели клеток 1 (PD-1L) или его лиганда, которые обладает эффективностью и приемлемым уровнем токсичности у пациентов с ПКР [369], в настоящее время изучаются в исследованиях III фазы.

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 [370]. В рандомизированном исследовании II фазы с различными дозами ниволумаба у пациентов с мПМКР показан высокий общий показатель ответа с быстрым и стойким эффектом у больных, ранее получавших различные препараты [371]. 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 [172, 372, 373]. У пациентов с анти-VEGF рефрактерным ПКР общая выживаемость была выше в группе ниволумаба, чем в группе эверолимуса (ОР 0,73, 95% ДИ 0,57–0,93, $p < 0,002$), с медианой 25 и 19,6 месяца соответственно (УД 1b). В это исследование были включены пациенты с прогрессированием 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 ВВП. В настоящее время в исследованиях III фазы изучают комбинацию ниволумаба и ипилумимаба в качестве первой линии терапии (CheckMate 214, NCT 02231749) [167]). Кроме того, изучается комбинация анти-VEGF и иммунной терапии, которая включает:

- Javelin Renal 101 – NCT02684006;
- IMmotion151 – NCT02420821;
- пембролизумаб + акситиниб – NCT02133742;
- ленватиниб + эверолимус или пембролизумаб – NCT02811861.

7.4.2.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по иммунотерапии при мПМКР

Резюме по данным литературы	УД
ИФН-альфа в режиме монотерапии уступает анти-VEGF терапии или ингибиторам mTOR при мПМКР	1b
Монотерапия ИЛ-2 оказывает положительное влияние в отдельных случаях (при хорошем общем состоянии, сПКР и метастазах только в легкие)	2
ИЛ-2 имеет более высокую токсичность, чем ИФН-альфа	2-3
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-альфа более эффективна, чем монотерапия ИФН-альфа, у пациентов с опухолями благоприятного и промежуточного прогноза, которые ранее не получали лечения	1b
Вакциноterapia опухолевым антигеном 5T4 не дает преимуществ 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

Рекомендации	СР
При мПМКР настоятельно рекомендуется применять ниволумаб после одной или двух линий анти-VEGF терапии	A
Монотерапия ИФН-альфа или болюсное введение высоких доз ИЛ-2 не рекомендуется в качестве первой линии терапии мПМКР	A

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 [374–376]. 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 прогностической модели MSKCC [356] (табл. 6.9, 6.10). Поскольку критерии MSKCC (Мотцера) были разработаны в эпоху цитокинов, предложена и валидирована модель IMDC для более точного определения прогноза пациентов, лечение которых проводится в эпоху таргетной терапии. В список факторов риска MKSCC добавлены нейтрофилия и тромбоцитоз, а уровень лактатдегидрогеназы, наоборот, удален из числа прогностических факторов [364].

IMDC недавно опубликовала данные по условной выживаемости, которые можно использовать при консультировании пациентов [377]. 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 потолка клиническими моделями риска в прогнозировании исходов на основании одних только клинических факторов [378]. MSKCC и IMDC разработали модели для терапии второй линии в эру таргетных препаратов, отчасти на основе своих моделей для терапии первой линии [379].

Таблица 6.10. Медиана общей выживаемости и пациенты, пережившие двухлетний срок и получавшие лечение в эпоху таргетной терапии в соответствии с классификацией групп риска IMDC (на основании публикаций [364, 378])

Модель IMDC	Количество пациентов**		Медиана общей выживаемости, месяцы*	Двухлетняя общая выживаемость (95% ДИ), %**
	n	%		
Благоприятный	157	18	43,2	75% (65–82%)
Средний	440	52	22,5	53% (46–59%)
Плохой	252	30	7,8	7% (2–16%)

* На основании [378].

** На основании [364].

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 ВВП [380] (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 [381]. В исследовании II фазы у больных, ранее не принимавших препараты по поводу мПКР, сорафениб не превосходил по эффективности ИФН-альфа. Во многих рандомизированных исследованиях сорафениб использовали в качестве препарата в контрольной группе при резистентности к сунитинибу при сравнении с акситинибом, довитинибом и темсиролimusом. 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 мПКР, получавших монотерапию сунитинибом в качестве второй линии (после цитокинов), частичный ответ наблюдался в 34–40% случаев, а в 27–29% отсутствовало прогрессирование в течение более трех месяцев [382]. В исследовании монотерапии сунитинибом в первой линии показано преимущество в ВВП перед ИФН-альфа. Общая выживаемость была выше у пациентов, получавших сунитиниб в течение 26,4 и 21,8 месяца, несмотря на переход между группами [383].

В исследовании EFFECT сравнили сунитиниб 50 мг/сут (четыре недели приема/две недели перерыва) с непрерывным постоянным приемом сунитиниба 37,5 мг/сут у пациентов со светлоклеточным мПМКР [384]. Медиана времени до прогрессирования при приеме 50 мг сунитиниба была 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 (четыре недели приема/две недели перерыва) авторы рекомендуют использование данного режима. Альтернативная схема (две недели приема/одна неделя перерыва) используется в случае развития токсичности, хотя в настоящее время отсутствуют данные в поддержку такого подхода [385].

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 ВВП и ответа опухоли [386]. Медиана ВВП 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 ВВП и общей выживаемости не уступали таковым в группе сунитиниба. У этих двух препаратов разные профили токсичности [387], 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 симптоматической токсичности [388]. 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) [389].

Общая медиана ВВП 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 ВВП 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 [390, 391].

В рандомизированном исследовании III фазы, в котором акситиниб сравнивали с сорафенибом у пациентов с сПКР, не получавших ранее терапии, медиана ВВП статистически значимо не отличалась между группами [392]. По результатам этого исследования акситиниб не был одобрен в качестве препарата первой линии.

7.4.3.1.5. Кабозантиниб

Кабозантиниб – пероральный ингибитор тирозинкиназ, включая MET, VEGF и AXL. Кабозантиниб оценивали в исследовании I фазы у пациентов с ПКР, резистентным к ингибиторам VEGF и mTOR. Результаты показали хорошие показатели объективного ответа и контроля над заболеванием [171]. 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) [64]. В группе кабозантиниба отмечалось увеличение ВВП 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) [64] (УД 1b). Медиана ВВП 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 ВВП 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 – недостижима) в группе кабозантиниба и 16,5 месяца (95% ДИ 14,7–18,8) в группе эверолимуса. ОР летального исхода составило 0,66 (95% ДИ 0,53–0,83; $p = 0,0003$) [393]. 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.

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 (PDGFR α), 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).

7.4.4. Моноклональные антитела против циркулирующего VEGF

7.4.4.1. Монотерапия бевацизумабом и бевацизумабом + интерфероном альфа

Бевацизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело. В исследовании AVOREN сравнивали бевацизумаб + ИФН-альфа с монотерапией ИФН-альфа [360]. Общая частота ответа была выше в группе комбинированной терапии. Медиана ВВП увеличилась с 5,4 месяца в группе монотерапии ИФН-альфа 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) [934].

В аналогичном исследовании CALGB90206 [395, 396], в котором сравнивали эффективность бевацизумаба + ИФН-альфа и монотерапии ИФН-альфа, медиана ВВП была выше в группе комбинированной терапии, как и частота общего ответа. Общая токсичность была выше для бевацизумаба + ИФН-альфа, 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 [397]. Пациенты с модифицированным мПКР плохого прогноза были рандомизированы в исследовании NCT00065468 в группу первой линии терапии темсиролимусом или монотерапии ИФН-альфа или для комбинации этих препаратов [362]. Медиана общей выживаемости была выше в группе темсиролимуса, однако в группе темсиролимуса + ИФН-альфа она не превосходила показатели монотерапии ИФН-альфа [362]. В группе ИФН-альфа отмечалась выраженная 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 ВВП, в группе сорафениба показано преимущество в общей выживаемости [398]. На основании этих результатов темсиролимус не рекомендуется пациентам с ПКР, рефрактерным к VEGF-ингибиторам тирозинкиназ.

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) [399]. Медиана ВВП составила 4,0 месяца в группе эверолимуса и 1,9 месяца в группе плацебо [399]. В окончательном анализе исследования этот показатель составил 4,9 месяца (отношение вероятности 0,33) [400]. В анализе подгрупп больных, которые получали только одну линию анти-VEGF терапии, ВВП составила 5,4 месяца [401]. Эта подгруппа включала больше пациентов, которые скорее не могли перенести первую линию терапии, чем больных с прогрессированием ПКР (ВВП также достигла 5,4 месяца) [402]. В исследовании RECORD-1 были включены пациенты, которым ранее проводилось несколько линий таргетной анти-VEGF терапии и которые получали эверолимус в качестве терапии третьей и четвертой линии [399].

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 ВВП в группе первой линии терапии сунитинибом [403]. 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 недостаточно статистически мощным.

7.4.6. Терапевтические стратегии и рекомендации

7.4.6.1. Лечение пациентов со светлоклеточным мПКР, ранее не получавших лечения

В основных исследованиях показано, что сунитиниб и бевацизумаб + ИФН-альфа являются вариантами терапии первой линии у пациентов со светлоклеточным мПКР группы хорошего и промежуточного прогноза, которые ранее не получали таргетной терапии. В литературе опубликовано недостаточно данных по терапии после темсиролимуса в группе плохого прогноза. По этой причине целесообразно использовать сунитиниб или пазопаниб, которые изучали в пилотных исследованиях в этой популяции.

7.4.6.1.1. Выбор последовательности таргетной терапии

7.4.6.1.1.1. После прогрессирования на фоне одной или нескольких линий анти-VEGF терапии

В ряде исследований изучали возможные варианты лечения пациентов с прогрессированием ПКР после анти-VEGF терапии первой линии, включая работы, в которых оценивали варианты лечения после одной и более линий анти-VEGF терапии. В исследовании RECORD-1 пациенты получали сунитиниб до прогрессирования заболевания с последующим переходом на эверолимус как один из вариантов лечения [399]. Следует отметить, что ниволумаб и кабозантиниб превосходят эверолимус при аналогичном дизайне исследования, как в RECORD-1 [172]. В настоящее время оба препарата считаются новым стандартом лечения пациентов всех групп риска при неэффективности одной и более линий анти-VEGF терапии (рис. 6.1).

Ниволумаб необходимо рассматривать для всех пациентов с VEGF-резистентным ПКР, которым он не противопоказан, учитывая статистически значимое преимущество в общей выживаемости по сравнению с эверолимусом, а также благоприятный профиль безопасности. Кабозантиниб является первым ингибитором тирозинкиназ, которые превзошел эверолимус в отношении ВВП. Ниволумаб и кабозантиниб имеют различный профиль токсичности.

Акситиниб превосходит сорафениб в отношении ВВП при сПКР, резистентном к сунитинибу [388]. Ни ниволумаб, ни кабозантиниб не сравнивали напрямую с акситинибом в качестве препаратов второй линии, но преимущество в общей выживаемости и переносимости ниволумаба над эверолимусом в этих условиях делает его привлекательной альтернативой акситинибу.

В случаях, когда нельзя сделать рекомендации на основании одной эффективности, важным показателем становится переносимость. Эверолимус и сорафениб вытесняются другими препаратами при лечении ПКР, резистентного к анти-VEGF терапии, и они не должны быть стандартом лечения при чистом резистентном ПКР, если имеются более эффективные альтернативные препараты. В настоящее время невозможно определить наиболее эффективный препарат на основании исходных характеристик или экспрессии биомаркеров.

Прямое сравнение результатов исследований RECORD-1, Checkmate-25, METEOR и AXIS не рекомендуется из-за разных популяций пациентов [389–391, 399].

В исследовании INTORSECT сравнивали темсиролимус и сорафениб после прогрессирования заболевания на фоне приема сунитиниба [398]. Медиана ВВП была выше в группе темсиролимуса, хотя различие не достигло статистической значимости. При этом отмечалось преимущество в общей выживаемости в пользу сорафениба. Ни один из этих препаратов не рекомендуется и широко не применяется в данной группе больных. Эти данные не следует экстраполировать на другие ингибиторы mTOR, включая эверолимус.

На основании различий в общей выживаемости в настоящее время можно дать рекомендации по оптимальной последовательности таргетной терапии (рис. 6.1). Результаты двух важных исследований, в которых оценивали ниволумаб и кабозантиниб, изменили парадигму лечения ПКР, резистентного к анти-VEGF терапии (УД 1a). К настоящему времени получены убедительные данные по эффективности обоих препаратов во второй и третьей линии терапии после ингибиторов VEGF. Это создает новый стандарт лечения для большинства пациентов.

7.4.6.1.1.2. Лечение при прогрессировании заболевания на фоне приема ингибиторов mTOR

По этому вопросу имеются очень ограниченные данные. Поскольку известно, что при ПКР эффективна анти-VEGF терапия, рекомендуется переход на эти препараты (по мнению специалистов и Motzer et al. [404]).

7.4.6.1.1.3. Лечение при прогрессировании заболевания на фоне приема цитокинов

В исследованиях подтверждена эффективность сорафениба, акситиниба и пазопаниба в этой группе больных с медианой ВВП 5,5, 12,1 и 7,4 месяца соответственно. На основании данных другого исследования, акситиниб превосходит сорафениб у пациентов, которые ранее получали терапию цитокинами [389–391].

7.4.6.1.1.4. Лечение после таргетной терапии второй линии

7.4.6.1.1.4.1. Лечение после двух линий анти-VEGF терапии

На основании результатов исследований по ниволумабу и кабозантинибу получены убедительные данные о превосходстве обоих препаратов в качестве препаратов третьей линии при неэффективности двух линий анти-VEGF терапии [64, 172] (рис. 6.1).

7.4.6.1.1.4.2. Лечение после ингибиторов VEGF и mTOR

Хотя в исследовании GOLD не показано преимущества довитиниба над сорафенибом по эффективности у пациентов с мПКР, у которых развилось прогрессирование после анти-VEGF препаратов и терапии ингибиторами mTOR, результаты свидетельствуют об эффективности и безопасности сорафениба в качестве третьей линии терапии [404]. Эта последовательность не рекомендуется при наличии более эффективных препаратов.

7.4.6.1.1.4.3. Комбинации таргетных препаратов

В настоящее время комбинации таргетных препаратов не рекомендуются, однако проводились различные исследования анти-VEGF терапии и терапии ингибиторами mTOR [405–409]. В небольшом рандомизированном исследовании II фазы, в котором 153 пациента получали ленватиниб в комбинации с эверолимусом (n = 51), монотерапию ленватинибом (n = 52) или монотерапию эверолимусом (n = 50), показано преимущество в ВВП для комбинированной терапии [410]. Ленватиниб в комбинации с эверолимусом превосходит монотерапию эверолимусом в ВВП (медиана 14,6 месяца [95% ДИ 5,9–20,1] и 5,5 месяца [95% ДИ 3,5–7,1]; ОР 0,40; 95% ДИ 0,24–0,68; p = 0,0005), но не монотерапию ленватинибом (7,4 месяца [95% ДИ 5,6–10,2]; ОР 0,66; 95% ДИ 0,30–1,10; p = 0,12). В дополнительном обновленном анализе (дата цензурирования 10 декабря 2014 г.) различие в общей выживаемости между комбинированной терапией и монотерапией эверолимусом достигло статистической значимости, с медианой 25,5 месяца [95% ДИ 16,4 – недостижима] и 15,4 месяца [95% ДИ 11,8–19,6]; ОР 0,51; 95% ДИ 0,30–0,88; p = 0,024]. Частота нежелательных явлений 3-й и более степени в группе комбинированной терапии составила 45% (n = 23), в группе монотерапии ленватинибом – 44% (n = 23), а в группе монотерапии эверолимусом – 38% (n = 19).

7.4.6.2. Несветлоклеточный ПКР

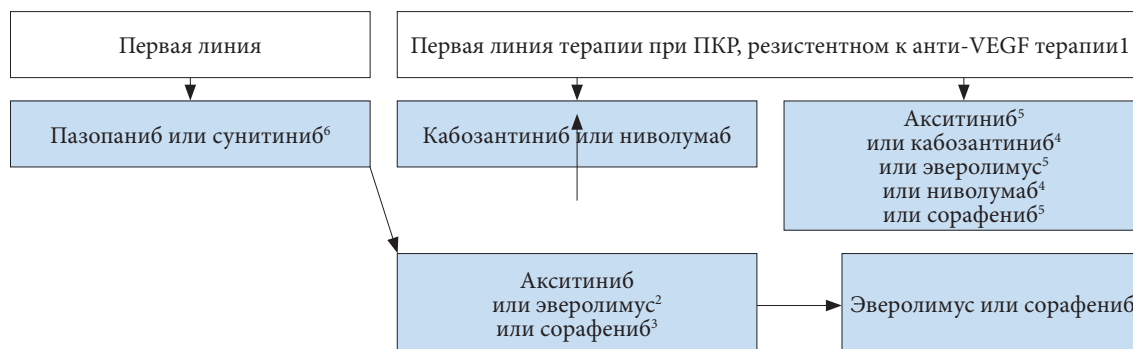
К настоящему времени не проводилось исследований III фазы по лечению пациентов с несветлоклеточным ПКР. Программы расширенного доступа и анализы в подгруппах исследований ПКР свидетельствуют о более низкой эффективности таргетных препаратов, чем у пациентов с сПКР. В исследованиях таргетной терапии при несветлоклеточном ПКР оценивали темсиrolimus, эверолимус, сорафениб и сунитиниб [362, 411–413].

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 [413–416]. В исследовании обоих типов папиллярного ПКР, для лечения которого использовался эверолимус (RAPTOR) [416], медиана ВВП составила 3,7 месяца в популяции предложенного лечения, а медиана ОВ – 21,0 месяц.

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 [417]. 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 це-

лесообразности в отношении ВВП и общей выживаемости [418]. Окончательные результаты исследования представлены на ежегодном конгрессе Американского общества клинической онкологии 2014 г. и 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 [136, 419, 420]. Если это возможно, пациентов с несветлоклеточным мПКР необходимо лечить в рамках клинических исследований.

Рак собирательных канальцев устойчив к системной терапии. Для данной подгруппы пациентов не хватает данных в поддержку какого-либо вида терапии. Получены ограниченные данные об эффективности таргетной терапии при других гистологических вариантах, таких как хромофобные опухоли [362, 411].



¹ Переход на препараты, которые пациент ранее не получал.

² Поскольку не изучалось применение ниволумаба и кабозантиниба после эверолимуса, их нельзя рекомендовать вместо других препаратов.

³ Сорафениб уступает акситинибу по ВВП.

⁴ Эти препараты дают более высокую выживаемость при ПКР, резистентном к анти-VEGF терапии, но в других условиях.

⁵ Эти препараты назначались после прогрессирования ПКР в пилотных исследованиях по кабозантинибу или ниволумабу [64, 172].

⁶ Сунитиниб и пазопаниб рекомендуются вне зависимости от группы риска MSKCC. Бевацизумаб/интерферон (группа благоприятного/промежуточного прогноза) и темсиролимус (группа плохого прогноза) плохо изучены в рамках первой линии терапии при ПКР, резистентном к анти-VEGF терапии, вследствие чего невозможно дать рекомендации.

Рис. 6.1. Рекомендации по лечению пациентов с мПКР, у которых неэффективны одна и более линий анти-VEGF терапии

Таблица 6.11. Основанные на доказательствах рекомендации Европейской ассоциации урологов 2017 г. по системной терапии мПКР (начало)

Тип ПКР	Группа прогноза по MSKCC [356]	Первая линия	УД ⁴	Вторая линия после анти-VEGF терапии ¹	УД ⁴	Третья линия ¹	УД ⁴	Последующие линии	УД
Светлоклеточный рак ¹	Благоприятный, промежуточный и плохой прогноз	Сунитиниб Пазопаниб Бевацизумаб + ИФН-альфа (только для группы благоприятного или промежуточного прогноза)	1b 1b 1b	На основе общей выживаемости: ниволумаб кабозантиниб На основе ВВП: акситиниб ⁶ сорафениб ³ эверолимус ⁵	2b 2b 2b 2b	После анти-VEGF терапии: ниволума ⁶ кабозантиниб ⁶ эверолимус ⁵ После анти-VEGF и mTOR терапии: сорафениб ⁶ После анти-VEGF и ниволумаба: кабозантиниб акситиниб эверолимус	2b 2b 2b 1b 4 4 4	Любой таргетный препарат	4

Таблица 6.11. Основанные на доказательствах рекомендации Европейской ассоциации урологов 2017 г. по системной терапии мПКР (окончание)

Тип ПКР	Группа прогноза по MSKCC [356]	Первая линия	УД ⁴	Вторая линия после анти-VEGF терапии ¹	УД ⁴	Третья линия ¹	УД ⁴	Последующие линии	УД
Светлоклеточный рак*	Плохой прогноз ²	Темсиролимус Сунитиниб Пазопаниб	1b 2b 2b	Любой таргетный препарат	4				
Несветлоклеточный рак ²	Любая	Сунитиниб	1b6	Любой таргетный препарат	4				

MSKCC – онкологический центр Слоуна – Кеттеринга; mTOR – ингибитор мишени рапамицина млекопитающих.

* Дозы: 9 МЕ ИФН-альфа трижды в неделю подкожно, бевацизумаб 10 мг/кг один раз в две недели внутривенно; сунитиниб 50 мг в день перорально на протяжении четырех недель, затем две недели перерыва (для 37,5 мг постоянного дозирования не показано значимого различия); темсиролимус 25 мг раз в неделю внутривенно; пазопаниб 800 мг в сутки перорально. Акситиниб 5 мг два раза в день, доза может быть повышена до 7 мг дважды в день, если токсичность не превышает 2-й степени, артериальное давление не выше 150/90 мм рт. ст. или если пациент не принимает антигипертензивные препараты. Эверолимус – 10 мг ежедневно перорально.

¹ Стандартное лечение отсутствует. Пациентам необходимо получать лечение в рамках клинических исследований. Если клиническое исследование не проводится, совместно с пациентом принимается решение проводить терапию, которая принята для светлоклеточного рака почек.

² Критерии плохого прогноза в исследовании NCT00065468 состоят из критериев MSKCC [356] плюс множественные метастазы в различные органы. Данные по последующим линиям терапии неубедительны, что делает данный вариант менее привлекательным.

³ В рандомизированном исследовании сорафениб уступил акситинибу в ВБП, но не в общей выживаемости [391].

⁴ Уровень доказательности снижался в случае, если данные получены из анализа подгрупп рандомизированного исследования.

⁵ Эверолимус уступает ниволумабу в отношении общей выживаемости, а кабозантинибу – по ВБП, и его не следует назначать, если доступны более эффективные препараты.

⁶ На основании систематического обзора [420].

7.4.6.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по системной терапии мПКР

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
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-альфа, у пациентов, не получавших ранее системной терапии	1b
Комбинация бевацизумаба и ИФН-альфа более эффективна, чем монотерапия ИФН-альфа, у не получавших системной терапии пациентов с ПКР хорошего и промежуточного прогноза	1b
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
Пазопаниб не уступает по эффективности сунитинибу у пациентов со светлоклеточным мПКР	1b
Монотерапия темсиролимусом продлевает общую выживаемость в сравнении с ИФН-альфа у пациентов с мПКР группы плохого прогноза	1b

Резюме по данным литературы	УД
Ниволумаб эффективнее эверолимуса в отношении общей выживаемости и нежелательных явлений у пациентов, ранее получавших одну или две линии анти-VEGF терапии	1b
Кабозантиниб превосходит эверолимус по ВБП у пациентов, ранее получавших одну и более линий анти-VEGF терапии	1b
Эверолимус продлевает ВБП у пациентов, которые не смогли перенести анти-VEGF терапию или у которых она была неэффективной	1b
Сорафениб обладает широким спектром активности в разных группах пациентов со светлоклеточным раком, которые ранее получали лечение цитокинами или таргетными препаратами. Он уступает акситинибу у больных, которым ранее проводилась терапия сунитинибом или цитокинами	4
Для лечения несветлоклеточного ПКР можно использовать как ингибиторы mTOR (эверолимус и темсиролимус), так и анти-VEGF препараты (сунитиниб или сорафениб)	3
Ни одна из комбинаций не превосходит по эффективности монотерапию, за исключением комбинации ленватиниба и эверолимуса	1a

Рекомендации	СР	
При распространенном/метастатическом сПКР в качестве препаратов первой линии рекомендуются сунитиниб и пазопаниб	Сильная	↑↑
У пациентов с метастатическим/распространенным ПКР группы благоприятного и промежуточного риска в качестве первой линии терапии рекомендуются бевацизумаб и ИФН-альфа	Слабая	↑
У пациентов группы плохого прогноза в качестве препарата первой линии рекомендован темсиролимус	Слабая	↑
При метастатическом сПКР после одной или двух линий анти-VEGF терапии рекомендуется кабозантиниб	Сильная	↑↑
При метастатическом сПКР после одной или двух линий анти-VEGF терапии рекомендуется назначать ниволумаб	Сильная	↑↑
При неэффективности анти-VEGF терапии, когда ниволумаб или кабозантиниб недоступны, не переносятся или к ним имеются противопоказания, пациентам с сПКР рекомендуется назначать акситиниб или эверолимус	Сильная	↑↑
Настоятельно рекомендуется назначать таргетные препараты последовательно	Сильная	↑↑
При несветлоклеточном ПКР в качестве препарата первой линии терапии рекомендуется сунитиниб	Слабая	↑

7.5. Рецидив ПКР

7.5.1. Введение

Местный рецидив может развиваться после радикальной нефрэктомии, резекции почки и термальной аблации. Рецидив после органосохраняющего лечения может быть интратенальным и/или регионарным, например опухолевый тромб в вене или метастазы в забрюшинные лимфоузлы. Оба варианта рассматриваются как локорегионарный рецидив. Показатели рецидива после резекции почки по поводу ПКР стадии pT1 составляют 2,2%, и в таких случаях, как правило, проводится хирургическое лечение в зависимости от объема рецидивного очага [421]. Частота локорегионарных рецидивов после термальной аблации (интратенальных и регионарных) достигает 12% [422]. При интратенальном рецидиве обычно рекомендуется повторная аблация опухоли. В случае локорегионарного рецидива необходимо проводить хирургическое лечение, которое описано в том числе при изолированном местном рецидиве после нефрэктомии.

Местный рецидив после нефрэктомии определяется как появление рецидива в почечной ямке или остаточной ткани почки. Метастазы в неудаленном ипсилатеральном надпочечнике или лимфоузлах затрудняют интерпретацию истинных показателей изолированного рецидива в почечной ямке. В исследованиях по метастазэктомии описано лечение метастазов в надпочечник или лимфоузлы (раздел 7.3). Изолированный местный рецидив встречается редко.

В 2009 г. опубликованы результаты самого крупного исследования по лечению изолированного рецидива [423]. Из 2945 пациентов, которым проводилась нефрэктомия, авторы диагностировали 54 изолированных рецидива в почечной ямке. Следует отметить, что эти показатели включали метастазы в ипсилатеральный надпочечник и лимфоузлы. В литературе имеются исключительно ретроспективные данные несравнительных исследований, которые свидетельствуют о том, что агрессивное местное лечение дает длительный контроль и повышает выживаемость. Неблагоприятные прогностические факторы включают положительный хирургический край после резекции, размер рецидивного очага и саркоматоидные характеристики опухоли [423]. Если полное удаление очага технически невозможно из-за роста опухоли и боли, рекомендуется паллиативное лечение, включая лучевую терапию.

7.5.2. Резюме по данным литературы и рекомендации по местнораспространенному/метастатическому ПКР

Резюме по данным литературы	УД
Изолированный рецидив в почечном ложе встречается редко	3
Хирургическое лечение местного рецидива у пациентов без саркоматоидных характеристик опухоли дает длительный местный контроль и повышает выживаемость	3

Рекомендации	СР	
В качестве варианта лечения при местном рецидиве можно предложить 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. 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. У пациентов, которым проводится наблюдение, общая выживаемость выше, чем у больных, которые не наблюдаются [424].

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 [425]. 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.

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 [426, 427] и неонкологическую выжи-

ваемость [196, 429, 429] можно оптимизировать путем выполнения резекции почки всегда, когда это возможно при опухолях стадии T1 и T2 [430] (УД 3). Местный рецидив после резекции почки встречается редко, но важно выявлять его на ранней стадии, поскольку наиболее эффективным методом лечения является циторедуктивная операция [431, 432]. Рецидив в контралатеральной почке также встречается редко и может быть связан с положительным хирургическим краем, мультифокальным ростом и высокой степенью злокачественности [433] (УД 3). Основной целью наблюдения является раннее выявление метастазов или местного рецидива. В случае метастазирования расширенный рост опухоли может ограничить возможность удаления, которое считается стандартным методом при резецируемых и, предпочтительно, одиночных очагах. Кроме того, ранняя диагностика рецидива повышает эффективность системной терапии, если объем опухолевой ткани небольшой.

8.2. Каким образом, кого и когда обследовать?

В настоящее время не получены данные высокого качества по схеме наблюдения. Интенсивное рентгенологическое обследование не является необходимым для всех пациентов. Результаты хирургического лечения опухолей стадии T1a и опухолей 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 [35, 434, 435] (УД 4). В другом исследовании показано преимущество в выживаемости у пациентов, которым проводилось структурированное наблюдение, по сравнению с контрольной группой [424].

- Рентгенография органов грудной клетки и УЗИ имеют низкую чувствительность в выявлении небольших метастазов. Эти методы не рекомендуются для наблюдения [436].
- При наличии опухолей низкого риска рецидива следует адаптировать интервалы наблюдения с учетом лучевой нагрузки и пользы. Для уменьшения лучевой нагрузки можно использовать МРТ.
- При среднем или высоком риске рецидива методом выбора является КТ органов грудной клетки и брюшной полости.
- Наблюдение должно включать клиническую оценку функции почек и сердечно-сосудистых факторов риска.
- ПЭТ и ПЭТ-КТ, а также остеосцинтиграфию не рекомендуется использовать при наблюдении пациентов с ПКР, учитывая их ограниченную специфичность и чувствительность.
- У пациентов с СКФ > 20 мл/мин и ХБП риск острой почечной недостаточности практически равен нулю [437].

В настоящее время сохраняются противоречия по оптимальной длительности наблюдения. Ряд специалистов возражают, что использование методов визуализации после пяти 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 [438] (УД 3).

Ряд авторов [182, 184, 439, 440] разработали балльные системы и номограммы для количественного определения вероятности риска рецидива, метастазов и последующей смерти пациента. Эти системы сравнивались и проходили валидацию [441] (УД 2). С учетом прогностических факторов предложено несколько режимов наблюдения в зависимости от стадии заболевания [442, 443], но в них не включены методы аблации. Послеоперационные номограммы позволяют оценить вероятность пятилетней выживаемости без рецидива [179]. Совсем недавно опубликована и прошла валидацию дооперационная прогностическая модель, основанная на возрасте, симптомах и стадии TNM [188] (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. 6.12). Эти прогностические системы можно использовать для адаптации схемы наблюдения в соответствии с предполагаемым риском рецидива.

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 [162, 444].

Таблица 6.12. Предлагаемый алгоритм наблюдения после лечения ПКР с учетом профиля риска и эффективности лечения

Профиль риска	6 месяцев	1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет	Более 5 лет
Низкий	УЗИ	КТ	УЗИ	КТ	УЗИ	КТ	Отмена
Промежуточный	КТ	КТ	КТ	УЗИ	КТ	КТ	КТ 1 раз в 2 года
Высокий	КТ	КТ	КТ	КТ	КТ	КТ	КТ 1 раз в 2 года

8.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по наблюдению после радикальной нефрэктомии, резекции почки или абляции ПКР

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

Рекомендации	СР	
Наблюдение после лечения ПКР основано на риске рецидива	Сильная	↑↑
При опухолях низкого риска рецидива можно редко проводить КТ/МРТ	Слабая	↑
В группе промежуточного риска следует проводить интенсивное наблюдение, включая регулярное выполнение КТ/МРТ в соответствии с номограммой стратификации риска	Слабая	↑
При высоком риске прогрессирования наблюдение должно включать регулярную КТ/МРТ	Слабая	↑
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 (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 со временем 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.

Рекомендации по опухолям яичка

PP. Albers (председатель), W. Albrecht, F. Algaba,
C. Bokemeyer, G. Cohn-Cedermark, K. Fizazi, A. Horwich,
M.P. Laguna, N. Nicolai, J. Oldenburg

Перевод: К.А. Ширанов
Научное редактирование: М.И. Волкова

CONTENTS

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
1.4.2. Резюме по изменениям	4
5.10. Рекомендации по диагностике и стадированию рака яичка	4
7.4.6. Рекомендации по лечению метастатических герминогенных опухолей	5
2. МЕТОДЫ	6
2.1. Рецензирование	6
2.2. Будущие цели	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	8
4.4. Стадирование и прогностические классификации	9
5. ДИАГНОСТИКА ¹²	
5.1. Физикальное исследование	12
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	13
5.6. Морфологическое исследование яичка	14
5.7. Гистологические маркеры герминогенных опухолей яичка	14
5.8. Диагностика и лечение внутриканальцевой герминогенной неоплазии in situ (GCNIS)	15
5.9. Скрининг	15
5.10. Рекомендации по диагностике и стадированию рака яичка	15
6. ПРОГНОЗ ¹⁶	
6.1. Факторы риска системного рецидива при НГОЯ клинической стадии I	16
7. ЛЕЧЕНИЕ	16
7.1. Влияние на фертильность и связанные с ней проблемы	16
7.2. Герминогенные опухоли яичка	17
7.2.1. Семинома I стадии	17
7.2.2. Несеминозные герминогенные опухоли яичка I стадии	18
7.3. Метастатические герминогенные опухоли	21
7.3.1. Клиническая стадия IS с (постоянно) повышенным уровнем опухолевых маркеров	22
7.3.2. Метастатические опухоли небольшого объема (стадии IIА/В)	22

7.3.3. Диссеминированные опухоли большого объема (стадии IIС и III)	24
7.4. Оценка эффекта терапии и последующее лечение	26
7.4.1. Оценка эффекта терапии	26
7.4.2. Удаление резидуальной опухоли	26
7.4.3. Время хирургического лечения при рецидиве в нескольких локализациях	27
7.4.4. Химиотерапия при рецидивах и рефрактерной болезни	28
7.4.5. Второй рецидив	29
7.4.6. Рекомендации по лечению метастатических герминогенных опухолей	30
8. НАБЛЮДЕНИЕ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ	31
8.1. Обоснование наблюдения	31
8.2. Качество жизни и отдаленные осложнения после излечения рака яичка	32
8.2.1. Развитие второго рака	33
8.2.2. Лейкемия	33
8.2.3. Инфекционные осложнения	33
8.2.4. Легочные осложнения	33
8.2.5. Сердечно-сосудистая смертность	33
8.2.6. Феномен Рейно	34
8.2.7. Нейротоксичность	34
8.2.8. Ототоксичность	34
8.2.9. Нефротоксичность	34
8.2.10. Гипогонадизм	34
8.2.11. Усталость	34
8.2.12. Качество жизни	35
9. СТРОМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ ЯИЧКА	35
9.1. Классификация	35
9.1.1. Эпидемиология и прогноз	35
9.2. Опухоли из клеток Лейдига	35
9.2.1. Эпидемиология	35
9.2.2. Патологическая анатомия опухолей из клеток Лейдига	35
9.2.3. Диагностика	36
9.3. Опухоли из клеток Сертоли	36
9.3.1. Эпидемиология	36
9.3.2. Патоморфология опухолей из клеток Сертоли	36
9.3.3. Диагностика	37
9.4. Лечение опухолей из клеток Лейдига и Сертоли	37
9.5. Наблюдение	37
9.6. Гранулезоклеточные опухоли	38
9.7. Текома/ксантоматозная текаклеточная фиброма	38
9.8. Другие опухоли стромы полового тяжа/гонадной стромы	38
9.9. Опухоли из герминогенных клеток и клеток гонадной стромы/стромы полового тяжа (гонадобластомы)	38
9.10. Редкие опухоли яичка	38
9.10.1. Эпителиальные опухоли яичникового типа	38
9.10.2. Опухоли выносящих канальцев и сети яичка	38
9.10.3. Опухоли неспецифической стромы (доброкачественные и злокачественные)	39
10. ЛИТЕРАТУРА	39
11. КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ	39

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 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. 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 2016 г. В научном журнале ЕАУ *European Urology* опубликована обзорная статья, последняя версия которой датируется 2015 г. [1].

1.4.2. Резюме по изменениям

В клинических рекомендациях 2017 г. по раку яичка добавлены новые ссылки. Основные обновления в рекомендациях 2017 г.:

- раздел 5.7 «Гистологические маркеры герминогенных опухолей яичка»: добавлена новая таблица;
- таблица 7.5: добавлены альтернативные схемы химиотерапии;
- глава 8, раздел 8.1 «Обоснование наблюдения» полностью изменен, включены три новые таблицы на основании рекомендаций согласительного комитета по раку яичка Европейского общества медицинской онкологии.

В следующих разделах изменены рекомендации:

5.10. Рекомендации по диагностике и стадированию рака яичка

Рекомендации	СР
Пациентам с семейным анамнезом рака яичка, а также членам их семей рекомендуется регулярно проводить самообследование	

7.2.2.6. Различное лечение опухолей яичка I клинической стадии в зависимости от наличия сосудистой инвазии

Пациентам, которые отказываются от адьювантной ХТ, можно предлагать наблюдение	A*
НС-ЗЛАЭ можно проводить только очень тщательно отобраным пациентам; в случае противопоказаний к адьювантной ХТ и больным, которые отказываются от динамического наблюдения	A*

* Рекомендовано 50% экспертной группы.

7.4.6. Рекомендации по лечению метастатических герминогенных опухолей

Рекомендации	УД	СР
При семиноме клинической стадии ПА/В лучевая терапия может быть первой линией терапии		
В рамках второй линии лечения проводится ХТ с использованием тех же режимов, что и при соответствующих прогностических группах по классификации IGCCCG	1	A
При семиноме клинической стадии ПА/В альтернативой ЛТ является ХТ (при хорошем прогнозе – три или четыре курса EP)	1	A

Таблица 7.9. Рекомендуемый минимальный объем исследований при динамическом наблюдении пациентов с сеиномой I стадии 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 7.10. Рекомендуемый минимальный объем исследований при динамическом наблюдении пациентов с НГОЯ I стадии

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% экспертной группы.

** При высоком риске (ЛВИ+) меньшая часть экспертной группы рекомендовала выполнять шесть раз.

*** При высоком риске (ЛВИ+) меньшая часть экспертной группы рекомендовала дополнительно выполнять КТ через 18 месяцев.

Таблица 7.11. 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.

2. МЕТОДЫ

В разделе по ГОЯ посредством структурированного литературного поиска найдены, сопоставлены и оценены новые и клинически значимые данные, проведен анализ литературы с обновлением по всему тексту. Поиск был ограничен исследованиями высокого уровня доказательности (систематические обзоры и метаанализы, рандомизированные контролируемые исследования и проспективные нерандомизированные сравнительные исследования), опубликованными на английском языке с 10 января 2010 г. по 28 сентября 2016 г. Поиск проводился в базе данных Pubmed, Ovid, EMBASE и центральном реестре и базе данных систематических обзоров Кокрана. После дедубликации найдено и проанализировано 1735 статей. 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. Поиск проводился с 1 января 2009 г. по 13 октября 2014 г., без ограничения по качеству данных.

Использованная в тексте литература оценивалась по уровню доказательности, а рекомендации градируют по степени согласно системе, модифицированной из классификации Оксфордского центра медицинских исследований, основанной на доказательствах [2]. Дополнительную информацию по методологии можно найти в общем разделе «Методологии» настоящего печатного издания или в онлайн-версии на сайте EAU: <http://www.uroweb.org/guideline/>. По указанному адресу также можно просмотреть список ассоциаций, которые оказали поддержку в составлении рекомендаций EAU.

2.1. Рецензирование

Настоящий документ прошел рецензирование перед публикацией в 2015 г.

2.2. Будущие цели

В обновления рекомендаций 2018 г. будут включены результаты продолжающихся и новых систематических обзоров, которые проводятся по стандартной методологии Кокрана для систематических обзоров: <http://www.cochranelibrary.com/about/about-cochrane-systematic-reviews.html>.

В настоящее время проводятся следующие систематические обзоры:

- Размер опухоли и инвазия сети яичка в препарате являются факторами риска рецидива после радикальной орхэктомии у пациентов с семиномой клинической стадии I, которым проводится активное наблюдение [3].

3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

3.1. Эпидемиология

Доля опухолей яичка составляет 1% в структуре общей онкологической заболеваемости среди мужчин и 5% всех опухолей уrogenитального тракта. В Западных странах регистрируется 3–10 новых случаев заболевания в год на 100 тыс. мужского населения [4, 5]. За последние десятилетия наблюдается четкая тенденция к росту заболеваемости опухолями яичка, особенно в развитых странах [5–7]. По данным программы «Наблюдение, эпидемиология и конечные результаты», наблюдается постоянное повышение риска семиномы у мужчин европеоидной расы и в США с 1992 по 2011 г. [8].

Двустороннее поражение яичек на момент постановки диагноза наблюдается только в 1–2% случаев. ГОЯ составляют 90–95% всех опухолей [4]. Пик заболеваемости отмечается на третьем десятке жизни для несеминомы и четвертом – для чистой семиномы.

Опухоли яичка хорошо поддаются лечению благодаря их чувствительности к химиотерапии (ХТ), особенно на основе цисплатина [9]. 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 этих случаях выше [10, 11]. Показано, что общая выживаемость пациентов с несеминомыми герминогенными опухолями яичка (НГОЯ) с плохим прогнозом в клиническом исследовании зависела от числа больных, получивших лечение в специализированном центре (худший результат был в центрах, включивших в исследование менее пяти пациентов) [12]. Также оказалось, что частота хирургического удаления резидуальной опухоли после ХТ

связана с периоперационной смертностью и общей выживаемостью [13, 14]. Получение «второго мнения» при лечении пациентов с раком яичка позволяет избежать избыточного или недостаточного лечения [15].

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)) [16]. Такие же изменения выявлены и при внутриканальцевой герминогенной неоплазии (тестикулярная интраэпителиальная неоплазия – ТИН). В 66% случаев при ТИН яичка обнаруживаются альтерации в локусе p53 [17], и недавно описана связь между генетическим полиморфизмом в гене, кодирующем опухоль-супрессорный белок PTEN, и риском ГОЯ [18]. 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). Также показана связь между маркерами в локусах 4q22.2, 7p22.3, 16q22.3 и 17q22, которые кодируют белки для развития герминогенных клеток у мужчин, и риском ГОЯ [19]. Отмечено совпадение механизма развития семиномы и эмбрионального рака, что продемонстрировано при изучении генной экспрессии и выявлением мРНК альфа-фетопротеина (АФП) при некоторых атипичных семиномах [20, 21].

К эпидемиологическим факторам риска развития опухолей яичка относятся компоненты синдрома тестикулярной дисгенезии (крипторхизм, гипоспадия, нарушение сперматогенеза, проявляющееся субфертильностью или бесплодием) [22, 23], опухоли яичка в анамнезе ближайших родственников (отец, братья), наличие контралатеральной опухоли или ТИН [16, 22, 24–28]. В недавно проведенном систематическом обзоре подтверждена связь между ростом мужчин и ГОЯ, с отношением риска (ОР) 1,13 на каждые 5 см роста [29].

3.2. Морфологическая классификация

Ниже приведена рекомендуемая морфологическая классификация, которая основана на обновлении классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2016 г. [30].

1. Герминогенные опухоли

- Производные внутриканальцевой герминогенной карциномы *in situ* (GCNIS)
- Внутриканальцевая герминогенная неоплазия *in situ*

Семинома

- Эмбриональная карцинома
- Опухоль желточного мешка, постпубертатный тип
- Трофобластные опухоли
- Тератома, постпубертатный тип
- Тератома со злокачественным вторичным компонентом
- Смешанные герминогенные опухоли

2. Герминогенные опухоли, не связанные с GCNIS

- Сперматоцитарная опухоль
- Опухоль желточного мешка, препубертатный тип
- Смешанные герминогенные опухоли, препубертатный тип

3. 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

- 4. 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 после орхифуникулэктомии;
- состояние забрюшинных и надключичных лимфатических узлов, костей и печени;
- наличие или отсутствие вовлечения лимфатических узлов средостения и метастазов в легких;
- состояние головного мозга и костной системы при наличии любыхстораживающих 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 [31]. Для оценки периода полувыведения опухолевых маркеров их уровень следует определять повторно после орхифуникулэктомии. У пациентов с I клинической стадией за снижением маркеров нужно следить вплоть до нормализации их уровня. Концентрация маркеров перед началом ХТ важна для последующей оценки риска по классификации IGCCCG [32]. 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 [33, 34]. Медленное снижение уровня маркеров у пациентов группы плохого прогноза во время первого цикла стандартной ХТ по схеме «блеомицин/этопозид/цисплатин» (ВЕР) рассматривается в качестве показателя для раннего увеличения дозы препаратов [35].

4.3. Забрюшинные, средостенные и надключичные лимфатические узлы и внутренние органы

Лучшим методом оценки состояния забрюшинных и средостенных лимфатических узлов является КТ, надключичных лимфатических узлов – физикальное исследование.

При различных размерах забрюшинных лимфатических узлов чувствительность КТ в оценке их состояния колеблется от 70 до 80%. Чувствительность и отрицательная прогностическая ценность увеличиваются, если пораженными считаются лимфатические узлы в зонах метастазирования рака яичка размером > 3 мм [36]. Показатели диагностической ценности КТ несколько ниже при I и II стадиях [37, 38], ошибки стадирования в сторону понижения при этих стадиях наблюдаются в 25–30% случаев [39].

При оценке состояния забрюшинных лимфатических узлов МРТ обеспечивает результаты, схожие с КТ [40, 41]. 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 УЗИ органов брюшной полости и малого таза неубедительны [40], КТ противопоказана из-за аллергии к контрастному веществу либо если врач или пациент обеспокоены лучевой нагрузкой. МРТ считается необязательным исследованием, на сегодняшний день оснований для ее систематического применения с целью стадирования нет.

КТ легких – 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 [37]. КТ обладает высокой чувствительностью, но низкой специфичностью [42].

Не существует оснований для назначения позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с 18-фтордезоксиглюкозой (ФДГ-ПЭТ) для стадирования опухолей яичка [43, 44]. Метод рекомендован для обследования больных семиномой при наличии через шесть и более недель после окончания ХТ любых резидуальных образований с целью определения дальнейшей тактики – наблюдения или продолжения лечения [45, 46]. Однако ФДГ-ПЭТ не рекомендуется для повторного стадирования пациентов с несеминомыми опухолями после ХТ [47].

Другие исследования, такие как КТ головного и спинного мозга, сканирование костей скелета 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. В табл. 7.1 приведены исследования, которые рекомендуется выполнять с целью стадирования.

Таблица 7.1. Исследования, которые рекомендуется проводить для стадирования при постановке диагноза

Исследование	Рекомендации	СР
Опухолевые маркеры крови	АФП ХГЧ ЛДГ	А
КТ органов брюшной полости и малого таза	Всем пациентам	А
КТ органов грудной клетки	Всем пациентам	А
УЗИ яичек (обоих)	Всем пациентам	А
Остеосцинтиграфия или МРТ позвоночника	При наличии симптомов	
Исследование головного мозга (КТ/МРТ)	При наличии симптомов и пациентам с множественными метастазами в легкие и высоким уровнем β -ХГЧ	
Дополнительные исследования		
Оценка фертильности: • уровень общего тестостерона • ЛГ • ФСГ • спермограмма		В
Перед началом лечения рака яичка необходимо предлагать криоконсервацию спермы		А

ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ЛГ – лютеинизирующий гормон; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон..

4.4. Стадирование и прогностические классификации

Система стадирования, рекомендуемая в настоящем тексте, – это классификация TNM 2017 г. Международного противоракового союза (UICC) (табл. 7.2) [30]. Она включает:

- определение анатомического распространения болезни;
- оценку опухолевых маркеров, включая минимальный уровень ХГЧ, АФП и ЛДГ после орхифуниктуэктомии (категория S);
- точное определение регионарных лимфатических узлов;
- некоторые изменения в категории N, связанные с размером лимфатических узлов.

Таблица 7.2. Классификация TNM рака яичка (UICC, 2017 г., 8-е издание) [30]

<p>pT первичная опухоль¹ pTX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли (см. примечание 1) pT0 – первичная опухоль не определяется (например, рубец в яичке по данным гистологического исследования) pTis – внутриканальцевая герминогенная неоплазия (тестикулярная интраэпителиальная неоплазия) pT1 – опухоль не выходит за пределы яичка и его придатка, без инвазии в кровеносные и лимфатические сосуды; опухоль может вращать 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 вращает во влагалищную оболочку pT3 – опухоль распространяется на семенной канатик pT4 – опухоль распространяется на мошонку</p>			
<p>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 N3 – имеется один или несколько метастазов в лимфатических узлах размером более 5 см в наибольшем измерении</p>			
<p>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 2 см с поражением более 5 узлов или признаки распространения опухоли за пределы узла pN3 – метастаз в лимфатическом узле размером более 5 см в наибольшем измерении</p>			
<p>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</p>			
<p>S сывороточные опухолевые маркеры SX – исследование уровня сывороточных маркеров недоступно или не проводилось S0 – уровни маркеров соответствуют норме</p>			
	ЛДГ (Ед/л)	ХГЧ (мМЕ/мл)	АФП (нг/мл)
S1	<1, 5xN и	<5000 и	<1000
S2	1, 5–10xN или	5000–50 000 или	1000–10 000
S3	>10xN или	>50 000 или	>10 000

N – верхняя граница нормы уровня ЛДГ.

¹ Кроме стадии pTis и pT4, когда радикальная орхифунгулэктомия не обязательна для стадирования процесса, степень распространения опухоли определяется после операции; см. pT. В других случаях TX используют, если радикальная орхидэктомия не проводилась.

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/ТХ	N0	M0	S1–3
Стадия II	Любая pT/ТХ	N1-N3	M0	SX
Стадия IIA	Любая pT/ТХ	N1	M0	S0
	Любая pT/ТХ	N1	M0	S1
Стадия IIB	Любая pT/ТХ	N2	M0	S0
	Любая pT/ТХ	N2	M0	S1
Стадия IIC	Любая pT/ТХ	N3	M0	S0
	Любая pT/ТХ	N3	M0	S1
Стадия III	Любая pT/ТХ	Любая N	M1a	SX
Стадия IIIA	Любая pT/ТХ	Любая N	M1a	S0
	Любая pT/ТХ	Любая N	M1a	S1
Стадия IIIB	Любая pT/ТХ	N1-3	M0	S2
	Любая pT/ТХ	Любая N	M1a	S2
Стадия IIIC	Любая pT/ТХ	N1-3	M0	S3
	Любая pT/ТХ	Любая N	M1a	S3
	Любая pT/ТХ	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 I клинической стадией следует проследивать 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 в оставшемся яичке).

В крупных популяционных исследованиях у 75–80% пациентов с семиномой и у 55% больных с НГОЯ диагностируется стадия заболевания I [48, 49]. 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. 7.3) [33].

Таблица 7.3. Классификация метастатических герминогенных опухолей Международной объединенной группы по герминогенным опухолям (IGCCCG), основанная на прогностических факторах [50]¹

Группа хорошего прогноза	
<p><i>Несеминозные опухоли (56 % случаев)</i> Пятилетняя безрецидивная выживаемость 89% Пятилетняя общая выживаемость 92%</p>	<p><i>Все перечисленные критерии:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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*
<p><i>Семинома (90 % случаев)</i> Пятилетняя безрецидивная выживаемость 82% Пятилетняя общая выживаемость 86%</p>	<p><i>Все перечисленные критерии:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • любая локализация первичной опухоли • отсутствие нелегочных висцеральных метастазов • нормальный уровень АФП • любой уровень ХГЧ • любой уровень ЛДГ
Группа умеренного прогноза	
<p><i>Несеминозные опухоли (28 % случаев)</i> Пятилетняя безрецидивная выживаемость 75% Пятилетняя общая выживаемость 80%</p>	<p><i>Все перечисленные критерии:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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*
<p><i>Семинома (10 % случаев)</i> Пятилетняя безрецидивная выживаемость 67% Пятилетняя общая выживаемость 72%</p>	<p><i>Любой из следующих критериев:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • любая локализация первичной опухоли • наличие нелегочных висцеральных метастазов • нормальный уровень АФП • любой уровень ХГЧ • любой уровень ЛДГ
Группа плохого прогноза	
<p><i>Несеминозные опухоли (16 % случаев)</i> Пятилетняя безрецидивная выживаемость 41% Пятилетняя общая выживаемость 48%</p>	<p><i>Любой из следующих критериев:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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*
<p><i>Семинома</i></p>	<p>Пациенты с семиномой в группу плохого прогноза не включаются</p>

¹ Уровень опухолевых маркеров необходимо оценивать в день проведения ХТ.

* ВГН – верхняя граница нормы.

5. ДИАГНОСТИКА

5.1. Физикальное исследование

Опухоли яичка, как правило, манифестируют появлением безболезненного одностороннего образования в мошонке или случайно обнаруженным на УЗИ или при травме образованием в мошонке [51]. Приблизительно в 20% случаев первым симптомом болезни является боль в мошонке, и более 27% пациентов с опухолями яичка могут ощущать локальную боль [51, 52]. Гинекомастия встречается в 7% случаев и более характерна для несеминозных опухолей. Боль в спине или в боку отмечается в 11% случаев [52].

Приблизительно в 10% случаев опухоль яичка имитирует орхоэпидидимит, что приводит к отсрочке установления правильного диагноза [52]. 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 любых подозрительных случаях необходимо проводить УЗИ. Всем пациентам с образованием в мошонке должен быть поставлен правильный диагноз [53].

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 [54]. Данное исследование недорогое, его необходимо проводить даже при наличии опухоли, которая клинически очевидна [55].

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 [56, 57].

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 [54, 58].

5.3. Опухолевые маркеры крови на момент постановки диагноза

Опухолевые маркеры крови являются прогностическими факторами и используются как в диагностике, так и при стадировании [59]. 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 [51, 60]. АФП повышен у 50–70%, ХГЧ – у 40–60% пациентов с НГОЯ. Увеличение уровня одного или двух маркеров наблюдается примерно в 90% случаев НГОЯ. Повышенный уровень ХГЧ обнаруживается на момент диагностики семиномы или увеличивается при наблюдении у 30% пациентов [31].

ЛДГ является менее специфическим маркером, его концентрация пропорциональна объему опухоли. Его уровень может быть повышенным у 80% пациентов с распространенным раком яичка [31]. 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 [61].

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) могут играть роль в диагностике [62].

5.4. Хирургическая ревизия паховой области и орхифуникулэктомия

У всех пациентов с подозрением на образование яичка следует проводить хирургическую ревизию яичка с выведением последнего вместе с оболочками в операционную рану. При обнаружении злокачественной 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 [63].

При диссеминированном опухолевом процессе и метастазах, представляющих непосредственную угрозу жизни, особенно если клиническая картина очень напоминает рак яичка, и/или при 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 соб-

людения всех необходимых мер предосторожности. Органосохраняющая операция рекомендуется при синхронных билатеральных опухолях яичка, метахронных билатеральных 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 ТИН (см. раздел 5.7).

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 см², 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.

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%
АЕ1/АЕ3	-	20/36%	+ (очаговая)	95% (слабая)	±	±	-	-	Сертоли 64% Лейдига 42%
ЕМА	-	2%	5%	2%	-	46%	-	-	±
СЕА	-	-	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-фетопротейин; ХГЧ – хорионический гонадотропин человека; CD117(c-KIT) – иммуногистохимический маркер; ПЩФ – плацентарная щелочная фосфатаза; альфа-ингибин – пептидный гормон; кальретинин – кальций-связывающий белок массой 29 кД; АЕ1/АЕ3 – цитокератины; ЕМА – эпителиальный мембранный антиген; РЭА – раково-эмбриональный антиген; GATA 3 – фактор транскрипции; ЧПЛ – человеческий плацентарный лактоген; CgA – хромогранин А; Synapto – нейроэндокринные маркеры; p63 – связанный с трансформацией белок 63.

- Микроскопические особенности и постановка диагноза: определяется гистологический тип опухоли (указываются отдельные компоненты согласно классификации ВОЗ 2004 г. и их процентное содержание в опухоли) [64]:
 - наличие или отсутствие перитуморальной венозной или лимфатической инвазии;
 - наличие или отсутствие инвазии в белочную, влагалищную оболочку, сеть яичка, придаток или семенной канатик;
 - наличие или отсутствие внутриканальцевой герминогенной неоплазии (ТИН) в паренхиме вне опухоли.
- Категория pT по классификации TNM 2016 г. [30].
- Иммуногистохимические исследования: при семиноме и смешанных герминогенных опухолях АФП и ХГЧ.

В сомнительных случаях рекомендуются следующие иммуногистохимические маркеры:

- при семиноме: цитокератины (САМ 5.2), PLAP, С-KIT;
- при внутриканальцевой герминогенной неоплазии: PLAP, С-KIT;
- другие рекомендуемые маркеры: хромогранин А (Сg А), Ki-67 (MIB-1).

5.8. Диагностика и лечение внутриканальцевой герминогенной неоплазии in situ (GCNIS)

Для исключения GCNIS было предложено выполнять биопсию контралатерального яичка [65]. Несмотря на то что в некоторых странах биопсия второго яичка является общепринятой практикой [66], низкая частота встречаемости GCNIS и контралатеральных метастатических опухолей яичка (до 9 и 2,5% соответственно) [67, 68], осложнения лечения GCNIS и тот факт, что большинство метастатических опухолей выявляются на ранних стадиях, ставят под сомнение целесообразность выполнения рутинной биопсии контралатерального яичка всем пациентам [69, 70].

До сих пор не существует единого мнения по поводу того, всегда ли нужно исключать GCNIS контралатерального яичка. Тем не менее биопсию второго яичка все же следует предлагать пациентам группы высокого риска по контралатеральной GCNIS с размером яичка < 12 см³, 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 [36, 49, 71–73]. Для увеличения диагностической чувствительности предпочтительна двойная биопсия [72]. Следует информировать больных о том, что опухоль может возникнуть и при отрицательном результате биопсии [74].

При обнаружении GCNIS 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 [37, 69, 75, 76]. У пациентов детородного возраста, желающих зачать ребенка, можно отложить ЛТ и проводить динамическое ультразвуковое наблюдение [72]. ХТ намного менее эффективна, а показатели излечения имеют дозозависимый характер [77].

При обнаружении GCNIS и здоровом контралатеральном яичке возможными вариантами ведения пациентов являются орхифуникулэктомия или тщательное наблюдение (с риском развития рака яичка в течение пяти лет – 50%) [78].

5.9. Скрининг

На сегодняшний день польза скрининговых программ не доказана [79], 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 семьи рекомендуется регулярное самообследование.

5.10. Рекомендации по диагностике и стадированию рака яичка

Рекомендации	СР
Обязательным методом исследования является УЗИ яичка	А
При высоком риске наличия GCNIS в контралатеральном яичке необходимо предлагать пациенту биопсию и обсудить ее риски	
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	А
С целью стадирования и определения прогностической группы необходимо определять уровень опухолевых маркеров крови (АФП, ХГЧ, ЛДГ) до и через 5–7 дней после орхифуникулэктомии	А

Рекомендации	СР
При опухолях яичка следует оценивать состояние забрюшинных, средостенных и надключичных лимфатических узлов, а также исключать метастазы во внутренние органы	А
Пациентам с семейным анамнезом рака яичка, а также членам их семей рекомендуется регулярно проводить самообследование	

6. ПРОГНОЗ

6.1. Факторы риска системного рецидива при НГОЯ клинической стадии I

При ретроспективном анализе объединенных данных факторы риска развития рецидива семиномы I стадии включали размер первичной опухоли > 4 см и инвазию сети яичка [81]. 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%) [82]. Хотя первичная модель оказалась неприменимой к ретроспективной когорте [83], в других проспективных исследованиях [84, 85, 96] подтверждено прогностическое значение размера опухоли и стромальной инвазии сети яичка.

По данным всех 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 несеминомных опухолей I клинической стадии 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 прогностическую ценность положительного и отрицательного ответа при оценке микрососудистой инвазии [86]. Кроме того, необходимо подтвердить, может ли отсутствие тератомы (в роли качественного показателя в отличие от более субъективного определения процентного содержания эмбрионального рака) независимо дополнять микрососудистую инвазию в качестве прогностического фактора рецидива [87].

В табл. 7.4 представлены значимые патоморфологические прогностические факторы при опухолях I стадии.

Таблица 7.4. Прогностические факторы риска метастазов при раке яичка I стадии

	При семиноме	При несеминомных опухолях
Патоморфологические (при опухолях I стадии)		
Гистологический тип	<ul style="list-style-type: none"> • Размер первичной опухоли (> 4 см) • Инвазия сети яичка 	<ul style="list-style-type: none"> • 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

Пациенты с опухолями яичка часто имеют нарушения спермограммы. 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 [88, 89]. Кроме того, ХТ и ЛТ тоже могут оказывать негативное влияние на фертильность. 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 возможности криоконсервации спермы. Если требуется криоконсервация спермы, ее предпочтительнее провести до орхифуникулэктомии, но в любом случае обязательно до начала ХТ [75, 88–91]. В случае двусторонней орхифуникулэктомии, а также при низком уровне тестостерона после лечения ТИН необходима пожизненная заместительная терапия тестостероном [92]. В случае одно- или двусторонней орхифуникулэктомии можно предложить установку протезов яичка [93]. Подробная информация по данному вопросу содержится в руководстве ЕАУ по мужскому бесплодию [94].

7.2. Герминогенные опухоли яичка

7.2.1. Семинома I стадии

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 орхифуникуэктомия [83, 95–97].

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 по изучению динамического наблюдения. Самое большое исследование в Канаде включало более 1500 больных [98]. 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 пяти лет составляет от 15 до 20%. Большинство рецидивов первично выявляются в лимфатических узлах, расположенных ниже диафрагмы [99].

У пациентов группы низкого риска (размер опухоли ≤ 4 см и отсутствие инвазии в сеть яичка) частота рецидивов при наблюдении составляет 6% [85]. Одним из возможных методов лечения рецидива сеиномы, 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 в случае повторного рецидива [100]. В настоящее время продолжается изучение комбинации карбоплатина и современной ЛТ для лечения рецидива сеиномы с небольшим объемом поражения, выявленного при наблюдении.

Общая канцероспецифическая выживаемость пациентов с сеиномой I стадии при динамическом наблюдении в специализированных центрах составляет 97–100% [99, 100]. 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 (AUC 7) и адъювантной ЛТ, не показано различий в частоте возникновения рецидивов, времени до прогрессирования и выживаемости при медиане наблюдения четыре года [101–103]. Поэтому адъювантная терапия карбоплатином (AUC 7) может быть альтернативой ЛТ или динамическому наблюдению при I стадии сеиномы [99, 101–103]. Два курса адъювантной ХТ карбоплатином снижают риск рецидива до 1–3% [82, 104]. При отдаленном наблюдении частота рецидива после адъювантной ХТ карбоплатином составляет 15%. Не у всех больных с рецидивом можно добиться излечения [105].

7.2.1.3. Адъювантная лучевая терапия и различное лечение в зависимости от риска

Клетки сеиномы 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% [106–108]. Адъювантная ЛТ наддиафрагмальных лимфатических узлов при сеиноме I стадии не показана.

Что касается дозы облучения, MRC недавно завершил крупное рандомизированное исследование по сравнению эффективности адъювантной ЛТ до СОД 20 и 30 Гр при сеиноме I стадии, в котором показана эквивалентность обеих доз в отношении частоты рецидивов [107]. Частота серьезных отдаленных лучевых осложнений составила менее 2%. Умеренная хроническая гастроинтестинальная токсичность развилась у 5% пациентов, а умеренная острая гастроинтестинальная токсичность – у 60% [106]. Главным фактором, сдерживающим применение ЛТ, является повышение риска развития второй негерминогенной опухоли [109–111].

Лучевое воздействие на контралатеральное яичко, вероятно, можно снизить экранированием мошонки [109].

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 I стадии 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 [81], а затем подтверждены в проспективных исследованиях [85, 96, 112]. 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 подхода к риск-адаптированному лечению. Согласно ранним результатам с ограниченным наблюдением, риск развития рецидива в течение пяти 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) [85, 112].

7.2.1.5. Рекомендации по лечению семиномы I стадии

Рекомендации	СР
Наблюдение является рекомендуемым вариантом ведения (при наличии технических возможностей и согласия пациента следовать врачебным рекомендациям)	A*
Если планируется ХТ на основе карбоплатина, следует рекомендовать один курс в дозе AUC 7	A
Пациентам группы очень низкого риска адъювантное лечение не рекомендуется	A
ЛТ в качестве адъювантного лечения не рекомендуется	A

* Степень рекомендаций повышена на основании консенсуса рабочей группы.

7.2.2. Несеминозные герминогенные опухоли яичка I стадии

В связи с наличием скрытых микрометастазов у 30% пациентов с НГОЯ I клинической стадии 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 I клинической стадии. В самом большом исследовании динамического наблюдения показана частота рецидивирования, равная 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 [114, 115]. Примерно у 35% пациентов был нормальный уровень опухолевых маркеров к моменту развития рецидива. Около 60% рецидивов развилось в забрюшинных лимфатических узлах. Несмотря на тщательное наблюдение, у 11% пациентов размеры рецидивной опухоли были большими.

Немного меньшую частоту рецидивов по данным исследований по динамическому наблюдению по сравнению с исследованиями, в которых стадирование проводилось после забрюшинной лимфаденэктомии (ЗЛАЭ) [116], можно объяснить тем, что в исследования динамического наблюдения не включались больные с высоким риском прогрессирования. На основании данных общей канцероспецифической выживаемости пациентам с НГОЯ I клинической стадии и неопределенным риском можно предлагать динамическое наблюдение в условиях специализированной программы при условии информированности пациента о вероятности рецидива и возможном лечении, а также его готовности соблюдать рекомендации врачей [117, 118].

7.2.2.2. Адъювантная химиотерапия

У пациентов с НГОЯ I клинической стадии риск рецидива в течение двух лет после орхифуникулэктомии составляет 14–48%. В 1996 г. в проспективном исследовании MRC предложена адъювантная ХТ по схеме ВЕР (этопозид + цисплатин + блеомицин) [119]. В последующем адъювантную ХТ предлагали преимущественно пациентам с высоким риском рецидива (при наличии сосудистой

инвазии) [119–121]. В этих работах, суммарно включивших более 200 больных, с медианой наблюдения, достигающей в некоторых отдельных сериях 7,9 года [119], 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 [122]. 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 [123]. 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 ВЕР в качестве адъювантного лечения НГОЯ I стадии 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%). 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) [124].

По результатам общественного проспективного исследования авторы рекомендовали один курс ХТ по схеме ВЕР пациентам с лимфососудистой инвазией, а при ее отсутствии можно выбирать между наблюдением и одним курсом ХТ по схеме ВЕР [125]. Через пять лет частота рецидивов у 490 мужчин в группе ВЕР 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 [126]. Эти данные свидетельствуют о том, что адъювантная ХТ позволяет профилактировать > 90% рецидивов и, что более важно, после 3,3 года 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 [109]. К настоящему времени данные отдаленного наблюдения и токсичности доступны лишь для небольшого числа пациентов [127].

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 [128]. При увеличении интервала между КТ (оправданность такой схемы была подтверждена при динамическом наблюдении пациентов с НГОЯ I клинической стадии) можно значительно снизить стоимость наблюдения [129].

7.2.2.3. Различное лечение в зависимости от риска

Адаптированное по риску лечение является альтернативой наблюдению для всех пациентов с НГОЯ I клинической стадии. Тактика ведения различается в зависимости от наличия или отсутствия сосудистой инвазии. Выбор лечения в зависимости от риска является адекватным подходом у пациентов с НГОЯ I клинической стадии, поскольку в ряде исследований показано, что при таком подходе наблюдаются схожие показатели выживаемости и эффективности всех доступных на сегодня методов лечения, и они достигают почти 100% [119–121, 125, 126, 130–132].

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 ВЕР 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 ВЕР.

В случае рецидива после одного цикла ВЕР показано три дополнительных курса ВЕР. 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 ВЕР в качестве адъювантного лечения, с различием 7% в пользу ХТ. В группе ХТ частота рецидива была статистически значимо ниже, чем в группе ЗЛАЭ [124].

При проведении ЗЛАЭ в рамках многоцентровых исследований выше частота местного рецидива и осложнений [124, 133]. По этой причине нервосберегающая ЗЛАЭ (НС-ЗЛАЭ), 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) [133, 134]. При отсутствии метастазов в удаленных забрюшинных лимфатических узлах (стадия p1) у 10% больных в дальнейшем тем не менее развиваются отдаленные метастазы [86, 134]. Если не проводить адъювантную ХТ при наличии метастазов в лимфоузлах, частота рецидива составляет 31% [134].

Наличие сосудистой инвазии, преимущественно эмбриональной карциномы, категория pT, а также большое число лимфоузлов с экстранодальным прорастанием 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 [134, 135].

Динамическое наблюдение после ЗЛАЭ значительно проще и дешевле по сравнению с наблюдением после орхифуникулэктомии в связи с отсутствием необходимости частых КТ-исследований органов брюшной полости [136]. Если имеются показания к выполнению диагностической ЭЛАЭ, в специализированных центрах допустима лапароскопическая или робот-ассистированная ЗЛАЭ. Этот минимально инвазивный метод не может рекомендоваться в качестве стандартного, если он выполняется вне специализированного лапароскопического центра [137].

7.2.2.5. Рекомендации по лечению несеминомных герминогенных опухолей яичка I стадии

Рекомендации	УД	СР
Информируйте пациентов с НГОЯ I стадии обо всех вариантах адъювантной терапии после орхифуникулэктомии (наблюдение, ХТ и ЗЛАЭ), включая показатели рецидива для каждого подхода и отдаленные осложнения	2a	A*
Пациентам с НГОЯ I клинической стадии рекомендуется предлагать наблюдение и адаптированное по риску лечение в зависимости от наличия сосудистой инвазии (см. ниже)	2a	A*
Если пациент отказывается от активного наблюдения, в качестве адъювантной терапии можно провести один курс ХТ по схеме ВЕР, поскольку она превосходит ЗЛАЭ в отношении показателей рецидивов	1b	A*
При развитии маркер-положительного рецидива и/или прогрессирования опухоли во время наблюдения показано повторное лечение, включающее три или четыре курса ХТ по схеме ВЕР, согласно группе прогноза IGCCCG, с последующей ЗЛАЭ при необходимости	2a	A

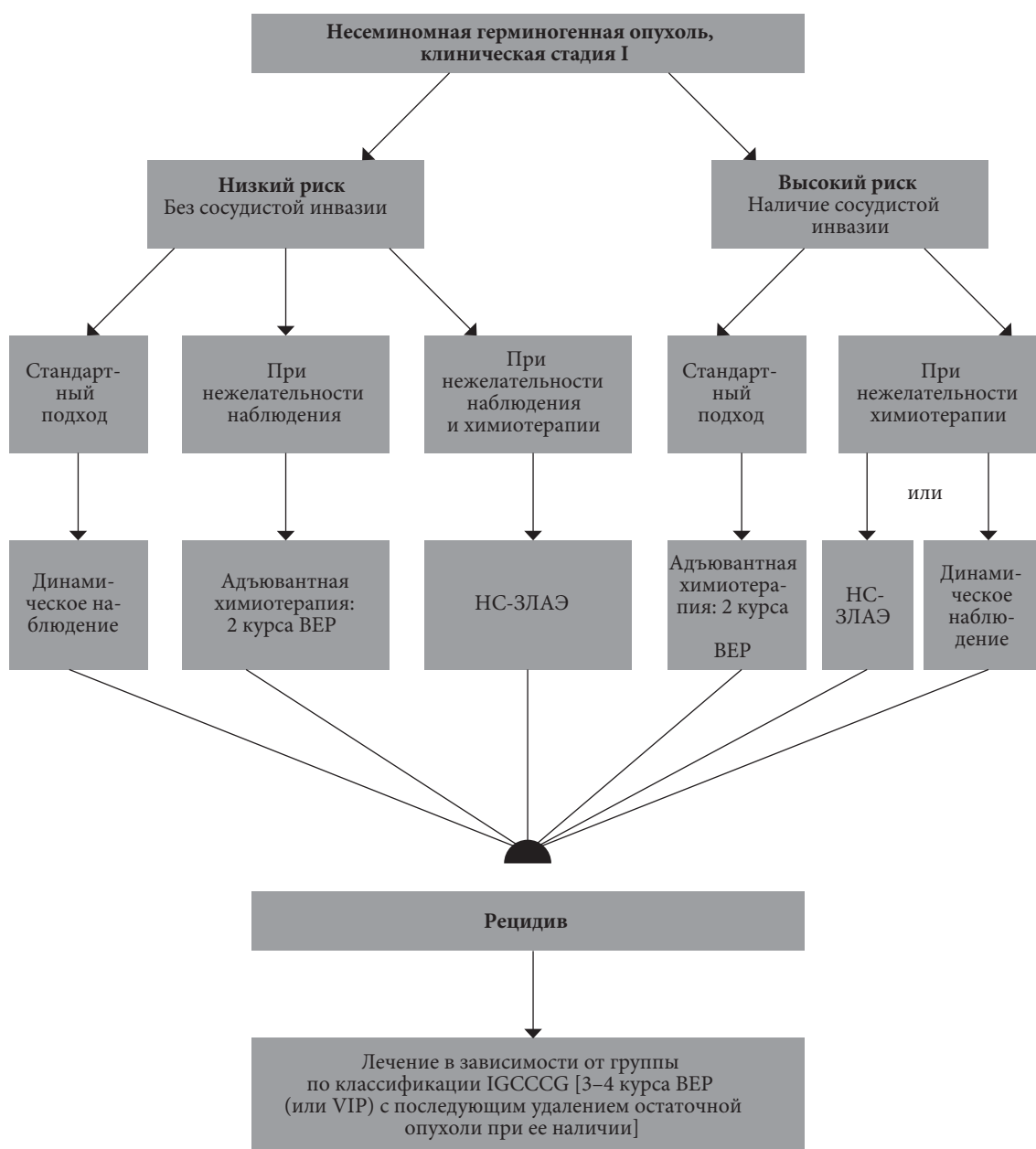
* Степень рекомендаций повышена на основании консенсуса рабочей группы.

7.2.2.6. Различное лечение опухолей яичка I клинической стадии в зависимости от наличия сосудистой инвазии

Стадия 1A (pT1, нет сосудистой инвазии): низкий риск	УД	СР
Показано наблюдение, если пациент согласен следовать схеме обследования	2a	A
Пациентам низкого риска, которые отказываются от активного наблюдения (или оно невозможно), показан один курс ХТ по схеме ВЕР	2a	A*
Стадия 1B (pT2–pT4): высокий риск		
Рекомендован один курс первичной ХТ по схеме ВЕР	2a	A*
Необходимо информировать пациентов, которым проводится адъювантная ХТ, о сравнительных преимуществах и недостатках одного и двух курсов по схеме ВЕР	2a	A*
Пациентам, которые отказываются от адъювантной ХТ, можно предлагать наблюдение		A*
НС-ЗЛАЭ можно проводить только очень тщательно отобранным пациентам; в случае противопоказаний к адъювантной ХТ и больным, которые отказываются от динамического наблюдения		A*

* Степень рекомендаций повышена на основании консенсуса рабочей группы.

На рис. 7.1 представлен алгоритм лечения пациентов с НГОЯ стадии I.



VIP – цисплатин + этопозид + ифосфамид; НС-ЗЛАЭ – забрюшинная лимфаденэктомия с нервосбережением.

* Необходимо обсуждать с каждым пациентом все варианты лечения, чтобы он мог принять решение по дальнейшей тактике лечения.

Рис. 7.1. Алгоритм лечения пациентов с НГОЯ I клинической стадии после орхифуникулэктомии в зависимости от индивидуальных факторов риска [31]

7.3. Метастатические герминогенные опухоли

Лечение метастатических герминогенных опухолей зависит:

- от гистологического строения первичной опухоли;
- прогностической группы по классификации IGCCCG, основанной на анализе 5202 случаев НГОЯ и 660 случаев сеиномы (см. табл. 7.3) [139];
- 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. ниже).

7.3.1. Клиническая стадия IS с (постоянно) повышенным уровнем опухолевых маркеров

Следует тщательно следить за опухолевыми маркерами АФП и ХГЧ до тех пор, пока их уровни не вернуться 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. После выполнения ЗЛАЭ у 87% таких пациентов обнаруживаются метастазы в забрюшинных лимфатических узлах [140]. 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) [123] после первичной ХТ [141], или выполнить ЗЛАЭ [129].

По данным популяционного исследования, высокий уровень ЛДГ и ХГЧ сохраняется у 19 и 15% пациентов с семиномой I стадии 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 [142].

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 IIА/В)

7.3.2.1. Семинома стадии IIА/В

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 восьми 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 трех циклов ХТ по схеме ВЕР (включая ЗЛАЭ или ЛТ в сочетании с одним курсом ХТ карбоплатином).

До настоящего момента стандартом лечения сеиномы стадии IIА/В является ЛТ, частота рецидива которой составляет 9–24% [143, 144]. 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 сеиномы была в семь раз ниже, чем смертность по другим причинам [145]. В большинство исследований включены пациенты, которым проводилось облучение большого таргетного объема с подведением высокой дозы, хотя в ряде последних публикаций описаны современные режимы ЛТ [146]. Доза облучения при стадиях IIА и IIВ составляет примерно 30 и 36 Гр соответственно. Поля облучения включают в себя парааортальные и ипсилатеральные подвздошные лимфатические узлы (поле в форме «хоккейной клюшки»). При стадии IIВ боковые границы зоны облучения должны располагаться на 1,0–1,5 см латеральнее пораженных забрюшинных лимфатических узлов. При использовании такого подхода безрецидивная выживаемость составляет 92% при стадии IIА и 90% – при стадии IIВ. Общая выживаемость при этом близка к 100% [143, 144]. Напротив, при снижении дозы до 27 Гр частота рецидивов при стадии IIА составляет 11% [100, 146].

Альтернативой ЛТ при стадии IIВ является проведение ХТ (три курса ВЕР или четыре курса ЕР (этопозид + цисплатин) при противопоказаниях к блеомицину). К настоящему времени не проводилось рандомизированных исследований, в которых бы сравнивали ЛТ и ХТ. В недавнем метаанализе 13 исследований высокого качества сравнивали эффективность и токсичность ЛТ и ХТ при сеиноме стадии IIА и IIВ [147]. ЛТ и ХТ обладают сопоставимой эффективностью при обеих стадиях, однако при сеиноме стадии IIВ 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). На основании этих данных стандартным методом лечения при стадии IIВ являются три курса ХТ по схеме ВЕР. При стадии IIА ЛТ выступает в качестве метода выбора.

При метастатическом процессе ХТ карбоплатином в режиме монотерапии не является альтернативой стандартной ХТ по схеме ЕР или ВЕР [148].

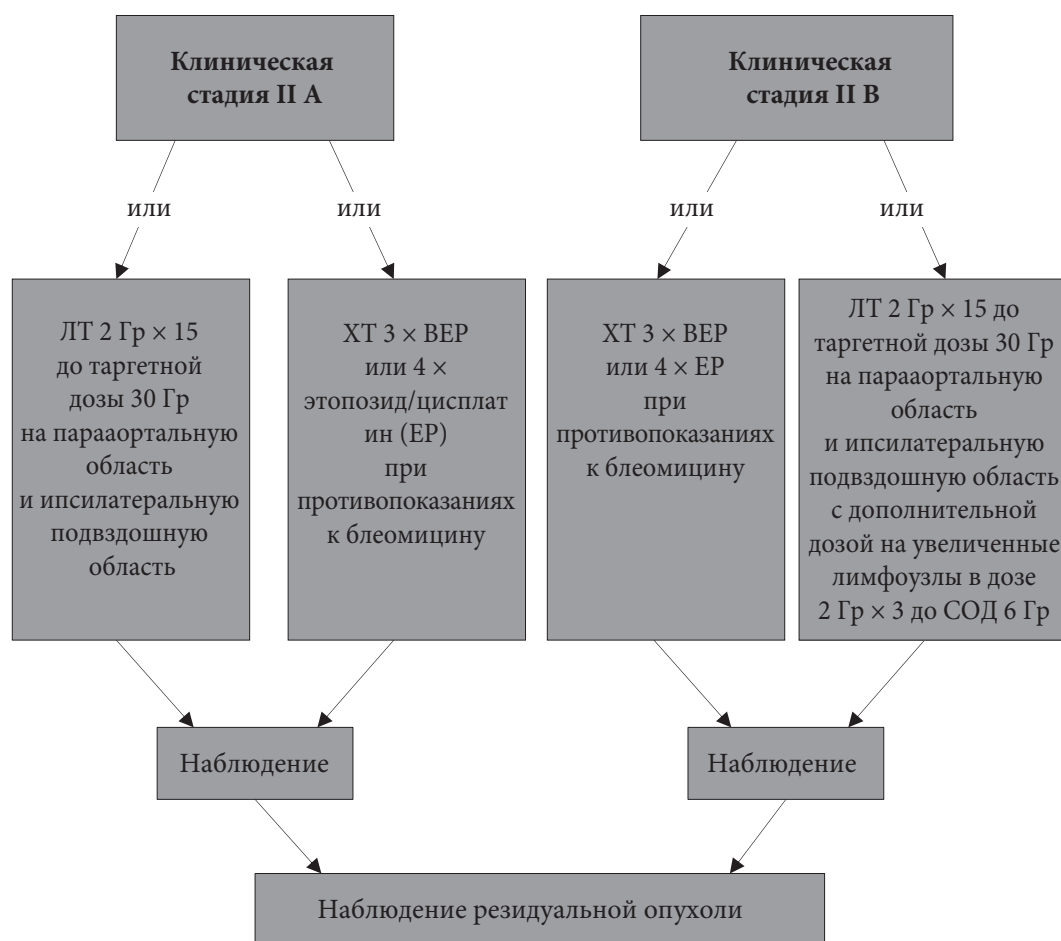


Рис. 7.2. Варианты лечения пациентов с семиномой клинической стадии II А и В

7.3.2.2. Несеминозные опухоли стадии IIА/В

Считается общепринятым, что лечение следует начинать с ХТ во всех случаях диссеминированных НГОЯ, за исключением опухолей IIа стадии и чистой тератомы с нормальным уровнем опухолевых маркеров, при которых альтернативой ХТ является первичная ЗЛАЭ или динамическое наблюдение для уточнения стадии [128, 149].

При выборе динамического наблюдения первое контрольное обследование следует проводить через шесть недель. Уменьшение образования свидетельствует о его неопухоловой 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) НС-ЗЛАЭ является методом первой линии, и ее должен выполнять опытный хирург из-за подозрения на тератому [149]. Пациентов с увеличивающимся образованием и растущим уровнем АФП или ХГЧ оперировать не следует, им показано проведение ХТ по схеме ВЕР, как при распространенном процессе, в соответствии с рекомендациями IGCCCG (рис. 7.2). Альтернативой стратегии наблюдения при маркер-отрицательных несеминозных опухолях стадии IIА/В с подозрением на недифференцированную злокачественную опухоль является биопсия (под КТ- или УЗ-наведением), если она технически выполнима. При выявлении рецидива маркер-отрицательной опухоли стадии IIА/В в течение двух и более лет после первичной диагностики рекомендуется выполнить биопсию под КТ- или УЗ-наведением для подтверждения диагноза рецидива ГОЯ. К настоящему времени опубликовано недостаточно данных по ФДГ-ПЭТ в этой ситуации.

ХТ и ЗЛАЭ в первой линии сравнимы по эффективности, но отличаются побочными эффектами и последствиями, что позволяет привлечь больного к активному выбору лечебной тактики [150]. В обоих случаях эффективность лечения достигает 98% [151–153].

На рис. 7.3 представлен алгоритм лечения пациентов с НГОЯ клинической стадии ПА.

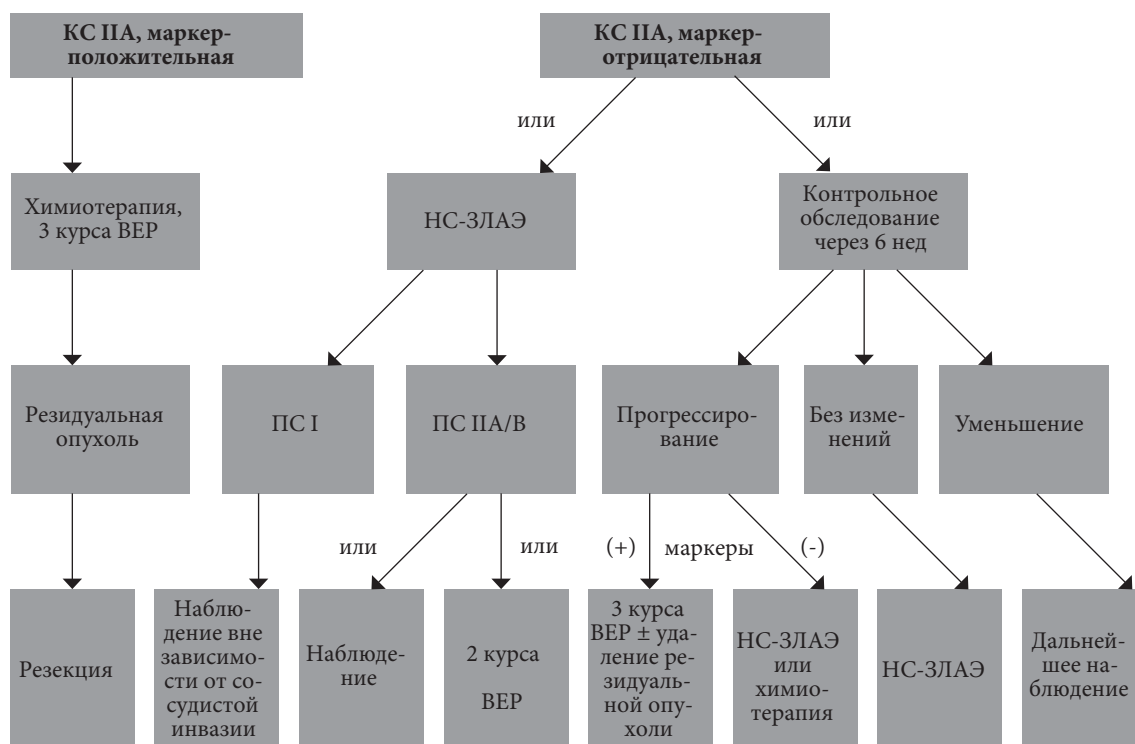


Рис. 7.3. Алгоритм лечения больных с НГОЯ клинической стадии ПА

7.3.3. Диссеминированные опухоли большого объема (стадии ПС и Ш)

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 [154]. Недавно полученные данные показывают, что четыре курса ХТ по схеме EP дают излечение практически во всех случаях сеиномы хорошего прогноза [155]. По этой причине стандартом лечения сеиномы хорошего прогноза является ХТ по схеме ВЕР (три курса) или EP (четыре курса). При наличии противопоказаний к блеомицину следует назначить четыре курса EP [156]. Лечение резидуальных образований после ХТ описано в разделе 7.5.2.

7.3.3.1.2. Семинома группы промежуточного прогноза

Для пациентов с сеиномой промежуточного прогноза рекомендуемые варианты лечения включают четыре курса по схеме ВЕР или VIP (при наличии противопоказаний к блеомицину), хотя к настоящему времени не проводилось рандомизированных исследований, в которых бы отдельно оценивали эту редкую группу больных [157]. Риск-адаптированный подход при метастатической сеиноме для четырех курсов ХТ по схеме EP у пациентов группы хорошего прогноза и четырех курсов по схеме VIP у больных группы промежуточного прогноза дает показатели общей выживаемости 99 и 87% соответственно [155].

7.3.3.1.3. НГОЯ группы хорошего прогноза

Методом выбора при первичном лечении больных с НГОЯ группы хорошего прогноза является проведение трех курсов ХТ по схеме ВЕР (табл. 7.5). При диссеминированных НГОЯ доказано преимущество этого режима перед схемой PVB (цисплатин + винбластин + блеомицин) [158, 159]. По эффективности трехдневная схема ВЕР сравнима с пятидневной, но обладает большей токсичностью (при использовании четырех курсов) [160], в связи с чем рекомендуется пятидневная схема.

Таблица 7.5. Схема ВЕР (интервал 21 день)

Препарат	Доза	Дни введения
Цисплатин	20 мг/м ²	1–5-й*
Этопозид	100 мг/м ²	1–5-й
Блеомицин	30 мг	1, 8, 15-й

* Плюс инфузионная терапия.

В редких случаях, при противопоказаниях к применению блеомицина, можно проводить четыре курса по схеме EP [139, 159]. Данные рандомизированного исследования GETUG (French Groupe d'Etude des Tumeurs Genito-Urinaires) позволяют предположить, что при использовании в подобной ситуации схемы ВЕР смертность в два раза ниже, чем при схеме EP, хотя не было достигнуто статистически значимого различия [161]. Кроме того, живые клетки чаще встречаются в препаратах после ЗЛАЭ у больных, получавших четыре курса ХТ по схеме EP, по сравнению с тремя курсами по схеме ВЕР (31,9 и 7,8%, $p < 0,001$) [162, 163]. Вероятность адъювантной ХТ после ЗЛАЭ выше в случае первичного проведения четырех курсов ХТ по схеме EP, что тем самым может компенсировать менее токсическое лечение. Возраст является неблагоприятным фактором эффективности трех курсов ХТ по схеме ВЕР [164].

Терапию следует проводить без редукции доз, с интервалом 21 день. Отсрочка в начале очередного курса оправдана только при лихорадке, сопровождающейся нейтропенией < 1000 /мкл, или тромбоцитопении $< 100\ 000$ /мкл. Показаний к профилактическому применению ростовых факторов, таких как гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), нет. Однако Г-КСФ рекомендуется назначать профилактически, если после одного из предыдущих курсов ХТ имело место серьезное инфекционное осложнение или была отсрочка лечения вследствие миелотоксичности [165].

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 четыре курса ХТ в режиме ВЕР [139, 166]. В рандомизированном исследовании, в котором сравнивали четыре курса ХТ по схеме ВЕР и комбинацию этого режима с паклитакселом (Т-ВЕР), не показано улучшения общей выживаемости [167]. Общая токсичность схемы Т-ВЕР выше, чем у ВЕР, поэтому ее нельзя рекомендовать в качестве стандартного режима.

7.3.3.1.5. НГОЯ группы плохого прогноза

Для больных группы плохого прогноза по IGCCCG стандартным лечением также считается проведение четырех курсов ХТ в режиме ВЕР. Четыре курса ХТ по схеме PEI (цисплатин + этопозид + ифосфамид) сравнимы по эффективности с ВЕР, но обладают более выраженной миелотоксичностью [168, 169]. Пятилетняя безрецидивная выживаемость данной группы составляет 45–50%. В четырех рандомизированных исследованиях в целом не показано преимуществ высокодозной ХТ у пациентов неблагоприятной прогностической группы [33, 170–172]. Тем не менее больные с медленным снижением уровня маркеров после первого или второго цикла могут представлять прогностически худшую подгруппу [33, 34]. На сайте www.igr.fr/calcul-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 дозировки позволяет улучшить выживаемость без прогрессирования, но не влияет на общую выживаемость больных с неадекватным ранним снижением уровня опухолевых маркеров [35]. На основании результатов этого исследования пациентов с неадекватным снижением уровня опухолевых маркеров после одного курса ВЕР необходимо переводить на более интенсифицированный режим ХТ [173, 174]. 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 [175, 176].

В связи с более высокой выживаемостью больных после высокодозной ХТ по сравнению со стандартной, которая показана в исследовании типа «случай – контроль» [34, 177], 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 [12, 155]. 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 [178, 179].

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 ВЕР в первом цикле ХТ (курс ЕР только три дня и без блеомицина) [178].

7.4. Оценка эффекта терапии и последующее лечение

7.4.1. Оценка эффекта терапии

Оценка эффекта терапии производится при помощи рентгенологического обследования и повторной оценки уровня опухолевых маркеров. В случае падения уровня маркеров на фоне стабилизации или регрессии опухоли показано проведение ХТ в полном объеме (три-четыре курса в зависимости от исходной стадии) [139, 180, 181]. Если на фоне снижения уровня опухолевых маркеров отмечается рост метастазов, то удаление резидуальной опухоли рекомендуется после завершения индукционной ХТ или экстренно, в зависимости от размера очагов [182].

Рост маркеров после двух курсов ХТ служит ранним показателем неэффективности назначенной терапии и показанием для смены схемы лечения. Такие пациенты обычно являются кандидатами для участия в клинических исследованиях новых препаратов [183]. Пациентам с медленным снижением опухолевых маркеров после первых одного-двух циклов ХТ можно интенсифицировать дозу (см. раздел 7.4.3.1.5.). 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 мониторингом уровня АФП. Повторная ХТ показана только в случае подтвержденного роста уровня маркеров [184, 185].

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 [186–189].

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 жизнеспособности данных узлов. Выполнение ФДГ-ПЭТ пациентам с резидуальной опухолью < 3 см не обязательно [45].

В случае положительного результата ФДГ-ПЭТ после ХТ без увеличения объема рекомендуется повторное исследование через шесть 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) [190–192]. У пациентов с одновременным повышением ХГЧ при прогрессии сеиномы после первой линии ХТ необходимо проводить повторную ХТ (или ЛТ при очень небольшом объеме рецидивной опухоли). Пациентам с прогрессией без подъема ХГЧ перед началом повторной ХТ необходимо выполнять гистологическую верификацию (например, с помощью биопсии, миниинвазивной или открытой операции).

Если показана ЗЛАЭ, ее необходимо проводить в специализированных центрах, поскольку резидуальные очаги трудно удалять вследствие выраженного фиброза [191]. В таких случаях можно сохранить эякуляцию [193].

7.4.2.2. НГОЯ

После проведенной ХТ первой линии по схеме ВЕР живые опухолевые клетки в резецированной опухоли обнаруживаются только в 6–10% случаев, зрелая тератома – в 50%, а некроз и склероз – в 40% [47]. ФДГ-ПЭТ не рекомендуется для повторного стадирования после ХТ [42]. Пациенты с НГОЯ, у которых после ХТ наступила полная ремиссия (отсутствие признаков заболевания), не нуждаются в операции [195, 196]. Всем пациентам с размером резидуальных очагов > 1 см по короткой оси на КТ обязательно проводится хирургическое лечение [197–200].

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 [201]. 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 [202]. Альтернативным вариантом для пациентов с резидуальными очагами < 1 см является

динамическое наблюдение, учитывая показатели рецидива от 6 до 9%, в зависимости от времени наблюдения [195, 196]. В исследованиях с длительностью наблюдения 15,5 лет рецидив развился у 12 из 141 пациентов (9%), несмотря на полный ответ после первичного лечения [196], хотя у восьми 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 первой линии или других вариантов повторного лечения намного выше риск выявления живых опухолевых клеток [203]. По этой причине им необходимо выполнять хирургическое лечение даже при размере резидуальных очагов < 1 см [195, 196].

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) [196, 201, 204–207].

При сохраняющемся большом объеме забрюшинных лимфатических узлов показано удаление всех тканей из зон первичного метастазирования в течение 2–6 недель после окончания ХТ. Следует по возможности выполнять нервосберегающие операции [196, 201, 204]. 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 [208–210].

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 [197]. 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 легких [211].

Если при гистологическом исследовании очагов в первом легком выявляется полный некроз, резекция очагов в контралатеральном легком не обязательна, хотя в 20% случаев наблюдается расхождение гистологической картины в обоих легких [212, 213].

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 поражения опухолью (например, почки, поясничной мышцы или крупных сосудов) с последующей реконструкцией (протезирование полой вены или аорты) [214, 215]. У пациентов группы умеренного и плохого прогноза и резидуальными очагами > 5 см вероятность вмешательства на сосудах достигает 20% [216]. Поэтому необходимо направлять таких пациентов 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 [217]. В таких центрах значительно ниже показатели периоперационной смертности – 0,8% против 6% [13]. В руках хирурга, специализирующегося на данных операциях, риск местного рецидива снижается с 16% до 3% при более высокой частоте радикального удаления опухоли [14].

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 десятилетнюю выживаемость после первой спасительной ХТ на основе таксанов до 70% [218]. Кроме того, при интенсивной спасительной ХТ хирургическое лечение остается краеугольным методом достижения длительной полной ремиссии у 20% больных [219, 220].

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 [221].

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 герминоген-

ной 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 [205] (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 [222]. Прогноз, безусловно, ухудшается при обнаружении жизнеспособной злокачественной герминогенной опухоли в операционном материале после второй и третьей линий ХТ. В последнем случае проводить послеоперационную ХТ нецелесообразно, так как она не улучшает прогноз [223].

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 [224]. Режимы выбора в данной ситуации являются четыре курса триплетного режима, который включает цисплатин, ифосфамид и третий препарат: этопозид (PEI/VIP), паклитаксел (TIP) или, возможно, гемцитабин (GIP) (табл. 7.6) [225]. Ни в одном из рандомизированных исследований эти режимы не сравнивались. Из-за потенциально летального риска гематологической токсичности их можно использовать только в сочетании с Г-КСФ и при участии опытного онколога.

В единственном рандомизированном исследовании не показано преимущества в общей выживаемости у пациентов, которые получали три цикла винбластин/ифосфамида/цисплатина (VeIP) + один цикл консолидационной высокодозной ХТ по сравнению с четырьмя циклами VeIP [226]. Вследствие ряда методологических причин такой дизайн исследования считается устаревшим.

Тем не менее имеются данные крупных ретроспективных анализов, которые свидетельствуют о том, что при рецидиве после первой линии ХТ имеются различные прогностические группы [227, 228], и на основании шкалы Lorch-Beyer можно выделить пять подгрупп (табл. 7.7). Эти данные подтверждены в нескольких исследованиях [229, 230]. Прогностическое влияние опухолевых маркеров показано как в рамках первой линии ХТ, так и в случае рецидива опухоли [231]. Хотя переход к индукционной ХТ отрицательно влияет на общую выживаемость, предыдущее использование паклитаксела не связано с отрицательными результатами [232].

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 для сравнения высокодозной ХТ с традиционными дозами препаратов у пациентов с рецидивом после терапии первой линии (Tiger). Если использовать при рецидиве высокодозную ХТ, последовательные циклы лечения высокими дозами карбоплатина и этопозиды являются предпочтительными перед одним высокодозным режимом, поскольку в первом случае наблюдается меньше летальных исходов, связанных с токсичностью [233].

Очень важное значение имеет то, чтобы такие пациенты получали лечение в специализированных центрах, участвуя в клинических исследованиях.

Таблица 7.6. Схемы PEI/VIP, TIP и GIP (интервал 21 день)

Химиотерапевтические препараты	Препарат	Доза	Дни введения
PEI/VIP	Цисплатин*	20 мг/м ²	1–5-й
	Этопозид	75–100 мг/м ²	1–5-й
	Ифосфамид**	1, 2 г/м ²	1–5-й
TIP	Паклитаксел	250 мг/м ^{2***}	24-часовая инфузия в 1-й день
	Ифосфамид	1, 5 г/м ²	2–5-й
	Цисплатин	25 мг/м ²	2–5-й
	Альтернативный режим		
VeIP	Винбластин	0, 11 мг/кг	1–2-й
	Ифосфамид	1, 2 г/м ²	1–5-й
	Цисплатин	20 мг/м ²	1–5-й

* На фоне гидратации.

** На фоне протекции месной (2-меркаптоэтансульфонат натрия).

*** В схеме MRC используют паклитаксел в дозе 175 мг/м² с инфузией в течение трех часов [234].

Прогностическая шкала IGCCCG-2 включает семь ключевых факторов, приведенных в табл. 7.7. При использовании этих факторов определено пять групп риска с достоверным различием в выживаемости без прогрессии и общей выживаемости (очень низкий риск – -1 балл; низкий риск – 0 баллов; промежуточный риск – 1–2 балла; высокий риск – 3–4 балла и очень высокий риск – более 5 баллов). В табл. 7.8 показаны группы риска и соответствующие показатели двухлетней выживаемости без прогрессии и трехлетней общей выживаемости [235].

Таблица 7.7. Конструкция шкалы IGCCCG-2 [228]

Баллы	-1	0	1	2	3
Параметр					
Гистологическая структура	Семинома	Несеминома			
Первичный очаг		Яички	Забрюшинное пространство		Средостение
Ответ на лечение		CR/PRm-	PRm+/SD	PD	
Интервал без прогрессирования		> 3 мес	3 мес 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 7.8. Выживаемость без прогрессии и общая выживаемость для всех пациентов в соответствии с прогностической шкалой IGCCCG-2 [228]

	<i>n</i>	%	Отношение риска	Двухлетняя выживаемость без прогрессии	Трехлетняя общая выживаемость
Балл по шкале (<i>n</i> = 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
<i>Пропущен</i>	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 [228]. 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 [237–238]. У пациентов с хорошей функцией почек можно попробовать повторно использовать цисплатин в комбинации с гемцитабином и паклитакселом [239].

При хорошем ответе на ХТ и последующем удалении резидуальных очагов шанс на длительное излечение составляет около 15–20% [219, 240]. В настоящее время изучается иммунотерапия ингибиторами иммунных контрольных точек PD1, поскольку в ГОЯ в значительной степени экспрессируется лиганд к PD1 (PDL1). По данным большинства исследований, PDL1 экспрессируют около 50% 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 метастатической несеминомной опухоли первой линии 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 [241, 242]. При технической возможности пациентам с поздними рецидивами несеминомных опухолей 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 [204, 243, 244].

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 [245].

Если же выполнение радикального вмешательства невозможно, следует произвести биопсию новообразования с последующим гистологическим исследованием, согласно результатам которого проводится ХТ. В этих случаях требуется консультация опытного патологоанатома во избежание неверной интерпретации морфологических изменений после лечения герминогенных опухолей [246]. При получении ответа на ХТ рецидива и переводе опухоли в резектабельное состояние показано повторное хирургическое вмешательство. 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 [247].

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%) [248, 249]. 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% [250]. 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 [250]. Консолидирующую ЛТ необходимо использовать даже при полном эффекте после ХТ у пациентов с метастазами в головной мозг, но этот вариант необходимо тщательно обсуждать в рамках терапии первой линии [251]. При сохраняющихся солитарных метастазах в дальнейшем можно рассмотреть вопрос об их оперативном удалении в зависимости от общего состояния больного, строения первичной опухоли и локализации метастазов.

7.4.6. Рекомендации по лечению метастатических герминогенных опухолей

Рекомендации	УД	СР
При небольшом объеме опухоли больным НГОЯ стадии ПА/В с повышенными уровнями маркеров показано проведение трех или четырех курсов ВЕР, как и при распространенных НГОЯ хорошего и промежуточного прогноза по классификации IGCCC	2	A
При стадии ПА/В без повышения уровня маркеров гистологическое исследование можно провести после ЗЛАЭ или биопсии. Через шесть недель наблюдения можно провести повторное стадирование заболевания, прежде чем принимать окончательное решение по дальнейшему лечению	3	B
При метастатическом НГОЯ с умеренным прогнозом методом выбора является проведение четырех курсов ВЕР	1	A

Рекомендации	УД	СР
При метастатическом НГОЯ с плохим прогнозом рекомендуется провести один цикл ХТ по схеме ВЕР и оценить уровень опухолевых маркеров через три недели. При неадекватном снижении показателей необходимо интенсифицировать ХТ. В случае хорошего снижения уровня маркеров следует продолжить ХТ по схеме ВЕР до общего количества четырех курсов	1	А
При наличии рентгенологически определяемой резидуальной НГОЯ на фоне нормального или нормализующегося уровня маркеров после ХТ показано хирургическое удаление всех определяемых резидуальных очагов	2	А
При семиноме клинической стадии IIA/B лечением первой линии может быть ЛТ.		
Лечением второй линии при необходимости является ХТ с использованием тех же режимов, что и при соответствующих прогностических группах по классификации IGCCCG	1	А
При семиноме клинической стадии IIA/B альтернативой ЛТ является ХТ (при хорошем прогнозе – три курса ВЕР или четыре курса ЕР)	1	А
При семиноме стадии IIC и выше проводится ХТ согласно тем же принципам, которые используются при НГОЯ	1	А

8. НАБЛЮДЕНИЕ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ

8.1. Обоснование наблюдения

Основной целью наблюдения в первые пять лет является своевременная диагностика рецидива с целью выбора наименее агрессивных методов радикального лечения [241]. 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 [252]. Опубликовано всего одно рандомизированное исследование, в котором оценивали различные схемы наблюдения, инструментальную диагностику и опухолевые маркеры [129]. В ряде публикаций представлена важная информация [84, 96, 97, 101, 103, 126, 253–255], которая стала основой для рекомендаций, составленных согласительным комитетом по раку яичка Европейского общества медицинской онкологии [256].

Учитывая риски ионизирующего излучения, связанные с повторным выполнением КТ [257], в последние годы рекомендовано снижать количество исследований [1, 258]. На основании различного риска рецидива в зависимости от диагноза и первичного лечения выделяют три основных 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 сеиномы при резидуальных очагах < 3 см или очагах > 3 см, если они не выявляются 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 табл. 7.9–7.11 представлены минимальные рекомендации по наблюдению трех различных групп на основании рекомендаций, разработанных на согласительной конференции [256].

Обычно в опытных 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 пяти лет, как правило, не рекомендуется. Очень поздние рецидивы после пяти лет встречаются редко, с частотой 0,5% в популяционном анализе [245]. По этой причине целью наблюдения после пяти лет служит выявление отдаленных побочных эффектов лечения. В большинстве случаев поздний рецидив диагностируется при появлении симптомов, однако в 50% случаев сеиномой и НГОЯ отмечается повышение уровня опухолевых маркеров [245, 259]. 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 7.9. Рекомендуемый минимальный объем исследований при динамическом наблюдении пациентов с семиномой I стадии 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 7.10. Рекомендуемый минимальный объем исследований при динамическом наблюдении пациентов с НГОЯ I стадии

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% экспертной группы.

** При высоком риске (ЛВИ+) меньшая часть экспертной группы рекомендовала выполнять шесть раз.

*** При высоком риске (ЛВИ+) меньшая часть экспертной группы рекомендовала дополнительно выполнять КТ через 18 месяцев.

Таблица 7.11. 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 [260]. Перед лечением необходимо информировать пациентов о часто встречающихся отдаленных осложнениях, для максимального избегания которых, вероятно, следует соблюдать международные рекомендации. Лечение рака яичка I клинической стадии остается противоречивым, и ряд экспертов рекомендуют динамическое наблюдение во всех случаях, тем самым позволяя избежать ненужной адъювантной ХТ [118], в то время как другие подчеркивают важность автономии пациента и считают весьма привлекательной перспективу избежать спасительного

лечения с его описанными отдаленными осложнениями [261]. К сожалению, неизвестно, какой вид лечения позволит большинству пациентов избежать отдаленной токсичности, которая в настоящее время считается минимальной или отсутствует после адъювантной ХТ [120, 127, 262].

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 [241, 263]. Ниже представлен неполный обзор, и заинтересованные читатели могут обратиться к обзорным статьям по этой теме [260, 263, 264].

8.2.1. Развитие второго рака

Развитие второго рака, связанное с лечением, обычно наблюдается более чем через 10 лет [263]. Риск солидного рака в молодом возрасте повышается после ЛТ и ХТ и остается повышенным в течение не менее 35 лет [110, 265–267]. 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) [110, 111, 266–269]. Hauptmann et al. показали отчетливую связь между дозой облучения и развитием рака желудка и поджелудочной железы [175, 250]. Fung et al. показали, что современные режимы ХТ на основе цисплатина повышают риск развития второго солидного рака на 40% [270].

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 [271]. Риск острой миелоидной лейкемии, по-видимому, связан с дозой цисплатина и этопозида. Увеличение дозы этопозида > 2 г/м² связано с повышением риска развития лейкемии [272]. Важно помнить о том, что большинство пациентов с раком яичка получают намного более низкую дозу этопозида, поэтому абсолютный риск после трех-четырёх курсов ХТ по схеме ВЕР 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 лейкемии. ХТ-индуцированная лейкемия, как правило, диагностируется в первые 10 лет после лечения рака яичка и имеет очень плохой прогноз [273].

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) [274]. Возможно, это связано с длительной супрессией костного мозга, хотя в основе этого риска могут лежать осложнения спасительной терапии (которые достоверно не регистрируются) или 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 три раза повышен риск смерти от легочных заболеваний, чем в общей популяции [274]. Частота отдаленной блеомицин-ассоциированной легочной токсичности составляет от 7 до 21%, и она приводит к летальному исходу у 1–3% больных [275]. 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 [276]. Примечательно, что легочные осложнения связаны с кумулятивной дозой цисплатина, но не зависят от дозы блеомицина [276]. В течение более пяти лет почти у всех 565 пациентов, переживших рак яичка, восстановилась функция легких [277]. 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 тромбоза легочной артерии, операций на легких и группой плохого прогноза IGCCCG [277].

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 [278]. Использование низких доз гепарина во время ХТ позволяет профилактировать тромбоэмболичес-

кие осложнения [279], хотя отсутствуют доказательства первого уровня. У пациентов, переживших рак яичка, выше смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, чем в общей популяции [274, 278]. Кроме того, они чаще встречаются у больных, которым проводилась ХТ, по сравнению с мужчинами, перенесшими только хирургическое лечение [123, 281]. По результатам недавно опубликованного исследования, частота серьезных сосудистых явлений на фоне ХТ на основе цисплатина составляет 0,24% [278]. Метаболический синдром является сильным прогностическим фактором сердечно-сосудистых заболеваний, и его компоненты (артериальная гипертензия, ожирение и гиперхолестеринемия) выявляются чаще по мере интенсификации лечения [282, 283]. Циркулирующая резидуальная платина в крови может провоцировать эндотелиальный стресс [284, 285]. Кроме того, воздействие циркулирующей платины связано с парестезией, гипогонадизмом и гиперхолестеринемией [285].

8.2.6. Феномен Рейно

Феномен Рейно, связанный с ХТ, описан до появления цисплатина и, как правило, развивается после применения блеомицина [286, 287]. Считается, что цисплатин вносит вклад в вазоспазм, индуцированный холодом, поскольку Vogelzang et al. показали, что частота феномена Рейно была выше после ХТ по схеме CVB, чем после применения только винбластина и блеомицина (41 и 21% соответственно) [288].

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 [289]. Проведение пяти и более циклов ХТ повышает частоту этого симптома до 46%. Паклитаксел-индуцированная острая нейропатия включает острый болевой синдром, который обычно развивается в течение трех 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 [284].

8.2.8. 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 [290–292]. 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 пять дней (отношение вероятности 5,1 и 7,3 соответственно), что свидетельствует о более высоком влиянии пиковой концентрации, чем кумулятивной дозы [289]. В исследованиях показана статистически значимая связь между генотипом глутатион-S-трансферазы и риском развития цисплатин-индуцированной ототоксичности [293, 294]. Остается надеяться, что накопление данных по патогенезу и предрасположенности к этому осложнению позволит в будущем более индивидуализировано подходить к лечению.

8.2.9. Нефротоксичность

ХТ на основе цисплатина может привести к отдаленному нарушению функции почек у 20–30% пациентов с раком яичка [289–292]. У пациентов с раком яичка нарушено выведение цисплатина почками, а блеомицин несет риск другой токсичности, например пневмонита [295, 296]. Однако при анализе 1206 пациентов в Дании, переживших рак яичка, не выявлено связи между нарушением функции почки, вызванной ХТ, и другими видами токсичности [279]. Функция почек хуже восстанавливается после пяти и более циклов по схеме ВЕР по сравнению с тремя циклами [279].

8.2.10. 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 [262, 297].

8.2.11. Усталость

Хроническая усталость описывается как субъективное ощущение эмоциональной, физической и/или когнитивной усталости, которая не проходит после отдыха и сохраняется в течение более шести месяцев. У пациентов с хронической усталостью, переживших рак яичка, определяется статисти-

чески более высокий уровень С-реактивного протеина и антагониста рецептора интерлейкина 1 [298]. 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%) [299]. Следует отметить, что частота хронической усталости в течение 10 лет увеличивается с 15 до 27% [300].

8.2.12. Качество жизни

На фоне ХТ временно нарушается качество жизни, включая потерю аппетита, повышенную усталость, усиление одышки и снижение социальной и физической активности [299]. При сравнении трех или четырех курсов ХТ по схеме ВЕР у пациентов группы хорошего прогноза по всем показателям наблюдается преимущество трех курсов [160]. Через один-два 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 I клинической стадии не выявлено различий в качестве жизни в ближайшем и отдаленном периоде (пять лет) между ЗЛАЭ и одним курсом ХТ по схеме ВЕР [301].

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. [30].

9.1.1. Эпидемиология и прогноз

Стромальные опухоли составляют менее 5% всех опухолей яичка. В анализе Национальной онкологической базы данных, опубликованном в 2016 г., показано, что первичные злокачественные опухоли из клеток Лейдига или Сертоли выявляются у 0,39% пациентов (315/79120) [113]. Из них у 250 (79%) была опухоль из клеток Лейдига, а у 65 (21%) – из клеток Сертоли. 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 хуже, чем опухолей из клеток Лейдига.

По данным систематического обзора [285], в котором анализировали влияние ранее описанных морфологических факторов риска на наличие микрометастазов у пациентов со стромальными опухолями яичка клинической стадии I, каждый дополнительный фактор риска повышает риск микрометастазов ($p < 0,001$). Показатели пятилетней выживаемости без микрометастазов составляют 98,1% у пациентов с < 2 факторами риска и 44,9% у больных с ≥ 2 факторами ($p < 0,001$). Хотя в литературе недостаточно данных, чтобы дать строгие рекомендации, представляет интерес стратификация пациентов по риску и проведение адъювантной ХТ в группе более высокого риска. 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 [302, 303] и 3% новообразований данной локализации у младенцев и детей [303]. У взрослых опухоль наиболее часто встречается на 3–6-м 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 [302]. Эти опухоли развиваются у 8% больных синдромом Клайнфельтера [303].

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) [64].

Около 10% опухолей из клеток Лейдига – злокачественные, признаками этого служат [304, 305]:

- 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 [306, 307]. 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 [307, 308].

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 гипоехогенный очаг с четкими контурами и признаками гиперваскуляризации, однако признаки опухолей из клеток Лейдига вариабельны и неотличимы от таковых при герминогенных опухолях [309]. УЗИ с контрастным усилением [310] или МРТ с контрастным усилением [311] улучшают диагностику. Доля диссеминированных опухолей среди опубликованных наблюдений составляет менее 10%. В трех крупных исследованиях с длительным наблюдением, включивших 83 больных, метастазы обнаружены в 18 случаях (21,7%) [302, 304, 312], а в пяти недавно опубликованных исследованиях с длительным наблюдением у 156 пациентов выявлены только две метастатические опухоли (1,3%) [113, 307, 308, 313, 314].

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 [315, 316]. 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 [315]. 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%) [315]. Частота злокачественных опухолей из клеток Сертоли варьирует от 10 до 22%. Признаками злокачественности опухоли из клеток Сертоли являются [317, 318]:

- 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 [316]:

- классическая опухоль из клеток Сертоли [315];
- крупноклеточная кальцифицирующая форма с характерными кальцинатами [319, 320];
- склерозирующая форма [321, 322].

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 [315]. 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 герминогенных опухолях [316]. Только крупноклеточная кальцифицирующая форма имеет характерную картину с яркими гиперэхогенными фокусами, обусловленными накоплениями солей кальция [323]. Метастазы описаны только в 12% случаев классической опухоли из клеток Сертоли. В целом пациенты с метастазами старше и, как правило, с пальпируемой опухолью, которая имеет более одного признака злокачественности [315].

Крупноклеточная кальцифицирующая форма выявляется у молодых мужчин и ассоциирована с генетическими синдромами (комплексом Карнея [324] и синдромом Пейтца – Егерса [325]) или, примерно в 40% случаев, с эндокринными нарушениями. В 44% наблюдений эти опухоли являются двусторонними, как синхронными, так и метакронными. В 28% случаев наблюдаются мультифокальные поражения [320].

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%) [316].

При нечастом склерозирующем типе опухоли односторонние, а средний возраст пациентов составляет около 40 лет. Метастазы встречаются редко [322].

9.4. Лечение опухолей из клеток Лейдига и Сертоли

Больным с бессимптомными новообразованиями яичка небольших размеров часто ставится диагноз герминогенной опухоли и выполняется орхифуникулэктомия. Однако при наличии небольшого непальпируемого интрапаренхиматозного узла на УЗИ настоятельно рекомендуется выполнение резекции яичка с последующим гистологическим исследованием полученного материала. Частота доброкачественной гистологии может достигать 80% [326]. 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 герминогенная опухоль, рекомендуется орхифуникулэктомия (при условии, что контралатеральное яичко интактно).

При ранней диагностике и лечении 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 [113, 327] или для достижения отдаленной выживаемости при опухолях стадии ПА [328] целесообразно выполнение орхифуникулэктомии и ЗЛАЭ. Профилактическая ЗЛАЭ у пациентов с I клинической стадией без характеристик высокого риска не оправдана [329].

Опухоли с метастазами в лимфатических узлах, легких, печени и костях нечувствительны к ХТ и ЛТ, для них характерна низкая выживаемость [113, 327]. В настоящее время нельзя сделать рекомендации по лечению этой группы больных.

9.5. Наблюдение

При отсутствии клинических признаков злокачественности пациентам после орхифуникулэктомии рекомендуется индивидуализированная стратегия наблюдения в случае наличия одного и бо-

лее гистологических признаков злокачественности. Наблюдение показано всем больным группы высокого риска; каждые 3–6 месяцев необходимо проводить физикальное исследование, оценку уровня гормонов, УЗИ органов мошонки и брюшной полости, обзорную рентгенографию органов грудной клетки и КТ [307].

9.6. 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 [330, 331].
- 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 [332].

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 [333].

9.7. 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 [334].

9.8. 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 [37]. При смешанных формах необходимо указывать все гистологические составляющие опухоли. Однако клиническое течение опухолевого процесса скорее всего будет определяться преобладающим или наиболее агрессивным компонентом опухоли [335].

9.9. Опухоли из герминогенных клеток и клеток гонадной стромы/стромы полового тяжа (гонадобластомы)

У ряда пациентов с нарушением формирования пола имеются наружные половые органы промежуточного типа и повышенный 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 [336, 337].

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 [338].

9.10. Редкие опухоли яичка

9.10.1. 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 [64].

9.10.2. 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% [339].

9.10.3. 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.



Рекомендации по раку полового члена

O.W. Hakenberg (председатель), E. Compérat, S. Minhas, A. Necchi,
C. Protzel, N. Watkin

Перевод: К.А. Ширанов
Научное редактирование: М.И. Волкова

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
3.1.	Определение рака полового члена	5
3.2.	Эпидемиология	5
3.3.	Факторы риска и профилактика	6
3.4.	Патоморфология	7
3.4.1.	Подготовка препарата	8
3.4.2.	Морфологическое заключение	8
3.4.3.	Определение степени злокачественности	8
3.4.4.	Морфологические прогностические факторы	8
3.4.5.	РПЧ и ВПЧ	9
3.4.6.	Молекулярная биология	9
3.4.7.	Биопсия полового члена	10
3.4.8.	Интраоперационное исследование замороженных срезов	10
4.	СТАДИРОВАНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ	10
4.1.	Классификация TNM	10
5.	ДИАГНОСТИКА И СТАДИРОВАНИЕ	11
5.1.	Первичная опухоль	11
5.2.	Регионарные лимфоузлы	11
5.2.1.	Непальпируемые лимфоузлы	11
5.2.2.	Пальпируемые лимфоузлы	12
5.3.	Отдаленные метастазы	12
5.4.	Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике и стадированию РПЧ	12
5.4.1.	Резюме по данным литературы по диагностике	12
5.4.2.	Рекомендации по диагностике и стадированию РПЧ	12
6.	ЛЕЧЕНИЕ	13
6.1.	Первичная опухоль	13
6.1.1.	Лечение поверхностного неинвазивного рака (карцинома in situ)	13
6.1.2.	Лечение инвазивного рака, ограниченного головкой (категория Та/Т1а)	13
6.1.3.	Результаты различных методов хирургического органосохраняющего лечения	14
6.1.3.1.	Лазерная терапия	14
6.1.3.2.	Микрографическая хирургия по Мохсу	14
6.1.3.3.	Реконструкция головки	14
6.1.3.4.	Глансэктомия	15
6.1.3.5.	Резекция полового члена	15
6.1.3.6.	Резюме по результатам методов хирургического лечения	15
6.1.4.	Результаты лучевой терапии при РПЧ стадии Т1 и Т2	15

6.1.5.	Рекомендации по лечению неинвазивного и локализованного поверхностно-инвазивного рака полового члена	16
6.1.5.1.	Лечение инвазивного рака, ограниченного губчатым телом/головкой (категория T2)	16
6.1.5.2.	Лечение рака с инвазией кавернозного тела и/или уретры (категории T2 и T3)	16
6.1.5.3.	Лечение местнораспространенного рака с инвазией прилежащих структур (категории T3 и T4)	16
6.1.5.4.	Местный рецидив заболевания после органосохраняющего хирургического лечения	16
6.1.6.	Рекомендации по лечебной тактике при РПЧ в зависимости от стадии	17
6.2.	Регионарные лимфоузлы	17
6.2.1.	Клинически неизмененные паховые лимфоузлы (cN0)	18
6.2.1.1.	Наблюдение	18
6.2.1.2.	Инвазивное стадирование лимфоузлов	18
6.2.2.	Пальпируемые паховые лимфоузлы (cN1/cN2)	19
6.2.2.1.	Радикальная паховая лимфодиссекция	19
6.2.2.2.	Тазовая лимфодиссекция	20
6.2.2.3.	Адъювантное лечение	20
6.2.3.	Фиксированные лимфоузлы (cN3)	20
6.2.4.	Рецидив поражения лимфоузлов	20
6.2.5.	Роль лучевой терапии в лечении регионарного рецидива	21
6.2.6.	Рекомендации по лечению регионарных метастазов	21
6.3.	Химиотерапия	21
6.3.1.	Адъювантная химиотерапия у пациентов с поражением лимфоузлов после радикальной паховой лимфодиссекции	21
6.3.2.	Неoadъювантная химиотерапия у пациентов с фиксированными лимфоузлами или регионарным рецидивом	22
6.3.3.	Паллиативная химиотерапия при распространенном и рецидивном раке	23
6.3.4.	Интраартериальная химиотерапия	23
6.3.5.	Таргетная терапия	23
6.3.6.	Рекомендации по химиотерапии рака полового члена	23
7.	НАБЛЮДЕНИЕ	23
7.1.	Обоснования для наблюдения	23
7.1.1.	Когда и как наблюдать	24
7.1.2.	Рецидив первичной опухоли	24
7.1.3.	Регионарный рецидив	24
7.2.	Качество жизни	25
7.2.1.	Последствия лечения РПЧ	25
7.2.2.	Сексуальная активность и качество жизни после лазерного лечения РПЧ	25
7.2.3.	Сексуальная активность после реконструкции головки	25
7.2.4.	Сексуальная активность после удаления головки	25
7.2.5.	Сексуальная функция после резекции полового члена	25
7.2.6.	Качество жизни после резекции полового члена	26
7.3.	Операции по тотальному восстановлению полового члена	26
7.4.	Специализированная помощь	26
8.	ЛИТЕРАТУРА	26
9.	КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ	26

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.

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. 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., а последнее полное обновление сделано в 2014 г.

2. МЕТОДЫ

2.1. Поиск данных

Группа экспертов выполнила систематический литературный поиск по РПЧ за период с августа 2008 г. по ноябрь 2013 г. Все статьи по РПЧ (n = 1602), найденные в базах данных, были проанализированы, после чего 352 публикации выбраны для добавления к научной базе рекомендаций. С помощью обновленной научной базы эксперты полностью пересмотрели рекомендации вместе с рядом национальных и международных рекомендаций по РПЧ (Национальная всеобщая онкологическая сеть [2], Французская ассоциация урологов [3] и Европейское общество медицинской онкологии [4]).

Систематический поиск литературы по тематике РПЧ осуществлялся всеми участниками рабочей группы ЕАУ по изучению РПЧ в период с августа 2008 г. по ноябрь 2013 г. С самого начала проекта за каждым участником была закреплена одна или две темы в соответствии с его квалификацией. Каждый участник работал в команде с другим участником рабочей группы, выступающим в качестве рецензента по данной тематике. Рабочая группа экспертов приняла решение исключить редкие формы заболевания и ограничиться только руководством по плоскоклеточному раку. С тех пор как в последние три года стали доступны новые публикации, результатом их прочтения и анализа стало появление в 2008 г. первого чернового варианта для обсуждения. Этот документ был доработан и обновлен группой экспертов, опубликован в сборнике Клинических рекомендаций ЕАУ и представлен в кратком (карманном) варианте на ежегодном Конгрессе ЕАУ в Стокгольме, Швеция. При подготовке издания 2010 г. результаты обновленного поиска, охватывающего период с декабря 2008 г. по декабрь 2009 г., осуществленного группой экспертов с целью последующей публикации данных результатов [1], были дополнены литературой, изданной по март 2010 г. включительно.

Использованная в тексте литература оценивалась по уровню доказательности (УД), а рекомендации градировали по степени (СР) согласно системе, модифицированной из клас-

сификации Оксфордского центра медицинских исследований, основанной на доказательствах [5]. Дополнительную информацию по методологии можно найти в общем разделе «Методология» настоящего печатного издания или в онлайн-версии на сайте EAU: <http://www.uroweb.org/guideline/>.

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

2.2. Рецензирование

Настоящий документ прошел рецензирование перед публикацией в 2015 г. **2.3. Будущие цели**

В пересмотр клинических рекомендаций по раку полового члена 2017 г. будут включены результаты продолжающихся и новых систематических обзоров. Они будут проводиться по стандартной методологии Кохрана: <http://www.cochranelibrary.com/about/about-cochrane-systematic-reviews.html>.

В настоящее время проводятся следующие систематические обзоры:

1. Каковы риски и преимущества первичной лучевой терапии по сравнению с органосохраняющим хирургическим лечением при раке полового члена?
2. Каковы риски и преимущества адъювантной лучевой терапии после паховой лимфодиссекции при раке полового члена?

3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

3.1. Определение рака полового члена

РПЧ представлен преимущественно плоскоклеточным типом, хотя также есть другие гистологические варианты (см. табл. 8.3). Он обычно возникает в эпителии крайней плоти и головки полового члена. При этом выделяют несколько гистологических подтипов плоскоклеточного рака. РПЧ имеет сходные патоморфологические характеристики с плоскоклеточным раком ротоглотки, женских половых органов (шейки матки, влагалища и вульвы) и анального отверстия, и считается, что клиническое течение этих опухолей также схожее.

3.2. Эпидемиология

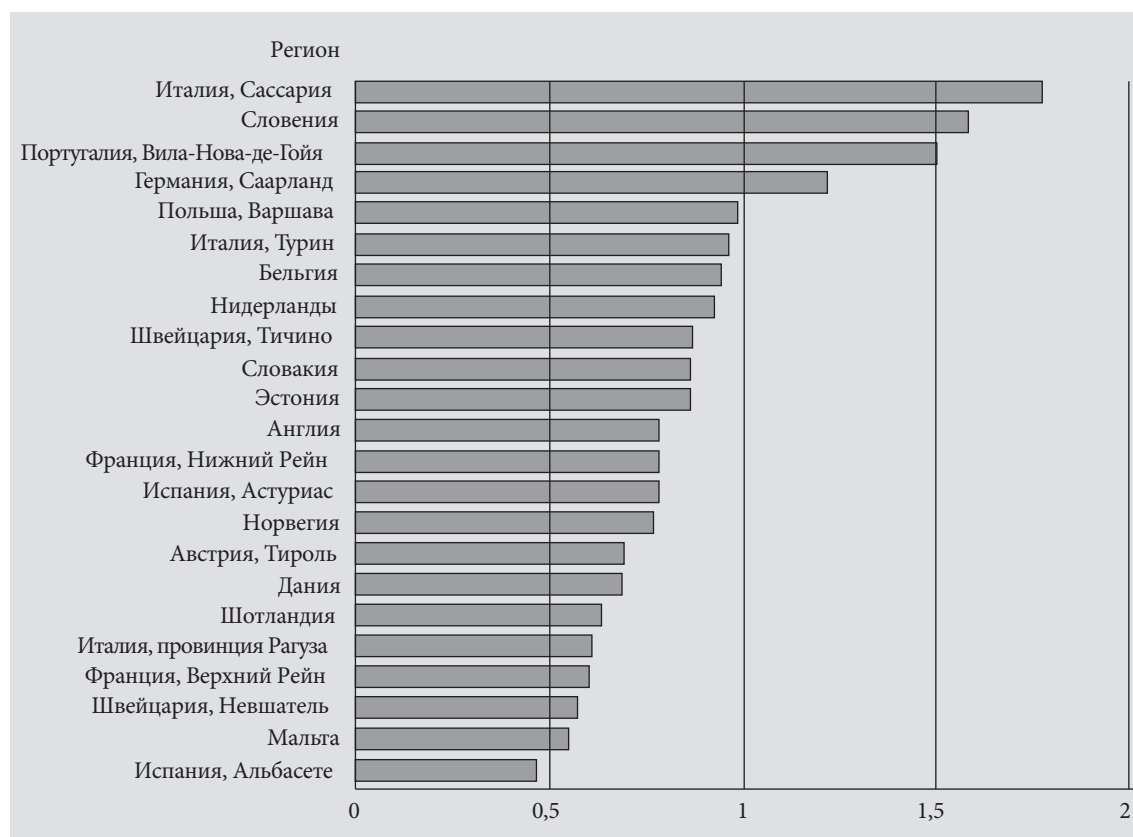
В Западных странах РПЧ является редкой патологией с заболеваемостью менее 1,0 на 100 000 мужчин в Европе и США [6, 7]. Однако в Европе наблюдаются значительные различия в уровне заболеваемости (рис. 8.1), с показателем более 1,0 на 100 000 [8]. В Северной Америке заболеваемость также зависит от расовой и этнической принадлежности [6]: 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 [8].

Заболеваемость РПЧ выше в странах с высокой распространенностью вируса папилломы человека [6]. 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 [8, 9]. Многие данные по РПЧ получены из исследований в странах с высокой распространенностью заболевания.

Заболеваемость РПЧ связана с распространенностью ВПЧ в популяции, и этим могут объясняться различия в показателях, поскольку распространенность ВПЧ по всему миру значительно отличается. Кроме того, имеются различия между странами Европы, хотя они менее выражены (рис. 8.1). Примерно треть случаев РПЧ связана с канцерогенным влиянием ВПЧ. При этом отсутствуют данные о корреляции между РПЧ и ВИЧ или синдромом приобретенного иммунодефицита.

В США уровень общей заболеваемости уменьшился с 0,84 на 100 000 в 1973–1982 гг. до 0,69 на 100 000 в 1983–1992 гг., с последующим снижением до 0,58 на 100 000 в 1993–2002 гг. [6]. В европейских странах уровень заболеваемости с 1980-х гг. был стабильным [7]. В последнее время отмечается увеличение заболеваемости в Дании [10] и Великобритании. В продольном исследовании, проведенном в Великобритании, подтверждено увеличение заболеваемости на 21% за период с 1979 по 2009 г. [11]. Уровень заболеваемости увеличивается с возрастом [7], с максимальными показателями в 60–70 лет. Тем не менее описаны случаи развития болезни у молодых людей [12].

РПЧ: Показатели (мировые) на 100 000 (все возраста)



Адаптировано из [8].

Рис. 8.1. Заболеваемость раком полового члена в Европейском регионе (общие мировые показатели)

3.3. Факторы риска и профилактика

На основании поиска публикаций за 1966–2000 гг. выявлен ряд факторов риска развития РПЧ [13] (табл. 8.1) (УД 2а).

Таблица 8.1. Известные этиологические и эпидемиологические факторы риска развития РПЧ

Фактор риска	Значимость	Литература
Фимоз	ОР 11–16 по сравнению с отсутствием фимоза	[14, 15]
Хронические воспалительные заболевания (баланопостит, связанный с фимозом) Облитерирующий ксеротический баланит (склероатрофический лишай)	Риск	[16]
Лечение различных кожных заболеваний, например псориаза, с использованием спориалена и фототерапии (ультрафиолет А)	Повышение риска в 9,51 раза после > 250 сеансов	[17]
Курение	Пятикратное повышение риска (95% ДИ 2,0–10,1) по сравнению с некурящими	[14, 15, 18]
ВПЧ и остроконечные кондиломы	22,4% при веррукозном плоскоклеточном раке 36–66,3% при бородавчато-базалоидном раке	[6, 19]
Сельская местность, низкий социально-экономический статус, неженатый		[20–23]
Большое количество партнеров, раннее начало половой жизни	Трех-пятикратное повышение риска РПЧ	[13, 15, 24]

- ВПЧ представляет собой важный фактор риска развития РПЧ. Наличие ДНК ВПЧ выявлено в 70–100% случаев интраэпителиальной неоплазии и 30–40% инвазивного РПЧ (УД 2а). ВПЧ выступает в роли кофактора в канцерогенезе некоторых вариантов РПЧ [19] посредством взаимодействия с онкогенами и опухоль-супрессорными генами (P53, Rb) [25]. Чаще всего при РПЧ выявляются 16-й и 18-й подтипы ВПЧ [26]. Риск РПЧ повышен у больных с остроконечными кондиломами [27] (УД 2b).
- Неизвестно, отличается ли прогноз при ВПЧ-ассоциированном и ВПЧ-неассоциированном РПЧ. У больных с ВПЧ-положительным раком показана статистически значимо более высокая пятилетняя канцероспецифическая выживаемость по сравнению с ВПЧ-отрицательным раком (93 и 78%) [28], хотя в другом исследовании не выявлено различий в частоте поражения лимфоузлов и десятилетней выживаемости [29].
- Рак шейки матки у женщин не связан с развитием РПЧ у их партнеров. Однако оба типа рака независимо связаны с распространенностью ВПЧ [30, 31]. Наличие РПЧ у мужчины не повышает риск развития рака шейки матки у женщин-партнеров. В настоящее время нет рекомендаций 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 [32, 33].
- Фимоз сильно коррелирует с развитием инвазивного РПЧ [15, 20, 34, 35], возможно из-за наличия хронической инфекции, хотя роль смегмы как канцерогена исключена [34]. Другим фактором риска, выявленным в эпидемиологических исследованиях, является курение, которое повышало риск развития заболевания в 4,5 раза (95% ДИ 2,0–10,1) [35]. Распространенность ксеротического баланита у пациентов с РПЧ относительно высока, но он не коррелирует с неблагоприятными морфологическими характеристиками, включая карциному *in situ*. Другие эпидемиологические факторы, связанные с РПЧ, включают низкий социально-экономический статус и низкий уровень образования [20].
- Обрезание в неонатальном возрасте снижает частоту РПЧ в странах, где эта операция проводится на рутинной основе. Наименьшая распространенность РПЧ описана в Израиле среди иудеев (0,3/100 000 в год). При неонатальном обрезании удаляется около 50% ткани, из которой развивается рак. В исследовании типа «случай – контроль», проведенном в США, которое включало 100 пар мужчин, 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 [15]). Обрезание в неонатальном возрасте не влияет на риск карциномы *in situ*.

3.4. Патоморфология

Плоскоклеточный рак составляет более 95% случаев злокачественных опухолей полового члена (табл. 8.2, 8.3). Неизвестно, насколько часто предраковые заболевания предшествуют развитию плоскоклеточного рака (табл. 8.3) [36–39]. Некоторые варианты первичного РПЧ, которые описаны к настоящему времени, не включены в классификацию ВОЗ (псевдогиперпластическая карцинома, веретенообразная карцинома, псевдогландулярная карцинома, бородавчато-базалоидная карцинома).

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, не связанные с плоскоклеточным раком, включают меланомы, мезенхимальные опухоли, лимфомы и вторичные опухоли (метастазы). Они встречаются намного реже плоскоклеточного РПЧ. Кроме того, описана агрессивная саркома различных типов. Метастазы в половой член чаще встречаются при раке предстательной железы или толстой кишки.

Таблица 8.2. Предраковые заболевания полового члена (предшествующие)

<p>Заболевания, спорадически приводящие к развитию РПЧ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Кожный рог полового члена • Бовеноидный папулез полового члена • Облитерирующий ксеротический баланит (склероатрофический лишай)
<p>Заболевания, ассоциированные с высоким риском развития плоскоклеточного рака (до трети случаев трансформируется в инвазивный плоскоклеточный рак)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Пенильная интраэпителиальная неоплазия III степени • Гигантская кондилома (Бушке–Левенштейна) • Эритроплазия Кейра • Болезнь Боуэна • Болезнь Педжета (интрадермальный невус)

Таблица 8.3. 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 лимфоузлов [40]
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
Веретенноклеточный	< 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 [41] (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 лимфоузлы [40]

3.4.1. Подготовка препарата

Небольшие опухоли должны быть полностью включены в препарат, а более крупные образования следует разделять на три-четыре блока. Лимфоузлы необходимо полностью включать в препарат для исключения наличия микрометастазов. Также следует полностью включать хирургические края.

3.4.2. Морфологическое заключение

Оно должно включать анатомическую локализацию первичной опухоли, гистологический тип/подтип, степень злокачественности, наличие периуретральной инвазии, глубину инвазии, сосудистую инвазию (венозную/лимфатическую), нерегулярный рост и сторону инвазии, наличие инвазии уретры, инвазии в губчатое/кавернозные тела и состояние хирургического края.

3.4.3. Определение степени злокачественности

Степень злокачественности опухоли включена в классификацию TNM из-за своей прогностической значимости (табл. 8.4). Градирование РПЧ по классификации Бродера, а также по классификации ВОЗ зависит в большой степени от морфолога и больше не используется [43].

3.4.4. Морфологические прогностические факторы

Карцинома, ограниченная крайней плотью, имеет более хороший прогноз и низкий риск развития регионарных метастазов [44]. Перинеуральная инвазия и гистологическая степень злокачественности являются очень сильными прогностическими факторами неблагоприятного прогноза и канцероспецифической смертности [45]. Хотя степень злокачественности опухоли является прогностическим фактором развития метастазов, но в гетерогенных опухолях ее определение может быть затруднительным. Лимфатическая инвазия также представляет собой независимый прогностический фактор развития метастазов. При распространенном процессе часто наблюдаются венозные эмболы.

Типы плоскоклеточного рака, которые имеют прекрасный прогноз, включают веррукозный, папиллярный, бородавчатый, псевдогиперпластический и акантоцитарно-клеточный. Эти варианты плоскоклеточного РПЧ склонны к местной инвазии, редко метастазируют и связаны с очень низким риском смерти от рака.

Варианты плоскоклеточного РПЧ высокого риска включают базалоидный, аденосквамозный и плохо дифференцированный тип. Наряду с местным деструктивным ростом такие опухоли обладают склонностью к раннему метастазированию, с высокими показателями смертности. Группа промежуточного риска включает обычный плоскоклеточный рак, смешанные формы и плеоморфную форму бородавчатой карциномы.

Опухоли стадии pT3 прорастают дистальный (гландулярный) отдел уретры (наблюдается в 25% случаев) и не коррелируют с неблагоприятным прогнозом [46]. Тем не менее инвазия более проксимальных отделов уретры, которые также относят к стадии pT3, связана с высокой агрессивностью РПЧ и плохим прогнозом (см. табл. 8.3). Включение инвазии в губчатое и кавернозное тело в одну группу pT2 клинически проблематично, поскольку в этих группах сильно отличается прогноз. В исследовании оценивали 72 пациентов с РПЧ стадии pT2; при среднем периоде наблюдения три года у больных с прорастанием белочной оболочки или кавернозных тел по сравнению с инвазией только головки были выше показатели местного рецидива (35 и 17%) и смертности (30 и 21%) [47] (CP 2b). Авторы предложили относить к стадии T2a прорастание губчатого тела, а к стадии T2b – инвазию белочной оболочки или кавернозного тела. Кроме того, статистически значимое различие показано в ретроспективном анализе историй болезни 513 мужчин, которым проводилось лечение с 1956 по 2006 г. [48].

Отдаленная выживаемость у пациентов с РПЧ стадии T2 и T3 статистически значимо не отличается от показателей у больных с РПЧ стадии N1 и N2 (по классификации 1987 г. – TNM 2002 г.) [48] (УД 2а).

Разработаны две номограммы, которые можно использовать для определения прогноза РПЧ, но они основаны на небольшом числе больных. В одном исследовании предложено относить опухоли стадии pT1G1 к группе низкого риска, с риском поражения ЛУ 0%, а опухоли pT2/3 G2/3 – к группе высокого риска, с риском лимфогенных метастазов 83% [49].

При остальных опухолях риск метастазов составляет 33%. Схожие результаты получены в другом исследовании, авторы которого рекомендовали выполнение профилактической лимфодиссекции при опухолях высокого риска [50]. Кроме того, предложен прогностический индекс, включающий несколько морфологических критериев, таких как степень злокачественности, глубина инвазии и периневральная инвазия. Он позволяет прогнозировать вероятность поражения паховых лимфоузлов и пятилетнюю выживаемость [51]. При низких показателях вероятность пятилетней выживаемости составляет 95%.

3.4.5. РПЧ и ВПЧ

Высокая частота ВПЧ выявляется при базалоидном (76%), смешанном бородавчато-базалоидном (82%) и бородавчатом плоскоклеточном РПЧ (39%). При плоскоклеточном РПЧ чаще всего выявляется ВПЧ 16-го типа (72%), 6-го типа (9%) и 18-го типа (6%). Веррукозный рак и папиллярный плоскоклеточный рак относятся к ВПЧ-негативным. В целом ВПЧ выявляется примерно в трети случаев плоскоклеточного РПЧ, но у пациентов, как правило, определяется несколько типов вируса.

3.4.6. Молекулярная биология

К настоящему времени получено немного данных по корреляции между хромосомными нарушениями при плоскоклеточном РПЧ, биологическим поведением опухоли и результатами лечения [25]. Более низкое число копий ДНК и изменение числа при плоскоклеточном РПЧ коррелируют с плохой выживаемостью. Изменения в локусе 8q24 играют важную роль и также участвуют в канцерогенезе других опухолей, например рака предстательной железы [52, 53]. При инвазивном РПЧ наблюдается теломеразная активность [54]. Ряд авторов показали, что изменение анеуплоидии зависит от степени злокачественности опухоли [55].

Кроме того, описаны эпигенетические изменения, касающиеся характера метилирования островков CpG в гене CDKN2A. Он кодирует два опухоль-супрессорных протеина (p16INK4A и p14ARF), которые контролируют клеточный рост через сигнальные пути Rb и p53. По данным Poetsch et al., в 62% инвазивного плоскоклеточного РПЧ наблюдается потеря аллеля p16, а в 42% – гиперметилирование промотера. В опухолях, иммуногистохимически отрицательных на p16, – гиперметилирование и/или LOH в области локуса p16INK4A. В этом исследовании отсутствие p16 коррелировало с наличием метастазов в лимфоузлы, а в другом исследовании – с прогно-

зом [56]. При РПЧ часто встречается потеря аллеля гена p53 (42%) [57], а экспрессия p53 связана с неблагоприятным прогнозом [58]. Другим фактором, влияющим на развитие метастазов в лимфоузлы, считается метастаз-супрессорный протеин KAI1/CD82, сниженная экспрессия которого повышает риск регионарных метастазов [59].

3.4.7. Биопсия полового члена

Диагноз РПЧ необходимо подтвердить биопсией. Хотя, как правило, диагноз РПЧ не вызывает сомнений, в редких случаях его могут напоминать неплоскоклеточные РПЧ и воспалительные заболевания.

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;
- определение лечебной тактики по поводу ЛУ на основании дооперационного гистологического исследования (риск-адаптированная стратегия).

Размер исследуемого биоптата имеет 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 [36]. Кроме того, только в 9–11% 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.

3.4.8. Интраоперационное исследование замороженных срезов

Целью любого хирургического вмешательства должно быть полное удаление опухоли полового члена с достижением отрицательного хирургического края. Ширина отрицательного хирургического края определяется риск-адаптированной стратегией на основании степени злокачественности опухоли. Отрицательные хирургические края необходимо подтверждать интраоперационно путем исследования замороженных срезов [60]. Если хирургический край исследуется по этим критериям (включая ткань уретры и периуретральную ткань), достаточно всего 5 мм ткани, не содержащей опухоли, чтобы считать хирургический край отрицательным [61].

4. СТАДИРОВАНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ

4.1. Классификация TNM

В классификации РПЧ 2009 г. [62] категория T1 разделена на две прогностически различные группы риска в зависимости от наличия лимфоваскулярной инвазии и степени злокачественности (табл. 8.4). Кроме того, в разделе 3.4.4 обсуждается необходимость подразделения категории T2.

В классификации TNM 2009 г. учитывается нежелательное влияние экстранодального распространения на прогноз, поэтому любое поражение паховых лимфоузлов с экстранодальным распространением относится к стадии pN3 [62]. Поражение забрюшинных лимфоузлов классифицируется как поражение не регионарных, а отдаленных лимфоузлов.

Таблица 8.4. Клиническая и морфологическая классификация TNM РПЧ 2009 г. [62] (начало)

Клиническая классификация	
T – первичная опухоль	
Tx	недостаточно данных для оценки первичной опухоли
T0	первичная опухоль не определяется
Tis	карцинома <i>in situ</i>
Ta	неинвазивная карцинома
T1	опухоль прорастает субэпителиальную соединительную ткань
T1a	опухоль врастает в субэпителиальную соединительную ткань без признаков лимфоваскулярной инвазии и не является низкодифференцированной или недифференцированной (T1G1–2)
T1b	опухоль врастает в субэпителиальную соединительную ткань с лимфоваскулярной инвазией либо является низкодифференцированной или недифференцированной (T1G3–4)
T2	опухоль врастает в губчатое и/или кавернозное тело
T3	опухоль прорастает в уретру
T4	опухоль распространяется на другие окружающие структуры

Таблица 8.4. Клиническая и морфологическая классификация TNM РПЧ 2009 г. [62] (окончание)

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 TNM РПЧ 2009 г. Патоморфологические категории Т соответствуют клиническим категориям Т. 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	интранодальный метастаз (без выхода за капсулу ЛУ) в одном паховом ЛУ
pN2	множественное или двустороннее поражение паховых ЛУ
pN3	метастаз в одном или нескольких тазовых ЛУ с одной или обеих сторон либо экстранодальное распространение метастаза пахового ЛУ
pM – отдаленные метастазы	
pM0	нет отдаленных метастазов
pM1	наличие отдаленных метастазов
G – гистологическая градация	
Gx	недостаточно данных для оценки гистологической дифференцировки
G1	высокодифференцированная опухоль
G2	умеренно дифференцированная опухоль
G3–4	низкодифференцированная или недифференцированная опухоль

5. ДИАГНОСТИКА И СТАДИРОВАНИЕ

При ранней диагностике РПЧ можно радикально пролечить в 80% случаев. 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. Физикальный осмотр должен включать пальпацию полового члена с оценкой степени инвазии. УЗИ позволяет оценить прорастание кавернозных тел [63, 64]. Для исключения инвазии в кавернозные тела при планировании органосохраняющего лечения и определении тактики применяется МРТ на фоне искусственной эрекции, вызванной простагландином E1 [65, 66].

5.2. Регионарные лимфоузлы

В физикальное исследование пациентов с РПЧ входит тщательная пальпация паховой области на предмет увеличенных паховых лимфоузлов.

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 у пациентов 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 лимфоузлов обладают достаточно высокой специфичностью [67];
- стандартные КТ и МРТ не способны достоверно выявить микрометастазы [68];
- ПЭТ/КТ с ¹⁸ФДГ не позволяет определить метастазы в лимфоузлы размером < 10 мм [69, 70].

Дальнейший диагностический поиск у пациентов с неизменными лимфоузлами определяется морфологическими факторами риска. Лимфоваскулярная инвазия, местное распространение опухоли и степень злокачественности позволяют прогнозировать вероятность поражения лимфоузлов [71, 72]. Доступные номограммы не обладают необходимой точностью. Пациентам с промежуточным и высоким риском поражения лимфоузлов требуется инвазивное стадирование (см. раздел 6.2).

5.2.2. Пальпируемые лимфоузлы

При наличии пальпируемых лимфоузлов необходимо исключить наличие метастазов. При физикальном исследовании необходимо обратить внимание на число пальпируемых лимфоузлов 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 лимфоузлов 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 лимфоузлами [70, 73].

5.3. Отдаленные метастазы

У пациентов с подтвержденным наличием метастазов в паховых ЛУ следует проводить поиск отдаленных метастазов [74, 76] (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. ПЭТ-КТ позволяет выявить тазовые и отдаленные метастазы у пациентов с положительными паховыми ЛУ [77].

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 лимфоузлов [78].

5.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике и стадированию РПЧ

5.4.1. Резюме по данным литературы по диагностике

Обследование должно включать оценку гистологического типа, степени распространения и инвазии структур полового члена
Необходимо обследовать обе паховые области с определением количества, стороны и характеристик ЛУ
При поражении паховых лимфоузлов рекомендуется выполнить КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза
МРТ с искусственной эрекцией улучшает точность местного стадирования у мужчин, которым планируется органосохраняющее лечение

5.4.2. Рекомендации по диагностике и стадированию РПЧ

Рекомендации	СР
Первичная опухоль	
Физикальное обследование с описанием морфологических характеристик, степени распространения и инвазии полового члена.	С
Мрт на фоне искусственной эрекции в отдельных случаях, если планируется органосохраняющая операция	
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 высокого риска (см. Раздел 6); • Если лу пальпируются, показана кт органов таза, также возможно выполнение пэт/кт	С
Отдаленные метастазы	
При наличии метастазов в паховых лу для стадирования необходимо проведение кт органов брюшной полости и малого таза, а также рентгенографии органов грудной клетки. В качестве альтернативы можно выполнить пэт/кт	С
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 [79].

Опубликованные данные имеют низкий уровень доказательности. К настоящему времени не проводилось ни рандомизированных контролируемых исследований по какому-либо из видов хирургического лечения локализованного РПЧ, ни обсервационных исследований, в которых бы сравнивали хирургические подходы, или исследований по сравнению хирургических и нехирургических методов лечения.

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. Опубликованы только ретроспективные исследования с уровнем доказательности 3 и ниже.

Во всех случаях необходимо проводить гистологическую диагностику со стадированием местного процесса, особенно при планировании нехирургического лечения. Как правило, проводится раздельное стадирование первичной опухоли и регионарных метастазов. В обоих случаях важно удалить всю опухолевую массу в пределах здоровых тканей. Необходимо информировать больных обо всех доступных методах лечения.

Методы местного лечения при небольших и локализованных опухолях включают иссечение опухоли, дистанционную лучевую терапию, брахитерапию и лазерную абляцию.

6.1.1. Лечение поверхностного неинвазивного рака (карцинома *in situ*)

При карциноме *in situ* в качестве лечения первой линии эффективна топическая химиотерапия имиквимодом или 5-ФУ. Токсичность и нежелательные явления топической терапии относительно низкие, но их эффективность ограничена. Частота полного ответа при карциноме *in situ* достигает 57% [80]. Из-за высоких показателей персистенции и/или рецидива требуется длительное и интенсивное наблюдение. При неэффективности топической терапии ее не рекомендуется повторять.

При карциноме *in situ* также применяется лазерное лечение. Можно проводить фотодинамический контроль в сочетании с CO₂-лазером [81].

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. После реконструкции головки у пациентов с предполагаемым неинвазивным РПЧ в 20% случаев выявляется поверхностно-инвазивный рак [82].

6.1.2. Лечение инвазивного рака, ограниченного головкой (категория Та/Т1а)

При небольших и локализованных инвазивных опухолях (стадия Та/Т1а) рекомендуется проводить органосохраняющее лечение (СР С). Перед проведением консервативного лечения необходимо выполнить биопсию с патоморфологической диагностикой (СР С). До проведения нехирургического лечения обязательно выполняется обрезание. При опухолях, ограниченных крайней плотью, радикальное обрезание может быть излечивающим, если патоморфологическое исследование подтверждает отрицательный хирургический край.

Для всех хирургических методов лечения рекомендуется проводить интраоперационное исследование замороженных срезов хирургического края (СР С), поскольку положительный хирургический край приведет к развитию местного рецидива [83]. Тотальное удаление головки (глансэктомия) и крайней плоти дает наименьшую частоту рецидива среди всех методов лечения небольших опухолей полового члена (2%) [83]. При проведении органосохраняющего лечения обязательно достижение отрицательного хирургического края (СР С), и отступ от опухоли 5 мм считается онкологически безопасным [83, 84].

Выбор лечения зависит от размера опухоли, гистологического типа, стадии и степени злокачественности, локализации, особенно по отношению к меатусу, а также пожеланий больного, поскольку между хирургическим, лазерным лечением и лучевой терапией отсутствуют различия в отдаленной частоте развития местного рецидива.

6.1.3. Результаты различных методов хирургического органосохраняющего лечения

Результаты различных методов лечения описаны только в ретроспективных сериях. Опубликованные исследования крайне неоднородны, поэтому данные имеют низкое качество.

6.1.3.1. Лазерная терапия

Лазерную абляцию можно проводить неодимовым лазером или CO₂-лазером [85–90]. Фотодинамическая диагностика позволяет улучшить визуализацию.

Результаты CO₂-лазера описаны в трех 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 пять лет. Всего в три исследования включено 195 пациентов, учитывая наложение между когортами больных.

В этих исследованиях ни один из пациентов не умер от рака. Кумулятивный риск местного рецидива в течение пяти лет в одном из исследований составил 10% (106 пациентов с карциномой *in situ*) и 16% (78 больных РПЧ стадии T1) [85]. При анализе трех исследований частота местного рецидива варьировала от 14% для карциномы *in situ* [87] до 23% при опухоли стадии T1 [86]. Частота регионарного рецидива после CO₂-лазера составила 0% (0/11) и 4% (2/56) [86]. Через 10 лет вторичную резекцию полового члена выполнили 3% и 10% больных в зависимости от стадии (карцинома *in situ* и T1) и того, проводилось ли комбинированное лечение [85].

В четыре исследования с длительностью наблюдения не менее четырех лет включено 150 пациентов, которым проводилось лечение неодимовым лазером [88–91]. Частота местного рецидива при последнем обследовании варьировала в четырех исследованиях от 10% [88] до 48% [89]. В одном из исследований одно-, двух- и пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 100, 95 и 89% соответственно. У 21% больных развился регионарный рецидив [88]. Показатели смертности от РПЧ составили 2% [91] и 9% [89] 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% [88], а семилетняя – 95% [90] и 85% [92]. Частота вторичной резекции полового члена после лазерного лечения составила 4% [90] и 45% [85–89] соответственно. Только в одном исследовании (n = 29) представлены данные по функции мочеиспускания и сексуальной функции, и в нем не отмечалось осложнений или изменений этих показателей после успешного лазерного лечения [88].

В других исследованиях получены данные по различным методам лазерного лечения с использованием как CO₂-, так и неодимового лазера или их комбинации, а также КТФ-лазера [93–96], 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.

Показатели пятилетней канцероспецифической выживаемости, рассчитанной по методу Каплана – Майера, в одном исследовании составили 95% [94]. Эти данные соответствуют результатам другого исследования, в котором показатель канцероспецифической смертности был относительно низким и составил 2% при среднем периоде наблюдения около пяти лет [95]. Частота местного рецидива составила 11% [95], 19% [94] и 26% [96]. В одном исследовании пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 88% [94].

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. Он широко не используется. Опубликовано всего два исследования, включавших 66 пациентов [97, 98]. Первое описание техники (19) включало 33 последовательных пациента, которым проводилось лечение с 1936 по 1986 г. У 29 пациентов длительность наблюдения составила не менее пяти лет. В каждом исследовании одному больному выполнена вторичная ампутация полового члена и по одному пациенту умерло от РПЧ. В серии Mohs показатели излечения через пять лет составили 79% [97]. В другом исследовании при медиане наблюдения 37 месяцев у 68% больных не развилось рецидива, а у 8% пациентов наблюдался регионарный рецидив и они умерли от РПЧ [98]. В одной серии частота местного рецидива в одной из них составила 32% [98].

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 [82, 99, 100]. 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% [99] и 6% [100] без данных о регионарном рецидиве. Ни в одном из исследований не наблюдалось осложнений.

6.1.3.4. Глансэктомия

Результаты другого достаточно нового метода – глансэктомии описаны в трех исследованиях [83, 101, 102], а в четвертом исследовании также опубликованы результаты хирургии с сохранением головки [102]. Всего было включено 68 больных с периодом наблюдения 114 [101] и 63 месяца [102]. У одного пациента развился местный рецидив (8%) [101], а у шести пациентов (9%) – регионарный рецидив. Ни один из пациентов не умер от рака. В другом исследовании со средним периодом наблюдения 42 месяца, включавшем 87 больных, наблюдалось шесть местных (6,9%), 11 регионарных (12,6%) и два системных рецидива (2,3%) [83].

6.1.3.5. Резекция полового члена

Результаты резекции полового члена описаны в восьми довольно неоднородных исследованиях [87, 102–108], включавших 184 пациента с РПЧ стадии T1–T3. Период наблюдения составил от 40 до 194 месяцев. От РПЧ умерли от 0 до 27% пациентов, а частота местного рецидива варьировала от 4 до 50%. Показатели пятилетней общей выживаемости описаны в трех исследованиях и составили от 59 до 89% [105, 106, 108].

6.1.3.6. Резюме по результатам методов хирургического лечения

В настоящее время не получено достаточного количества данных о наличии различий в результатах различных органосохраняющих методов, которые в целом дают хорошие онкологические результаты. Хотя консервативная хирургия позволяет улучшить качество жизни, риск местного рецидива выше, чем после радикальной хирургии, например резекции полового члена (5–12% и 5%). В наиболее крупной когорте больных, которым проводилось консервативное хирургическое лечение, частота изолированного местного рецидива составила 8,9%, с пятилетней канцероспецифической выживаемостью 91,7%. Прогностические факторы местного рецидива включают степень злокачественности, стадию опухоли и наличие лимфоваскулярной инвазии.

6.1.4. Результаты лучевой терапии при РПЧ 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) [109–114] (УД 2b). Лучевая терапия может включать дистанционное облучение с минимальной дозой 60 Гр в сочетании с закрепляющим курсом брахитерапии или только брахитерапию [110, 112]. Наилучшие результаты описаны при выполнении брахитерапии с уровнем местного контроля 70–90% [110, 112]. 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 [115]. Уровень развития местных рецидивов после лучевой терапии больше, чем после резекции полового члена, но возможно последующее хирургическое лечение рецидивов [116]. При размере опухоли > 4 см брахитерапия не показана.

Стриктура уретры (20–35%), некроз головки полового члена (10–20%) и поздний фиброз кавернозных тел оказываются наиболее частыми осложнениями облучения [117] (УД 3). Самое частое осложнение брахитерапии – это меатостеноз, который развивается более чем в 40% случаев.

Таблица 8.5. Осложнения и онкологические результаты местного лечения* (начало)

Лечение	Осложнения	Местный рецидив	Регионарный рецидив	Канцероспецифическая смертность	Литература
Неодимовый лазер	Не описаны	10–48%	21%	2–9%	[88–91]
СО ₂ -лазер	Кровотечение, меатостеноз (частота обоих < 1%)	14–23%	2–4%	Не описана	[85–87]
Лазер (без указания типа)	Кровотечение (8%), местная инфекция (2%)	11–26%	2%	2–3%	[93–96]

*Диапазон охватывает самую низкую и высокую частоту в различных сериях.

Таблица 8.5. Осложнения и онкологические результаты местного лечения* (окончание)

Лечение	Осложнения	Местный рецидив	Регионарный рецидив	Канцероспецифическая смертность	Литература
Микрографическая хирургия Мохса	Местная инфекция (3%), меатостеноз (6%)	32%	8%	3–4%	[97, 98]
Реконструкция головки	Не описаны	4–6%	Не описан	Не описана	[82, 99, 100]
Глансэктомия	Не описаны	8%	9%	Не описана	[101, 102]
Резекция полового члена	Не описаны	4–13%	14–19%	11–27%	[87, 105, 106, 108]
Брахитерапия	Меатостеноз > 40%	10–30%	Не описан	Не описана	[109, 110, 112]
Лучевая терапия	Стриктура уретры 20–35%, некроз головки (10–20%)	Не описан	Не описан	Не описана	[111, 114–117]

*Диапазон охватывает самую низкую и высокую частоту в различных сериях.

6.1.5. Рекомендации по лечению неинвазивного и локализованного поверхностно-инвазивного рака полового члена

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 [103] (УД 3, СР С). 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 [116] (СР С).

6.1.5.2. Лечение рака с инвазией кавернозного тела и/или уретры (категории T2 и T3)

Стандартом лечения служит частичная ампутация полового члена с отрицательным краем резекции [113] (СР С). Безопасным считается отступ на 5 мм [83, 85], но пациентам требуется тщательное наблюдение. Одним из вариантов лечения является лучевая терапия.

6.1.5.3. Лечение местнораспространенного рака с инвазией прилежащих структур (категории T3 и T4)

Пациенты с данной стадией заболевания встречаются редко (5% в Европе и 13% в Бразилии) [6]. Стандартом хирургического лечения при опухолях стадии T3 считается ампутация полового члена с промежностной уретростомией [84] (СР С).

При более распространенной стадии заболевания (T4) рекомендуется неoadъювантная химиотерапия с последующим хирургическим лечением пациентов, у которых химиотерапия эффективна (см. раздел 6.2.4) (СР С). В противном случае показана адъювантная химиотерапия или паллиативная лучевая терапия (степень рекомендации С, 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 [61, 81, 84, 113] (СР С). Однако при больших рецидивах или глубокой инвазии неизбежна частичная или полная ампутация полового члена [117] (СР С). В таких случаях следует рассмотреть возможность полной реконструкции головки [118, 119].

6.1.6. Рекомендации по лечебной тактике при РПЧ в зависимости от стадии

Первичная опухоль	Следует по возможности применять консервативное лечение	УД	СР
Категории Tis, Ta, T1a (G1, G2)	Топическая терапия 5-ФУ или имиквимодом при поверхностных образованиях с фотодинамическим контролем или без него	3	С
	Лазерная абляция CO ₂ - или Nd:YAG-лазером		
	Реконструкция головки		
Категории Ta, T1a (G1, G2)	Широкое местное иссечение с обрезанием, CO ₂ - или Nd:YAG-лазер с обрезанием	3	С
	Лазерная абляция CO ₂ - 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 (только головка)	Широкое местное иссечение с реконструкцией окончаний тел полового члена или без него	3	С
	Лазерная абляция с обрезанием		
	Удаление головки с обрезанием и реконструкцией окончаний тел полового члена		
	Дистанционная лучевая терапия или брахитерапия при размере опухоли < 4 см		
Категория T2 (инвазия тел полового члена)	Частичная ампутация с реконструкцией окончаний тел полового члена, или дистанционная лучевая терапия, или брахитерапия при размере опухоли < 4 см	3	С
Категория T3 (инвазия уретры)	Резекция или ампутация полового члена с перинеальной уретростомией	3	С
Категория T4 (инвазия в другие прилежащие структуры)	Неoadъювантная химиотерапия с последующим хирургическим лечением при ответе на химиотерапию Альтернатива: паллиативная дистанционная лучевая терапия	3	С
Местный рецидив после консервативного лечения	Хирургическое лечение рецидивов, при малых размерах рецидива – органосохраняющее лечение или частичная ампутация	3	С
	При больших размерах и высокой стадии рецидива – частичная или полная ампутация полового члена	3	С

CO₂ – диоксид углерода; Nd:YAG – неодимовый лазер на алюмо-иттриевом гранате.

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 [79].

Все паховые сторожевые ЛУ расположены в верхней и центральной паховой области, с наибольшим скоплением в медиальной верхней области [80]. Лимфатический отток от полового члена не идет к двум нижним областям паха и напрямую в тазовые ЛУ. Эти данные подтверждают результаты более ранних исследований [81, 82].

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 паракавалыные,

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. Лимфодиссекция считается методом выбора для пациентов с метастазами в паховых ЛУ (СР В), но часто показано мультимодальное лечение с комбинацией операции и полихимиотерапии.

Лечение регионарного рецидива должно зависеть от стадии. При отсутствии пальпируемых ЛУ (сN0) риск наличия микрометастазов в ЛУ составляет около 25% в зависимости от стадии и степени злокачественности. При наличии пальпируемых ЛУ (сN1/сN2) вероятность метастатического поражения очень высокая, поэтому не следует тратить время на антибактериальную терапию до выполнения лимфодиссекции. При увеличенных фиксированных паховых ЛУ (сN3) 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 рN3, при которой также показано мультимодальное лечение.

6.2.1. Клинически неизменные паховые лимфоузлы (сN0)

Стратификация риска при лечении пациентов с непальпируемыми ЛУ зависит от стадии, степени злокачественности и наличия или отсутствия лимфоваскулярной инвазии первичной опухоли [83]. К опухолям с низким риском метастазирования относят поверхностный РПЧ (рTa, рTis) с низкой степенью злокачественности. Стадия рT1 представляет собой гетерогенную группу риска: опухоли относятся к группе низкого риска, если они хорошо дифференцированные (рT1G1), в противном случае их относят к группе промежуточного (рT1G2) [84] или высокого риска (рT1G3) 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 [85, 86]. 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) [87].

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% [88, 89]. 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 рTa и при неблагоприятных характеристиках опухолей стадии рT1G1 [88–90]. Обязательными условиями для наблюдения должны быть информирование больного и приверженность схеме наблюдения.

6.2.1.2. Инвазивное стадирование лимфоузлов

Стадирование пациентов с РПЧ при непальпируемых паховых ЛУ (сN0) требует инвазивных вмешательств, поскольку все методы визуализации (УЗИ, КТ, МРТ) недостоверны в исключении больших и микрометастазов. Хотя для ретроспективного выявления поражения ЛУ установлены и другие КТ-критерии помимо размера, они проспективно не валидированы [91]. Номограммы недостоверны, поскольку вероятность прогнозирования поражения ЛУ не превышает 80% [88, 92, 93] (УД 2b). ТАБ не позволяет достоверно исключить микрометастазы (низкая специфичность) и не рекомендуется. В связи с этим для стратификации больных с непальпируемыми ЛУ необходимо использовать морфологические факторы риска [86, 94] (УД 2b).

Существует два инвазивных диагностических вмешательства с доказанной эффективностью: модифицированная паховая лимфодиссекция и динамическая биопсия сторожевых ЛУ. Оба метода в настоящее время считаются стандартными подходами к инвазивной диагностике поражения непальпируемых паховых ЛУ.

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 зон Даселера [79, 95] (УД 3) с сохранением большой подкожной вены.

Динамическая биопсия сторожевых ЛУ основана на гипотезе, что первичный лимфатический отток при РПЧ идет в один или несколько паховых ЛУ на каждой стороне, перед дальнейшим распространением в другие ЛУ. За день до операции вокруг опухоли вводится нанокolloид технеция-99m, а непосредственно перед биопсией применяется синий краситель. Для интраоперационного выявления сторожевого ЛУ используется гаммосканирование с чувствительностью 97%. Протокол стандартизирован для рутинного применения и имеет относительно короткую кривую обучения [96] (СР В). В литературе показана высокая чувствительность динамической биопсии (90–94%) [96, 97] (УД 2b). В объединенном метаанализе 18 исследований комбинированная чувствительность составила 88% с увеличением до 90% при дополнительном использовании синего красителя [98].

При использовании обоих методов инвазивного стадирования ЛУ при РПЧ стадии cN0 возможен пропуск микрометастазов, что приводит к более позднему регионарному рецидиву с выраженным снижением отдаленной выживаемости [85]. Даже в специализированных центрах частота ложноотрицательных результатов биопсии может достигать 12–15% [89, 90]. Аналогичные показатели для модифицированной паховой лимфодиссекции неизвестны. Перед определением метода стадирования необходимо объяснить больному риск ложноотрицательного результата и особенности используемого метода. 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. При сомнительных случаях можно провести ТАБ под ультразвуковым контролем [120].

При пальпируемых увеличенных паховых ЛУ дополнительные методы стадирования не дают ценной информации, кроме больных с выраженным ожирением. Однако КТ или МРТ могут дать информацию о состоянии тазовых ЛУ. У пациентов с поражением ЛУ ПЭТ/КТ с ¹⁸FДГ позволяет выявить дополнительные метастазы [121]. 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 [122] (УД 3).

6.2.2.1. Радикальная паховая лимфодиссекция

При пальпируемых ЛУ показано хирургическое стадирование путем тазовой лимфодиссекции. Для подтверждения метастазов в ЛУ в случаях, когда требуется ипсилатеральная радикальная паховая лимфодиссекция, можно проводить интраоперационное исследование замороженных срезов [79, 84].

Радикальная паховая лимфодиссекция связана со значительными осложнениями из-за нарушения лимфатического оттока от нижних конечностей и плохого заживления раны. При наличии факторов риска, например высокого ИМТ, частота осложнений может достигать 50% [123]. В недавно опубликованных исследованиях частота осложнений составила около 25% [124, 125] (УД 2b). Терапевтическая радикальная лимфодиссекция может сохранить жизнь, но ее применяют недостаточно часто из-за опасений высокой травматичности [126]. Плотность ЛУ является прогностическим фактором [127].

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 или клипирование [128, 129]. Дополнительные способы профилактики послеоперационного лимфостаза и лимфореи включают компрессионный трикотаж, бинтование ног, давящую повязку на паховую область или вакуумный дренаж [130] и профилактическое назначение антибиотиков. 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%) [124, 125].

Ряд групп показали выполнимость лапароскопической и робот-ассистированной паховой лимфодиссекции. К настоящему времени неизвестно, дают ли эти подходы какие-либо преимущества [131–134].

6.2.2.2. Тазовая лимфодиссекция

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%) [135]. В этом же исследовании, включавшем 142 пациентов с поражением ЛУ, статистически значимые факторы риска метастазов в тазовых ЛУ включали число пораженных паховых ЛУ (порог 3), диаметр паховых лимфоузлов (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% [135].

При одностороннем поражении двух и более ЛУ или одного ЛУ с экстракапсулярным прорастанием (pN3) показана ипсилатеральная тазовая лимфодиссекция. Прямой лимфатический отток от опухолей полового члена к тазовым ЛУ отсутствует [136], поэтому тазовая лимфодиссекция не показана при отсутствии поражения ипсилатеральных паховых ЛУ. 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 [84, 137] (УД 2b).

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 [136].

6.2.2.3. Адьювантное лечение

Пациентам с РПЧ стадии pN2/pN3 рекомендуется адьювантная химиотерапия [139] (CP C) (см. раздел 6.3.1). Эта рекомендация основана на результатах одного ретроспективного исследования. Отдаленная безрецидивная выживаемость у пациентов с поражением ЛУ, которым проводили адьювантную химиотерапию после радикальной лимфодиссекции, составила 84% по сравнению всего с 39% в группе исторического контроля без адьювантной химиотерапии [139].

Хотя после паховой лимфодиссекции проводится адьювантная лучевая терапия, опубликованные данные по этой комбинации очень ограничены, и она обычно не рекомендуется (см. раздел 6.2.5). В литературе нет данных по неoadьювантной лучевой терапии в этой группе больных.

6.2.3. Фиксированные лимфоузлы (cN3)

Наличие метастазов в этих случаях не вызывает сомнений. Дополнительные методы диагностики не влияют на тактику немедленного лечения, но показано 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. В редких случаях с обоснованными сомнениями можно выполнить эксцизионную или толстоигольную биопсию.

У этих пациентов неблагоприятный прогноз, и хирургическое лечение маловероятно может привести к излечению. Выполнение лимфодиссекции в первую очередь не рекомендуется (CP B), поскольку она не радикальна и, как правило, очень травматична. Рекомендуется мультимодальное лечение, включающее неoadьювантную химиотерапию с последующей радикальной лимфодиссекцией при наличии клинического ответа [140–142]. Отдаленная выживаемость при проведении неoadьювантной терапии с последующей лимфодиссекцией при наличии ответа составляет 73% [140]. В некоторых случаях могут быть индивидуальные показания к первоначальному выполнению операции с последующей адьювантной терапией.

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 (см. раздел 6.2.2). 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% [143].

К настоящему времени не получено данных о наилучшем методе лечения в таких случаях, но рекомендуется неoadьювантная и/или адьювантная 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. Несмотря на отсутствие данных литературы, в некоторых странах Европы лучевая терапия широко применяется для лечения регионарных метастазов при РПЧ.

Ни неoadъювантная, ни адъювантная лучевая терапия не улучшает онкологические результаты при РПЧ с поражением ЛУ [144]. В одном проспективном исследовании показано превосходство паховой лимфодиссекции над лучевой терапией паховой области [145]. В другом исследовании после адъювантной лучевой терапии паховой области и таза обнаружена низкая отдаленная выживаемость [146]. По данным ретроспективного исследования, у пациентов с поражением ЛУ адъювантная химиотерапия после радикальной паховой лимфодиссекции намного эффективнее лучевой терапии [139]. 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 [147].

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 у отдельных пациентов с экстракапсулярным прорастанием (cN3) или в виде паллиативного лечения при неоперабельном поражении лимфоузлов.

6.2.6. Рекомендации по лечению регионарных метастазов

Регионарные ЛУ	Лечебная тактика	УД	СР
Паховые ЛУ не пальпируются (cN0)	Tis, TaG1, T1G1: наблюдение	2a	B
	> T1G2: инвазивное стадирование путем паховой лимфодиссекции или динамической биопсии сторожевого ЛУ	2a	B
Паховые ЛУ пальпируются (cN1/cN2)	Радикальная паховая лимфодиссекция		
Пациенты с фиксированными ЛУ (cN3)	Неoadъювантная химиотерапия с последующей радикальной паховой лимфодиссекцией при наличии ответа		
Тазовые ЛУ	Ипсилатеральная тазовая лимфодиссекция показана при наличии двух и более метастазов в ЛУ на одной стороне (pN2) или экстракапсулярном прорастании (pN3)	2a	B
Адъювантная химиотерапия	Показана при стадии pN2–3 после радикальной лимфаденэктомии	2b	B
Лучевая терапия	Не показана при поражении ЛУ у пациентов с РПЧ		

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 серий [140, 148–151]. 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% [140].

Эта группа также опубликовала результаты адъювантной химиотерапии после радикальной лимфодиссекции при стадии pN2-3, включавшей три цикла цисплатина и 5-ФУ. Токсичность химиотерапии была ниже, а эффективность даже выше, чем у VBM [150] (УД 2b). Та же группа использует адъювантную химиотерапию таксанами с 2004 г. (цисплатин, 5-ФУ в комбинации с паклитакселом или доцетакселом (TRF)) у 19 пациентов с поражением ЛУ стадии pN2-3. После лимфодиссекции больные получали три-четыре цикла химиотерапии [151]. 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 [152].

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. Неoadъювантная химиотерапия у пациентов с фиксированными лимфоузлами или рецидивом

Выраженное увеличение паховых лимфоузлов (cN3) говорит об обширном метастатическом поражении, поэтому первичная лимфодиссекция, как правило, не рекомендуется (СР В), поскольку полное хирургическое удаление маловероятно и операция в виде монотерапии эффективна только у небольшой части больных.

К настоящему времени доступны ограниченные данные по неoadъювантной 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 пяти до 20 пациентов, а также в подтверждающем исследовании ВМР Юго-Восточной онкологической группы описано применение схем «блеомицин + винкристин + метотрексат» (BVM) и «блеомицин + метотрексат + цисплатин» (BMP) [141, 142, 153, 154]. Результаты показали неприемлемую токсичность этого режима с летальными исходами из-за блеомицина.

Химиотерапия цисплатином/5-ФУ (PF) дает показатели ответа 25–50% и более приемлемую токсичность [155, 156]. В течение более 30 лет 20 пациентов получали пять различных режимов неoadъювантной химиотерапии [79]. 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 [157].

В исследовании II фазы оценивали эффективность четырех циклов неoadъювантной химиотерапии паклитакселом, цисплатином и изофосфамидом (TRP). 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 [158] (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 неoadъювантной и адъювантной терапии [151]. Частота объективного ответа у 28 пациентов, получавших неoadъювантную химиотерапию, составила 44%, включая полный морфологический ответ у 14% (УД 2b).

В британском онкологическом исследовании II фазы по TRF (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 [159] (УД 2a).

Все вместе эти результаты поддерживают проведение адъювантной химиотерапии у пациентов с фиксированными, неоперабельными ЛУ, особенно с применением триплетных комбинаций, включающих цисплатин и таксаны, если это возможно (УД 2a; СР В).

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 [160].

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 [161] (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 [157]). 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 [79, 141, 412, 152–159, 162].

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 [163] (УД 2а; СР В). В нескольких случаях была эффективной комбинация цисплатина и гемцитабина [164] (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 [165–168]. Кроме ограниченного клинического ответа авторы не отметили статистически значимого 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 [165, 166] и принимая во внимание схожесть с плоскоклеточным раком головы и шеи [166, 167], в пилотных исследованиях изучалась анти-EGFR-монотерапия. Кроме того, в других работах оценивали эффективность анти-EGFR моноклональных антител панитумумаба и цетуксимаба. Также описана некоторая активность ингибиторов тирозинкиназы [168]. Для определения оптимальной тактики лечения необходимо провести дальнейшие клинические исследования (УД 4).

6.3.6. Рекомендации по химиотерапии рака полового члена

Рекомендации	УД	СР
При стадии рN2-3 показана адъювантная химиотерапия (три-четыре цикла TPF)	2b	С
Пациентам с неоперабельным или рецидивным поражением регионарных ЛУ рекомендуется неoadъювантная химиотерапия (четыре цикла цисплатина и режим на основе таксанов) с последующей радикальной операцией	2а	В
При системном процессе и небольшом числе/объеме метастазов можно проводить химиотерапию	3	С

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, 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 лимфоузлов чаще всего развиваются в течение двух лет после первичного лечения [79]. Через пять лет после лечения определяются только местные рецидивы или новые первичные опухоли [79]. 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 пять лет, однако они должны продолжать регулярное самообследование [79].

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 три 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 пять лет после лечения. Это подразумевает, что можно прекратить регулярное наблюдение через пять лет при условии, что пациент обратится сразу же после появления местных изменений [169]. 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 [79, 170]. В течение двух лет у пациентов, которым проводилось органосохраняющее лечение, частота местного рецидива составила 27% [171]. После резекции полового члена риск местного рецидива не превышает 40–5% [79, 170, 171].

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 лимфаденэктомия.

Регионарные рецидивы могут также развиваться позднее, хотя и редко, поэтому рекомендуется продолжать интенсивное наблюдение этой группы больных. Важное значение имеет самообследование [172]. 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 при подозрении на рецидив позволяет улучшить раннее выявление регионарного рецидива [67, 172, 173]. В настоящее время не получено данных, свидетельствующих о необходимости выполнения КТ или МРТ для наблюдения за регионарными ЛУ.

У больных, которым выполнялась лимфаденэктомия по поводу подтвержденных метастазов в ЛУ, риск развития регионарного рецидива увеличивается до 19% [79]. Регионарные рецидивы требуют своевременного лечения с проведением радикальной тазовой лимфодиссекции и адьювантной терапии (см. раздел 6).

7.1.4. Рекомендации по наблюдению за больными РПЧ

	Интервал наблюдения		Методы обследования	Минимальная длительность наблюдения, лет	СР
Рекомендации по наблюдению за областью первичного поражения					
Органосохраняющее лечение	3 мес	6 мес	Регулярный осмотр специалистом или самообследование Повторная биопсия после топического или лазерного лечения по поводу карциномы <i>in situ</i>	5	С

	Интервал наблюдения		Методы обследования	Минимальная длительность наблюдения, лет	СР
Рекомендации по наблюдению за областью первичного поражения					
Ампутация полового члена	3 мес	1 год	Регулярный осмотр специалистом или самообследование	5	С
Рекомендации по наблюдению за паховыми ЛУ					
Наблюдательная тактика	3 мес	6 мес	Регулярный осмотр специалистом или самообследование	5	С
pN0	3 мес	1 год	Регулярный осмотр специалистом или самообследование; УЗИ+ТАБ по выбору	5	С
pN+	3 мес	6 мес	Регулярный осмотр специалистом или самообследование; УЗИ+ТАБ по выбору, КТ/МРТ по выбору.	5	С

7.2. Качество жизни

7.2.1. Последствия лечения РПЧ

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 [174]. К настоящему времени получены лишь ограниченные данные по сексуальной функции и качеству жизни после лечения РПЧ.

7.2.2. Сексуальная активность и качество жизни после лазерного лечения РПЧ

В ретроспективном исследовании из Швеции проводилось анкетирование 58 пациентов, которые остались живы (из 67 больных, получавших лазерное лечение по поводу карциномы *in situ*). 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, было аналогичным таковому 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 [85]. В другом исследовании у 19 больных не развилась сексуальная дисфункция после лечения [96].

7.2.3. Сексуальная активность после реконструкции головки

В исследовании, включавшем десять пациентов, семь больных заполнили опросники через шесть месяцев наблюдения (Международный индекс эректильной функции (МИЭФ-5) и невалидированный опросник, включающий девять вопросов) [99]. 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 семь пациентов отметили, что чувствительность на конце головки не отличалась или была лучше, чем до операции, а эрекции стали появляться через две-три недели после вмешательства. Шесть из семи больных жили половой жизнью в течение трех месяцев после лечения, а пять из семи 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 [101, 102]. В одном исследовании (n = 68) с неопределенной методологией [101] 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 [102] 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 [175–177]. С помощью МИЭФ был проведен опрос 18 больных, средний возраст которых составил 52 года

[175]. 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) [176]. 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 девяти из 14 больных половая активность была нормальной или немного сниженной, а трое из 14 пациентов не вернулись к половой жизни после операции. Alei et al. показали улучшение эректильной функции спустя некоторое время после операции [177].

7.2.6. 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 [176]. Пациенты отмечают страх увечья, потери удовольствия от половой жизни и смерти, а также последствий для семьи. Они считают, что поддержка членов семьи и партнера помогает преодолеть сложности, связанные с хирургией. 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 [118, 178, 179] после полной или практически полной ампутации полового члена. Хотя можно достичь приемлемых косметических результатов, эти методики не дают функционального восстановления.

7.4. Специализированная помощь

В настоящее время может быть излечено около 80% больных РПЧ. При отсутствии противопоказаний необходимо проводить органосохраняющее лечение, поскольку оно позволяет добиться лучшего качества жизни и сексуальной функции, чем резекция полового члена. Рекомендуется направлять пациентов с РПЧ в специализированные центры. Очень важно оказывать им психологическую поддержку.

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.

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

S. Gravas (председатель), T. Bach, M. Drake, M. Gacci, C. Gratzke,
T.R.W. Herrmann, S. Madersbacher, C. Mamoulakis, K.A.O. Tikkinen

Помощники в составлении рекомендаций: M. Karavitakis, S. Malde,
V. Sakkalis, R. Umbach

Перевод: К.А. Ширанов

Научное редактирование: А.З. Винаров, М.А. Газимиев

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	4
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 Prostate 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	7
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	8
4.6.1.	ПСА и прогнозирование объема предстательной железы	8
4.6.2.	ПСА и риск рака предстательной железы	8
4.6.3.	ПСА и прогнозирование исходов, связанных с ДПО	8
4.7.	Определение функции почек	9
4.8.	Объем остаточной мочи	9
4.9.	Урофлоуметрия	10
4.10.	Визуализация	10
4.10.1.	Верхние мочевыводящие пути	10
4.10.2.	Предстательная железа	10
4.10.2.1.	Размер и форма предстательной железы	10
4.10.3.	Микционная цистоуретрография	11
4.11.	Уретроцистоскопия	11
4.12.	Уродинамическое исследование	11
4.12.1.	Диагностика инфравезикальной обструкции	11
4.12.2.	Видеоуродинамическое исследование	12
4.13.	Неинвазивные методы диагностики инфравезикальной обструкции у мужчин с симптомами нарушенного мочеиспускания	12
4.13.1.	Конфигурация предстательной железы/внутрипузырный рост	12
4.13.2.	Определение толщины стенки мочевого пузыря/детрузора и массы мочевого пузыря по УЗИ	13
4.13.3.	Неинвазивное исследование «давление/поток»	13
4.13.4.	Информативность неинвазивных методов в диагностике инфравезикальной обструкции у мужчин с симптомами нарушенного мочеиспускания по сравнению с исследованием «давление/поток»	13

5.	ЛЕЧЕНИЕ	15
5.1.	Консервативное лечение	15
5.1.1.	Динамическое наблюдение	15
5.1.2.	Поведенческая терапия и рекомендации по диете	15
5.1.3.	Практические вопросы	15
5.2.	Лекарственная терапия	16
5.2.1.	Антагонисты альфа-1-адренорецепторов (альфа-1-блокаторы)	16
5.2.2.	Ингибиторы 5-альфа-редуктазы (5-АР)	17
5.2.3.	Антагонисты мускариновых рецепторов	18
5.2.4.	Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа	20
5.2.5.	Растительные препараты – фитотерапия	21
5.2.6.	Агонисты бета-3-адренорецепторов	22
5.2.7.	Комбинированная терапия	23
5.2.7.1.	Альфа-блокаторы и ингибиторы 5-альфа-редуктазы	23
5.2.7.2.	Альфа-блокаторы + антагонисты мускариновых рецепторов	25
5.3.	Хирургическое лечение	26
5.3.1.	Трансуретральная резекция и трансуретральная инцизия предстательной железы	26
5.3.1.1.	Модификации трансуретральной резекции – биполярная резекция предстательной железы	26
5.3.2.	Открытая простатэктомия	28
5.3.3.	Трансуретральная микроволновая терапия	29
5.3.4.	Трансуретральная игольная абляция предстательной железы	30
5.3.5.	Лазерные методы лечения заболеваний предстательной железы	30
5.3.5.1.	Энуклеация и резекция предстательной железы гольмиевым лазером	30
5.3.5.2.	Вапоризация предстательной железы с помощью «зеленого» лазера с длиной волны 532 нм	31
5.3.5.3.	Вапоризация предстательной железы диодным лазером	33
5.3.5.4.	Тулиевый лазер: иттрий-алюминий-гранат	33
5.3.6.	Простатические стенты	34
5.3.7.	Система Urolift	35
5.3.8.	Экспериментальные методы лечения	36
5.3.8.1.	Интрапростатические инъекции	36
5.3.8.2.	Малоинвазивная аденомэктомия	37
5.4.	Отбор пациентов	37
5.5.	Лечение ноктурии у мужчин с симптомами нарушенного мочеиспускания	39
5.5.1.	Диагностика	40
5.5.2.	Общесоматические заболевания и расстройства сна	41
5.5.3.	Лечение ноктурии	42
5.5.3.1.	Антидиуретическая терапия	42
5.5.3.2.	Препараты для лечения дисфункции нижних мочевых путей	42
5.5.3.3.	Другие препараты	43
6.	ПОСЛЕДУЮЩЕЕ НАБЛЮДЕНИЕ	43
6.1.	Динамическое наблюдение (поведенческая терапия)	43
6.2.	Медикаментозное лечение	43
6.3.	Хирургическое лечение	43
7.	ЛИТЕРАТУРА	44
8.	КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ	44

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 помогут 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. 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 2017 г. представляют собой значительное обновление публикации 2016 г. Во всех главах пересмотрена литература.

2. МЕТОДЫ

2.1. Поиск данных

В клинических рекомендациях 2017 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 Кокрана за период с 1 апреля 2015 г. до 31 мая 2016 г. Всего были найдены 1622 публикации, которые оценивали по клинической значимости. Поисковая стратегия опубликована по адресу: <http://www.uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/supplementary-material>.

Использованная в тексте литература оценивалась по уровню доказательности (УД), а рекомендации градируют по степени (СР) согласно системе, модифицированной из классификации Оксфордского центра медицинских исследований, основанной на доказательствах [1]. 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 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), гиперактивность детрузора (ГД)/гиперактивным мочевым пузырем (ГАМП) или ночной полиурией. Мужчины с заболеваниями нижних мочевыводящих путей, которые не попадают в эту категорию (при наличии сопутствующих неврологических заболеваний, заболеваний нижних мочевыводящих путей или операций в анамнезе, более молодого возраста), обычно требуют более обширного обследования, которое не освещается в данных рекомендациях, но может включать ряд методов, указанных в последующих разделах. Другие группы экспертов разработали рекомендации ЕАУ по нейроурологии, недержанию мочи, урологическим инфекциям, камням мочеоточника или злокачественным заболеваниям нижних мочевыводящих путей (www.uroweb.org/guidelines).

3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Симптомы нарушенного мочеиспускания можно разделить на накопительные, миктурические и постмиктурические [2]. СНМ распространены, вызывают беспокойство и ухудшают качество жизни [3–6]. Для обсуждения вариантов лечения, которые могут улучшить качество жизни, требуется в том числе повышение осведомленности о СНМ и накопительных симптомах [7]. СНМ сильно коррелируют со старением [3, 4], вследствие чего связанные с ними затраты будут возрастать соответственно демографическим изменениям [4, 8]. Кроме того, СНМ связаны с различными модифицируемыми факторами риска, свидетельствуя о возможности профилактики (например, метаболический синдром) [9]. У большинства пожилых мужчин выявляется не менее одного СНМ [4]. Как правило, они имеют легкую выраженность и не вызывают сильного беспокойства [6, 7, 10]. СНМ прогрессируют динамически: у некоторых пациентов они сохраняются и усиливаются в течение длительного периода времени, у других их выраженность может уменьшаться [4]. СНМ, как правило, связаны с инфравезикальной обструкцией (ИВО), вызванной ДПО. Последняя часто связана с доброкачественным увеличением предстательной железы (ПЖ), вызванным гистологическими изменениями, характеризуемыми как ДГПЖ [2, 5]. В недавно проведенных исследованиях показано, что СНМ не всегда вызваны заболеваниями ПЖ [4, 11]. Различные типы дисфункции мочевого пузыря также могут участвовать в патогенезе СНМ, включая ГД/ГАМП, нарушение активности/гипоактивность детрузора, а также другие структурные или функциональные изменения мочевыводящих путей и окружающих тканей [11]. Считается, что в патогенезе и прогрессировании ДГПЖ также играет роль воспаление [12, 13]. Кроме того, многие неврологические состояния могут вносить вклад в развитие СНМ, особенно ноктурии [4].

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 [2];
- 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 [2];
- инфравезикальная обструкция 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 [2];
- доброкачественная простатическая обструкция является формой ИВО и устанавливается в том случае, когда причиной обструкции является доброкачественное увеличение ПЖ [2]. В настоящих рекомендациях мы используем термин ДПО 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 – это уродинамический феномен, характеризующийся непроизвольным сокращением детрузора во время фазы наполнения, которое может быть спонтанным или спровоцированным [2];
- гиперактивный мочевой пузырь характеризуется urgenностью, с urgenтным недержанием мочи или без него и обычно сопровождается учащенным мочеиспусканием и ноктурией, при отсутствии инфекции или другой патологии [14].

На рис. 9.1 показаны различные причины СНМ. У мужчин с СНМ часто выявляются более одного из этих факторов.



Рис. 9.1. 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 [15–17]. Цель сбора анамнеза – выявить возможные причины СНМ и клинически значимые сопутствующие патологии, например системные или неврологические заболевания. Кроме того, рекомендуется оценить принимаемые препараты и факторы образа жизни, а также эмоциональные и психологические факторы. Рабочая группа признает необходимость обсуждать СНМ и методы лечения с точки зрения больного. Это включает заверение пациента в отсутствии связи между наличием СНМ и риском развития рака ПЖ [18, 19].

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).

Рекомендация	УД	СР
У мужчин с СНМ всегда необходимо собирать медицинский анамнез	4	A*

*Степень рекомендаций повышена на основании консенсуса рабочей группы.

4.2. Шкалы симптомов

Во всех опубликованных руководствах по СНМ у мужчин и/или ДППЖ рекомендуется использовать шкалы симптомов [15–17]. В настоящее время доступно несколько опросников, каждый из которых чувствителен к изменению выраженности симптомов, и их можно использовать для оценки эффективности лечения [20–26]. Шкалы симптомов помогают количественно оценить СНМ, определить, какой тип симптомов преобладает и не связаны 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 [27].

4.2.1. Международный индекс простатических симптомов (*The International Prostate Symptom Score (IPSS)*)

Международный индекс простатических симптомов (IPSS) состоит из восьми вопросов, включающих семь вопросов по симптомам и один по качеству жизни [21]. 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 [22]. 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 [25], используемая преимущественно в Дании и Финляндии. Шкалы DAN-PSS и ICIQ-MLUTS позволяют оценить обеспокоенность каждым из симптомов.

Рекомендация	УД	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	3	В

4.3. Дневники мочеиспускания и дневники мочевого пузыря

Учет пациентов 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 [2]. 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 обуславливают различия в параметрах дневника мочеиспускания, хотя в литературе опубликовано сравнительно немного данных [28, 29]. Дневник мочеиспускания особенно важен при ноктурии, позволяя установить категорию подлежащего состоянию [30–32]. Использование дневников может создать эффект тренировки мочевого пузыря и влияет на частоту мочеиспускания в ночное время [33].

Длительность ведения дневников мочеиспускания должна быть достаточной для исключения случайных ошибок, но не слишком большой, чтобы сохранить правильность заполнения [34]. По данным систематического обзора опубликованной литературы, проведенного в 2007 г., оптимальная длительность должна составлять три и более дней [35].

Рекомендации	УД	СР
Дневники мочеиспускания или дневники мочевого пузыря следует использовать у мужчин с преобладанием накопительных симптомов или ноктурией	3	В
Дневники мочеиспускания следует заполнять в течение не менее трех дней	2b	В

4.4. Физикальное исследование и пальцевое ректальное исследование

Физикальное исследование направлено на выявление потенциальных причин СНМ и должно быть акцентировано на надлонную область, наружные половые органы, промежность и нижние конечности. 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 [36]. Трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) превосходит ПРИ по точности определения объема ПЖ. Точность ПРИ снижается при увеличении объема ПЖ по ТРУЗИ, особенно при показателях $> 30 \text{ см}^3$ [37]. В настоящее время разработана модель визуальной помощи, чтобы урологи могли более точно прогнозировать объем железы [38]. В одном исследовании авторы пришли к выводу, что ПРИ позволяет дифференцировать больных с объемом ПЖ более или менее 50 см^3 [39].

Рекомендация	УД	СР
Физикальное исследование, включая ПРИ, следует включать в рутинное обследование мужчин с СНМ	3	В

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 [40–43].

Общий анализ мочи обычно рекомендуется в большинстве руководств по всему миру для первичной диагностики СНМ [44, 45]. Хотя опубликованы ограниченные данные в поддержку этих рекомендаций, достигнут общий консенсус о том, что преимущества явно перевешивают стоимость метода [46]. 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 [47].

Рекомендация	УД	СР
Общий анализ мочи (с использованием тест-полосок или микроскопии осадка) необходимо использовать при обследовании мужчин с СНМ	3	A*

**Степень рекомендаций повышена на основании консенсуса рабочей группы.*

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 $> 1,6$, $> 2,0$ и $> 2,3 \text{ нг/мл}$ у мужчин в возрасте 50–60, 60–70 и 70–80 лет соответственно [48].

В крупном популяционном исследовании в Нидерландах показана сильная корреляция между уровнем ПСА и объемом ПЖ [49]. Порог ПСА в $1,5 \text{ нг/мл}$ позволяет наиболее точно прогнозировать объем ПЖ $> 30 \text{ см}^3$, 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 ($\pm 20\%$) более чем в 90% случаев [50, 51].

4.6.2. ПСА и риск рака предстательной железы

Роль ПСА в диагностике рака ПЖ описана в рекомендациях ЕАУ по раку ПЖ [52]. Необходимо обсуждать с каждым пациентом возможные преимущества и недостатки использования ПСА для выявления рака ПЖ.

4.6.3. ПСА и прогнозирование исходов, связанных с ДПО

Уровень ПСА – более сильный прогностический фактор дальнейшего роста ПЖ, чем ее объем [53]. Кроме того, в исследовании PLESS показано, что уровень ПСА также позволяет прогнозировать

изменение симптомов, качество жизни/беспокойство и $Q_{\text{макс}}$ [54]. В продольном исследовании мужчин, получавших консервативное лечение, уровень ПСА является сильным прогностическим фактором клинического прогрессирования [55].

В плацебо-группах крупных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований исходный уровень ПСА позволял прогнозировать риск ОЗМ и операции по поводу увеличения ПЖ [56, 57]. 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 [58]. Показано, что у пациентов с ДПО выше уровень ПСА и больше объем ПЖ. Положительная прогностическая ценность ПСА в выявлении ДПО составляет 68% [59]. По данным эпидемиологического исследования, повышенный уровень свободного ПСА позволяет прогнозировать клинические проявления ДГПЖ вне зависимости от уровня общего ПСА [60].

Рекомендации	УД	СР
Определение уровня ПСА следует проводить, если выявление рака ПЖ повлияет на тактику лечения	1b	A
Определение уровня ПСА следует проводить, если результат может повлиять на тактику лечения	1b	A

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 ДПО [61]. Даже хотя ДПО может частично вносить вклад в эти осложнения, не получено убедительных данных о том, что ДПО является первичной причиной [62].

В одном исследовании у 11% больных выявлена почечная недостаточность [61]. При этом ни показатели шкал симптомов, ни 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 et al. [63] опубликовали результаты, по которым миктурические симптомы ненейрогенной этиологии не являются фактором риска повышенного уровня креатинина. Koch et al. [64] 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 ДПО (но не объемом ПЖ) и хронической болезнью почек [65]. У 2741 последовательного пациента с СНМ снижение максимальной скорости мочеиспускания ($Q_{\text{макс}}$) и наличие в анамнезе артериальной гипертензии и/или сахарного диабета было связано с хронической болезнью почек [66]. В другом исследовании показано, что $Q_{\text{макс}}$ коррелирует с СКФ у мужчин среднего возраста с СНМ умеренной/тяжелой степени [67]. У пациентов с почечной недостаточностью повышен риск развития послеоперационных осложнений [68].

Рекомендация	УД	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	3	A*

*Степень рекомендаций повышена на основании консенсуса рабочей группы.

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) [69, 70]. При объеме 50 мл положительная и отрицательная прогностическая ценность ООМ в определении ИВО составляет 63 и 52% соответственно [71]. 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 [56, 57].

Рекомендация	УД	СР
Определение объема остаточной мочи у мужчин с СНМ следует включать в рутинное обследование	3	В

Оценка изменения ООМ позволяет выявить пациентов с риском ОЗМ [57]. Это особенно важно при лечении больных, получающих холиноблокаторы. Напротив, исходный ООМ обладает низкой прогностической ценностью в определении риска инвазивного лечения у пациентов, получающих альфа-блокаторы или выбравших ДН [72]. 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.

4.9. Урофлоуметрия

Определение скорости мочеиспускания – это широко распространенный базовый неинвазивный уродинамический метод. Ключевые параметры включают $Q_{\text{макс}}$ и тип мочеиспускания. В идеале урофлоуметрию необходимо проводить при объеме мочеиспускания > 150 мл. $Q_{\text{макс}}$ может варьировать у одного пациента в один или несколько дней [73, 74], в связи с чем полезно повторно проводить урофлоуметрию при объеме мочеиспускания < 150 мл или изменении $Q_{\text{макс}}$ или типа мочеиспускания.

Диагностическая точность урофлоуметрии в выявлении ИВО значительно варьирует и в большой степени зависит от выбранных пороговых показателей. При пороге $Q_{\text{макс}}$ 10 мл/с специфичность метода составляет 70%, положительная прогностическая ценность – 70%, а чувствительность в диагностике ИВО – 47%. Специфичность при пороговом значении $Q_{\text{макс}}$ 15 мл/с составляет 38%, положительная прогностическая ценность – 67%, а чувствительность – 82% [75]. Даже если $Q_{\text{макс}}$ составляет более 15 мл/с, нельзя полностью исключить ИВО, учитывая возможные физиологические компенсаторные процессы. Низкая $Q_{\text{макс}}$ может быть следствием ИВО [76], гипоактивности детрузора или недостаточного наполнения мочевого пузыря [77]. В связи с этим ценность урофлоуметрии как диагностического метода ограничена, поскольку она не позволяет выявить причину снижения $Q_{\text{макс}}$. Специфичность метода можно улучшить путем повторного выполнения. Урофлоуметрию можно использовать для оценки эффективности лечения [78] и корреляции между симптомами и объективными данными.

Рекомендация	УД	СР
При первичном обследовании мужчин с СНМ можно выполнять урофлоуметрию и ее следует проводить до назначения какого-либо вида лечения	2b	В

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 [64, 79–81]. Ряд аргументов поддерживают проведение УЗИ вместо экскреторной урографии. УЗИ дает более качественное описание образований почки, возможность исследования печени и забрюшинного пространства и одновременной оценки мочевого пузыря, ООМ и ПЖ, наряду с более низкой стоимостью, лучевым воздействием и частотой осложнений [79].

Рекомендация	УД	СР
Пациентам с СНМ следует проводить визуализацию верхних мочевыводящих путей (УЗИ) при наличии большого ООМ, гематурии или мочекаменной болезни в анамнезе	3	В

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 [79].

4.10.2.1. Размер и форма предстательной железы

Оценка размера ПЖ важна для выбора метода хирургического лечения, например открытой простатэктомии, энуклеации, трансуретральной резекции, ТУИА или малоинвазивных методов. Оп-

ределение размера также необходимо перед назначением ингибиторов 5-АР. Размер ПЖ позволяет прогнозировать прогрессирование симптомов и риск осложнений [81].

ТРУЗИ превосходит трансабдоминальное УЗИ в измерении объема ПЖ [82, 93]. Наличие средней доли позволяет выбрать тактику лечения у пациентов, которым планируется малоинвазивная терапия.

Рекомендации	УД	СР
При планировании медикаментозного лечения у мужчин с СНМ следует проводить визуализацию ПЖ (с помощью трансректального и трансабдоминального УЗИ), если это поможет в выборе необходимого препарата	3	В
При планировании хирургического лечения у мужчин с СНМ следует проводить визуализацию ПЖ (с помощью трансректального и трансабдоминального УЗИ)	3	В

4.10.3. Микционная цистоуретрография

Микционная цистоуретрография не рекомендуется при рутинном обследовании мужчин с СНМ. Тем не менее у отдельных больных она 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 et al. обследовали 122 пациентов с СНМ, используя урофлоуметрию, оценку симптомов и уретроцистоскопию [84]. 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.

Alikwe показал 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 [85]. В самом крупном исследовании, посвященном этому вопросу, оценивали корреляцию между данными уретроскопии и уродинамического исследования у 492 мужчин пожилого возраста с СНМ [86]. 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 [86].

Рекомендация	УД	СР
Уретроцистоскопию следует проводить мужчинам с СНМ при подозрении на патологию мочевого пузыря или уретры и/или перед выполнением малоинвазивного/хирургического лечения, если полученные результаты могут повлиять на тактику	3	В

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 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 [2].

Уродинамическое исследование позволяет выявить ГД. В исследованиях описана корреляция между ИВО и ГД [87, 88]. У мужчин с СНМ, связанными с доброкачественным увеличением ПЖ, ГД выявляется в 61% случаев и независимо коррелирует со степенью ИВО и возрастом [87].

Распространенность гипоактивности детрузора у мужчин с СНМ составляет примерно 11–40% [89, 90]. Считается, что сократимость детрузора при длительном течении ИВО не снижается, а хирургическое устранение ИВО не улучшает сократимость [91, 92]. В литературе нет опубликованных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) по мужчинам с СНМ и возможной ДПО, в которых бы сравнивали стандартные методы исследования (урофлоуметрию и определение ООМ) с исследованием «давление/поток», хотя сейчас в Великобритании проходит такое исследование.

Недавно проведен метаанализ базы данных Кокрана, чтобы определить, позволяет ли инвазивное уродинамическое исследование снизить число мужчин с сохраняющимися СНМ. В метаанализ вошло два исследования (n = 350). Хотя инвазивное уродинамическое исследование влияло на тактику ведения пациентов и больным реже проводили оперативное вмешательство, авторы не выявили различий в снижении выраженности СНМ после лечения [93].

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 $Q_{\text{макс}} > 10$ мл/с, хотя рабочая группа признает, что при $Q_{\text{макс}} < 10$ мл/с вероятно наличие ИВО и исследование «давление/поток» проводить необязательно.

Необходимо подчеркнуть, что пациентов с неврологическими заболеваниями, включая больных после радикальной простатэктомии, необходимо обследовать согласно рекомендациям ЕАУ по нейроурологии [94].

4.12.2. Видеоуродинамическое исследование

Видеоуродинамическое исследование дает дополнительную анатомическую и функциональную информацию и рекомендуется при сомнениях в механизме развития СНМ.

Рекомендации	УД	СР
Исследование «давление/поток» следует выполнять отдельным пациентам со специфическими показаниями перед операцией или при необходимости оценки подлежащей патофизиологии СНМ	3	В
Исследование «давление/поток» следует выполнять мужчинам, которым ранее проводилось лечение (инвазивное) СНМ без клинического эффекта	3	В
При планировании хирургического лечения исследование «давление/поток» можно проводить больным, у которых объем мочеиспускания не превышает 150 мл	3	С
При планировании хирургического лечения у мужчин с беспокоящими симптомами, преимущественно миктурическими, исследование «давление/поток» можно проводить больным с ООМ > 300 мл	3	С
При планировании хирургического лечения у мужчин с беспокоящими симптомами, преимущественно миктурическими, исследование «давление/поток» можно проводить больным в возрасте > 80 лет	3	С
При планировании хирургического лечения у мужчин в возрасте < 50 лет с беспокоящими, преимущественно миктурическими, симптомами следует проводить исследование «давление/поток»	3	В

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) [95]. 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% [95].

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 – более 10 мм.

Внутрипузырный рост хорошо коррелирует с ИВО (наличием и тяжестью) с положительной прогностической ценностью 94% и отрицательной прогностической ценностью 79% [96]. Внутрипузырный рост также положительно коррелирует с объемом ПЖ, ГД, податливостью стенки мочевого пузыря, давлением детрузора при $Q_{\text{макс}}$ индексом ИВО и ООМ, но отрицательно коррелирует с $Q_{\text{макс}}$ [97]. Внутрипузырный рост является хорошим прогностическим фактором восстановления мочеиспускания после удаления катетера у больных с ОЗМ [98, 99]. 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 [100].

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 [101]. 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% [71]. 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 [102].

Во всех исследованиях показано, что определение толщины детрузора и стенки мочевого пузыря обладает более высокой диагностической ценностью в выявлении ИВО, чем $Q_{\text{макс}}$ или $Q_{\text{ср}}$ 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 [103]. Недостатки метода включают отсутствие стандартизации и данных о том, какое из измерений (толщины стенки или детрузора) более информативно [104]. 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 [105, 106]. СНМ тяжелой степени и большая масса мочевого пузыря (≥ 35 г) являются факторами риска проведения операции у мужчин, которые получают альфа-блокаторы [107].

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 [108] и согласием между операторами [109], для которого созданы номограммы [110]. Кроме того, в настоящее время изучается метод, при котором струя мочи не прерывается [111].

Метод наружного презерватива [112] обладает высокой корреляцией с инвазивным исследованием «давление/поток» [113]. Также предложены резистивный индекс [114] и оценка угла между ПЖ и уретрой [115], 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» [116].

Всего в обзор включено 42 исследования. Кроме сокращенной печатной версии доступна подробная онлайн-версия (<http://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/>). 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 доплера, объем ПЖ/высоту 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.

Рекомендация	УД	СР
В настоящее время нельзя рекомендовать ни один из неинвазивных методов диагностики ИВО у мужчин с СНМ в качестве альтернативы исследованию «давление/поток»	1a	B

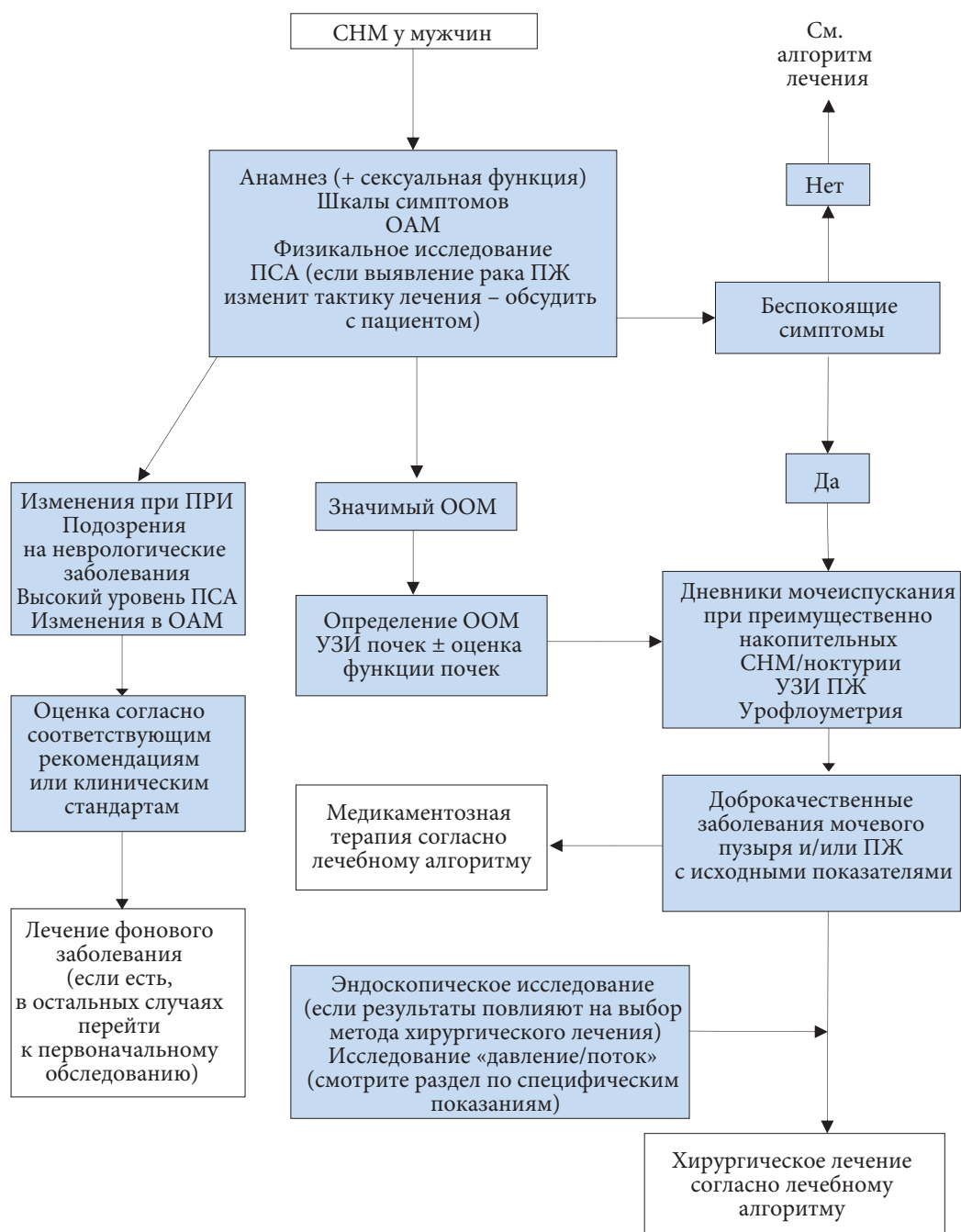


Рис. 9.2. Алгоритм диагностики СНМ у мужчин в возрасте 40 лет и старше

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 развиваться ОЗМ и такие осложнения, как почечная недостаточность или камни [117, 118], а у других мужчин симптоматика остается стабильной при наблюдении в течение года [120].

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 пять лет перешли в группу ТУР ПЖ, а 64% больных были удовлетворены ДН [121, 122]. 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 [119, 120, 123, 124]:
- 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 раздражительный эффект, тем самым увеличивая диурез и частоту мочеиспускания и усиливая urgency и nocturia;
- 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 urgency, 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 с уровнем доказательности 1b о том, что самостоятельное ведение как часть ДН уменьшает выраженность симптомов и прогрессирование заболевания [123, 124] (дополнительная онлайн-таблица S.12). У мужчин, рандомизированных в группу трех сеансов самостоятельного ведения наряду с ДН, отмечалось более выраженное улучшение симптомов и качества жизни через три и шесть месяцев, чем у пациентов в группе только ДН. Через 12 месяцев эти различия сохранялись [123].

5.1.3. Практические вопросы

Компоненты самостоятельного ведения отдельно не изучались. Вышеперечисленные компоненты рекомендаций по образу жизни получены из официальной методологии консенсуса [125]. Требуются дальнейшие исследования в этой области.

Рекомендации	УД	СР
Пациентам с симптомами легкой/умеренной степени можно предлагать динамическое наблюдение	1b	A
Пациентам с СНМ всегда необходимо давать рекомендации по образу жизни до или одновременно с началом лечения	1b	A

5.2. Лекарственная терапия

5.2.1. Антагонисты альфа-1-адренорецепторов (альфа-1-блокаторы)

Механизм действия. Альфа-1-блокаторы подавляют действие эндогенно выделяемого норадреналина на гладкомышечные клетки ПЖ и тем самым снижают тонус ПЖ и ИВО [126]. Тем не менее показано, что альфа-1-блокаторы оказывают слабое влияние на сопротивление инфравезикального отдела, определяемое уродинамически [127], а улучшение СНМ на фоне лечения слабо коррелирует с обструкцией [128]. В связи с этим могут играть роль другие механизмы.

Альфа-1-адренорецепторы, расположенные вне ПЖ (например, в мочевом пузыре и/или в спинном мозге), и другие подтипы альфа-1-адренорецепторов (альфа1В- или альфа1D-адренорецепторов) могут выступать в качестве медиаторов положительного действия альфа-блокаторов. Побочные эффекты на фоне терапии, вероятно, обусловлены воздействием альфа-1-блокаторов на альфа-1-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). Альфа-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 альфа-1-блокаторы имеют сопоставимую эффективность при применении в соответствующих дозах [129]. Хотя для достижения максимального улучшения симптоматики требуется несколько недель, статистически значимое преимущество над плацебо наблюдается уже в первые часы или дни приема [130].

В контролируемых исследованиях показано, что альфа-1-блокаторы обычно снижают показатель IPSS примерно на 30–40% и увеличивают Q_{\max} примерно на 20–25% (дополнительная онлайн-таблица S.14). Однако в соответствующих плацебо-группах также наблюдалось статистически значимое улучшение этих показателей [55, 130]. В исследованиях с открытым приемом наблюдалось улучшение показателя IPSS до 50% и увеличение Q_{\max} до 40% [55, 130].

Альфа-1-блокаторы позволяют уменьшить выраженность как накопительных, так и миктурических симптомов. Хотя, по данным исследований с наблюдением менее года, эффективность альфа-блокаторов не зависит от размера ПЖ, при более длительном наблюдении их эффективность выше у пациентов с небольшим объемом железы (< 40 см³) [56, 131–134]. Эффективность альфа-1-блокаторов не зависит от возраста [130]. Они не уменьшают размер ПЖ и не предотвращают риск развития ОЗМ при более длительном наблюдении [132–134]. Тем не менее снижение показателя IPSS и улучшение Q_{\max} на фоне терапии альфа-1-блокаторами сохраняется в течение как минимум четырех лет.

Переносимость и безопасность. Распределение рецепторов в нижних мочевыводящих путях, избирательность по подтипам рецепторов и особенности фармакокинетики обуславливают профиль переносимости каждого из препаратов. К наиболее частым побочным эффектам при приеме альфа-1-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 [135]). Пациенты с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями и/или сопутствующей терапией вазоактивными препаратами могут быть восприимчивы к вазодилатации, индуцированной альфа-блокаторами [136]. Напротив, частота гипотензии на фоне селективного альфа-1а-блокатора силодозина сравнима с плацебо [137]. В крупном ретроспективном когортном анализе среди мужчин в возрасте > 66 лет установлено, что прием альфа-блокаторов повышает риск падений (отношение риска (ОР) 1,14) или переломов (ОР 1,16), вероятнее всего вследствие артериальной гипотензии [138].

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) [139]. В недавно опубликованном метаанализе

на фоне приема алфузозина, доксазозина, тамсулозина или теразозина показано повышение риска ИФИС для всех альфа-1-блокаторов [140]. Тем не менее вероятность возникновения была намного выше для тамсулозина. В связи с этим представляется целесообразным не начинать лечение альфа-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 альфа-1-блокаторы не оказывают неблагоприятного влияния на либидо, в небольшой степени улучшают эректильную функцию, но иногда приводят к нарушению эякуляции [141]. 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 альфа-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 нарушения эякуляции ниже при приеме доксазозина и теразозина (ОР 0,80 и 1,78) [142]. При метарегрессии показано, что частота эякуляторной дисфункции независимо связана с улучшением СНМ и скорости мочеиспускания, свидетельствуя о том, что чем выше эффективность альфа-блокаторов, тем выше частота эякуляторной дисфункции.

Практические вопросы. Альфа-блокаторы, как правило, являются первой линией лекарственной терапии СНМ у мужчин из-за быстрого начала действия, хорошей эффективности и низкой частоты и тяжести нежелательных явлений. При этом альфа-блокаторы не предотвращают риск развития ОЗМ или необходимости хирургического лечения. Офтальмологи должны знать о применении альфа-1-блокаторов перед операцией по поводу катаракты. Также необходимо информировать пациентов о риске ортостатической гипотензии при приеме неселективных альфа-1-блокаторов. Пациентов следует информировать о риске эякуляторной дисфункции на фоне приема альфа-блокаторов.

Рекомендации	УД	СР
Альфа-блокаторы показаны мужчинам при СНМ умеренной и тяжелой степени	1a	A
Необходимо информировать пациентов о риске побочных эффектов селективных и неселективных альфа-1-блокаторов	1a	A

5.2.2. Ингибиторы 5-альфа-редуктазы (5-АР)

Механизм действия. Влияние андрогенов на ПЖ опосредовано дигидротестостероном (ДГТ), который образуется из тестостерона под действием 5-альфа-редуктазы (5-АР), стероидного фермента, связанного с ядром [143]. 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 [144], способствуют уменьшению размера ПЖ на 18–28% и уровня простатспецифического антигена (ПСА) до 50% после 6–12 месяцев лечения [145]. Средний объем уменьшения ПЖ и снижение уровня ПСА могут быть более выражены после длительного лечения. При длительном приеме финастеридом уровень ДГТ снижается примерно на 70%, а при приеме дутастеридом – 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 $Q_{\text{макс}}$ повышается примерно на 1,5–2,0 мл/с (дополнительная онлайн-таблица S.16) [56, 133, 134, 146–152]. Непрямое сравнение результатов и данные одного сравнительного исследования свидетельствуют о том, что дутастерид и финастерид в одинаковой степени эффективны при лечении СНМ [145, 153]. Уменьшение выраженности симптомов зависит от исходного размера ПЖ.

Финастерид не превышает по эффективности плацебо при размере ПЖ < 40 см³ [150]. Однако выявлено, что дутастерид снижает показатель IPSS, объем ПЖ, а также риск развития ОЗМ

и увеличивает $Q_{\text{макс}}$ даже при исходных объемах ПЖ 30–40 см³ [155, 156]. По результатам долгосрочного исследования дутастерида у мужчин с наличием симптомов, объемом ПЖ > 30 см³ и повышенным риском прогрессирования, препарат уменьшает выраженность СНМ по крайней мере настолько же или даже более эффективно, чем тамсулозин [133, 152, 157]. 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 альфа-1-блокаторы) уменьшают долговременный (более года) риск развития ОЗМ или необходимости хирургического вмешательства [56, 150, 158]. В исследовании Proscar Long-Term Efficacy and Safety Study при длительности наблюдения четыре года относительный риск ОЗМ в группе финастерида был на 57%, а необходимости операции – на 55% ниже по сравнению с группой плацебо [150]. В исследовании Medical Therapy of Prostatic Symptoms (МТОПС) риск ОЗМ и необходимости операции в группе финастерида был статистически значимо ниже, чем в группе плацебо (68 и 64% соответственно) [56]. 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 [159]. Кроме того, подтверждена эффективность дутастерида в уменьшении риска ОЗМ и необходимости операции. В исследованиях с открытым приемом показаны значимые изменения уродинамических параметров [160, 161].

Финастерид снижает объем кровопотери во время трансуретральных операций на ПЖ, возможно, благодаря влиянию на кровоснабжение ПЖ [162].

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 [56, 134, 145]. Частота развития сексуальной дисфункции и других неблагоприятных явлений остается низкой и даже уменьшается по мере продолжения приема. Примерно у 1–2% пациентов развивается гинекомастия (увеличение грудных желез у мужчин с чувствительностью груди и сосков).

Результаты двух исследований по химиопрофилактике рака ПЖ (Prostate Cancer Prevention Trial and Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events) показали более высокую частоту рака высокой степени злокачественности в группах ингибиторов 5-АР по сравнению с плацебо [163, 164]. Хотя не подтверждено причинной взаимосвязи между приемом этих препаратов и развитием рака высокой степени злокачественности, необходимо проводить регулярное наблюдение пациентов, получающих ингибиторы 5-АР, с определением уровня ПСА. При любом подтвержденном увеличении уровня ПСА на фоне терапии необходимо проводить дообследование. В настоящее время продолжается длительная дискуссия по возможным сердечно-сосудистым побочным эффектам ингибиторов 5-АР, в частности дутастерида [165]. В пятилетнем популяционном исследовании, проведенном в Тайване, Hsieh et al. не выявили связи между приемом ингибиторов 5-АР и повышением частоты сердечно-сосудистых побочных эффектов у мужчин пожилого возраста (> 65 лет) [165].

Практические вопросы. Ингибиторы 5-АР следует назначать мужчинам с СНМ умеренной/тяжелой степени и увеличенной ПЖ (>40 см³) и/или повышенным уровнем ПСА (> 1,4–1,6 нг/мл). 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.

Рекомендации	УД	СР
Ингибиторы 5-АР показаны мужчинам с СНМ умеренной и тяжелой степени и увеличенной ПЖ (> 40 см ³)	1b	A
Следует информировать пациентов об отсроченном улучшении симптомов на фоне 5-АР	1a	A

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 переходном-клеточном эпителии мочевого пузыря, эпителиальных клетках слюнных желез, нервных клетках периферической и центральной нервной системы. У человека описано пять подтипов мускариновых рецепторов (M1–M5), из которых подтипы M2 и M3 представлены в основном в детрузоре. Хотя большую часть рецепторов относят к подтипу M2, функци-

онально более важную роль в сокращении детрузора у здоровых лиц играет подтип М3 [166, 167]. Антимускариновые эффекты может индуцировать или регулировать переходо-клеточный эпителий мочевого пузыря и/или центральная нервная система [168, 169].

Для лечения ГАМП/накопительных симптомов зарегистрированы следующие антагонисты мускариновых рецепторов (дополнительная онлайн-таблица S.17): дарифенацина гидробромид (дарифенацин); фезотеродина fumarat (фезотеродин); оксибутинина хлорид (оксибутинин); пропиверина хлорид (пропиверин); солифенацина сукцинат (солифенацин); толтеродина тартрат (толтеродин) и тропсия хлорид. Кроме того, опубликованы данные по трансдермальной форме дозирования оксибутинина [170, 171].

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 [172]. При дополнительном анализе исследований с открытым приемом, в которые входили пациенты с симптомами ГАМП, показано, что влияние на urgency, частоту мочеиспускания или императивное недержание мочи оказывает возраст, а не пол пациента [173]. 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 urgency за сутки и улучшении показателя шкалы беспокойства OAB-q Symptom Bothersome через 12 недель. Частота острой задержки мочеиспускания составила около 2% [174].

Эффективность антимускариновых препаратов в качестве монотерапии оценивали у взрослых мужчин с симптомами ГАМП при отсутствии ИВО (дополнительная онлайн-таблица S.18) [175–180]. 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 [176, 178, 181]. Толтеродин позволяет уменьшить выраженность императивного недержания мочи, учащенного мочеиспускания за сутки или в дневное время, мочеиспускания, связанного с urgency, 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 urgency и императивного недержания мочи. В исследованиях с открытым приемом толтеродина показано уменьшение частоту мочеиспускания за сутки, выраженности ноктурии, императивного недержания и показателя шкалы IPSS через 12–25 недель терапии [177, 180].

В исследовании «Толтеродин и тамсулозин у мужчин с СНМ, включая ГАМП: оценка эффективности и безопасности» (Tolterodine and Tamsulosin in Men with LUTS including OAB: Evaluation of Efficacy and Safety) у пациентов в группе монотерапии толтеродином наблюдалось только уменьшение выраженности императивного недержания мочи, без изменений urgency, показателя шкалы IPSS (общего и домена накопительных симптомов) или общей пропорции мужчин, отмечающих эффективность лечения по сравнению с плацебо [179].

В последующем анализе показано, что холиноблокаторы эффективны у мужчин с уровнем ПСА < 1,3 нг/мл (небольшой объем ПЖ) [178]. В двух других исследованиях обнаружен положительный эффект холиноблокаторов у пациентов с ГАМП и наличием ИВО [180, 183]. В небольшом рандомизированном исследовании без плацебо-контроля у больных, получавших пропиверина гидрохлорид, отмечалось снижение частоты мочеиспускания и эпизодов urgency [183]. 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 [180].

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 мг (+9,6 мл) [179]. 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 старше 66 лет.

Теоретически антиму斯卡риновые 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) [184]. 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. В одном из исследований показана безопасность непродолжительного приема антиму斯卡риновых препаратов у мужчин с ИВО [184].

Практические вопросы. Не все холиноблокаторы оценивали в исследованиях, 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 антиму斯卡риновых препаратов рекомендуется отменить их прием.

Рекомендации	УД	СР
Антагонисты мускариновых рецепторов показаны мужчинам с СНМ умеренной или тяжелой степени, у которых преобладают накопительные симптомы	1b	B
При лечении мужчин с ООМ более 150 мл рекомендуется проявлять осторожность	4	C

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 [185]. Кроме того, при длительном применении ингибиторы ФДЭ-5 увеличивают кровоснабжение и оксигенацию нижних мочевыводящих путей [186]. Наконец, они уменьшают выраженность воспаления в ПЖ и мочевом пузыре [187]. Точный механизм действия ингибиторов ФДЭ-5 остается неизученным.

Доступные препараты. 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_{\max} не отличалась от показателей в группе плацебо. В метаанализе показано, что ингибиторы улучшают показатели шкалы IPSS и МИЭФ, но не оказывают влияния на Q_{\max} [188].

Тадалафил в дозе 5 мг статистически значимо снижает показатель IPSS на 22–37% (дополнительная онлайн-таблица S.19), и улучшение наблюдалось начиная с первой недели терапии [189]. У 59,8% пациентов, получавших тадалафил в течение недели, и 79,3%, получавших препарат в течение четырех недель, отмечалось уменьшение показателя шкалы IPSS на 3 балла и более [190]. Максимальная длительность исследований (открытая фаза) составила 52 недели [191]. В анализе подгрупп объединенных данных четырех РКИ показано уменьшение выраженности СНМ вне зависимости от исходных показателей, возраста, предыдущего использования альфа-блокаторов или ингибиторов ФДЭ-5, общего уровня тестостерона или прогнозируемого объема ПЖ [192]. 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 [193]. Среди сексуально активных мужчин в возрасте старше 45 лет с сопутствующими СНМ/ДГПЖ и эректильной дисфункцией тадалафил положительно влиял на оба состояния [194].

При анализе интегрированных данных из четырех плацебоконтролируемых исследований обнаружено, что улучшение общего показателя шкалы IPSS больше связано с прямым (92,5%, $p < 0,001$), чем с косвенным (7,5%, $p = 0,32$) лечебным эффектом (через домен эректильной функции шкалы МИЭФ) [195]. В другом анализе показано небольшое, но статистически значимое повышение Q_{\max} без изменения ООМ [196].

В ряде исследований оценивали комбинированное применение альфа-блокаторов и ингибиторов ФДЭ-5. В метаанализе пяти РКИ (два исследования по тадалафилу 20 мг, два – по силденафилу 25 мг и одно – по варденафилу 20 мг) показано, что комбинированная терапия статистически значительно улучшает показатель шкалы IPSS (-1,8), МИЭФ (+3,6) и $Q_{\text{макс}}$ (+1,5 мл/с) по сравнению с монотерапией альфа-блокаторами [188]. 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 [167]. 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 [188]. Частота отказа от лечения из-за нежелательных явлений для тадалафила составляет 2,0% [198] и, по данным объединенного анализа, не зависит от возраста, выраженности СНМ, уровня тестостерона или объема ПЖ [192].

Ингибиторы ФДЭ-5 противопоказаны пациентам, получающим нитраты, активатор калиевых каналов никорандил или альфа-1-блокаторы доксазозин или terazозин. Кроме того, они противопоказаны больным с нестабильной стенокардией, недавно перенесенным инфарктом миокарда (в течение последних трех месяцев) или инсультом (за последние шесть 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 [188]. Длительный прием у мужчин с СНМ оценивали только в одном исследовании с длительностью наблюдения более года [191], 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.

Рекомендация	УД	СР
Ингибиторы ФДЭ-5 уменьшают СНМ умеренной/тяжелой степени у мужчин с эректильной дисфункцией и без нее	1a	A

5.2.5. Растительные препараты – фитотерапия

Механизм действия. Лекарственные препараты на основе растений изготавливаются из корней, семян, цветочной пыльцы, коры и могут быть из экстрактов 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 сереноа) и *Urtica dioica* (корень крапивы двудомной).

Самыми важными составляющими фитотерапии служат фитостеролы, бета-ситостерол, жирные кислоты и лектины [199]. В исследованиях *in vitro* показано, что экстракты растений обладают противовоспалительным, антиандрогенным или эстрогенным свойствами; уменьшают уровень глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ); подавляют ароматазу, липооксигеназу, фактор роста, стимулирующий пролиферацию клеток ПЖ, альфа-адренорецепторы, 5-альфа-редуктазу, мускариновые холинорецепторы, рецепторы дигидропиридина или ваниллоидные рецепторы и нейтрализуют свободные радикалы [199–201]. 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 [202]. Кроме того, даже две разные партии препарата, изготовленные одним производителем, могут содержать различные концентрации активных ингредиентов [203]. 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 [204]. Таким образом, фармакокинетические свойства у 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 в отношении уменьшения размера ПЖ, и ни в одном исследовании не подтвердилось уменьшение ИВО или прогрессирование заболевания.

Результаты обзора базы данных Кокрана свидетельствуют о том, что у мужчин, получавших *Pygeum africanum*, в два раза чаще описано улучшение симптомов по сравнению с пациентами в группе плацебо, а эффективность *Serenoa repens* не превосходит таковую плацебо, финастерида или тамсулозина по показателю шкалы IPSS (сопоставимое улучшение показателей IPSS или Q_{\max} с финастеридом или тамсулозином можно расценивать как эквивалентность терапии) [205–207].

Недавно опубликованы многообещающие результаты краткосрочных исследований по комбинированному использованию растительных препаратов и тамсулозина [208, 209]. Комбинированная терапия *Serenoa repens*, Лусорепе (Ly) и селеном (Se) и тамсулозином превосходила по эффективности монотерапию (SeR-Ly-Se или тамсулозин) в улучшении показателя шкалы IPSS и увеличении Q_{\max} у пациентов с СНМ при длительности приема 12 месяцев. Хотя комбинированная терапия *Serenoa repens* и тамсулозином была эффективнее тамсулозина в уменьшении выраженности накопительных симптомов, между двумя группами не выявлено различий в показателях шкалы IPSS, домене миктурических симптомов, качестве жизни, Q_{\max} , ООМ, уровне ПСА и объеме ПЖ.

Переносимость и безопасность. Побочные эффекты фитотерапии обычно слабо выражены и сопоставимы с плацебо. Серьезные нежелательные явления не были связаны с препаратами, применяемыми во время исследования. К наиболее частым побочным эффектам относились жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта. При использовании препаратов с растением *Huroxii cooperi* у 0,5% пациентов развивается эректильная дисфункция.

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 и Северной Америке [210–214]. Результаты показали эффективность мирабегрона в отношении симптомов ГАМП, включая учащенное мочеиспускание, urgentное недержание мочи, urgentность и восприятие пациентом эффективности лечения. Эти исследования включали преимущественно женщин.

Мирабегрон изучали в качестве дополнительной терапии у больных с ГАМП и сохранением недержания мочи на фоне приема антимускариновых препаратов [215], хотя исследование включало преимущественно женщин. В азиатском исследовании с более высокой пропорцией мужчин (примерно одна треть) описано превосходство мирабегрона перед плацебо в уменьшении частоты мочеиспускания, но авторы не представили отдельные результаты для мужчин [216].

Переносимость и безопасность. Наиболее частые нежелательные явления, связанные с лечением, в группе мирабегрона включают артериальную гипертензию, ИМВП, головную боль и назофарингит [210–213]. Мирабегрон противопоказан пациентам с тяжелой неконтролируемой артериальной гипертензией (систолическое артериальное давление > 180 мм рт. ст., или диастоли-

ческое > 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) [210]. 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_{\max} давления детрузора при Q_{\max} и индекса сократимости мочевого пузыря [217]. На фоне приема мирабегрона изменение ООМ не выражено [217].

Практические вопросы. К настоящему времени не доступны 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 [218]. В небольшом исследовании изучали изменение показателя шкалы симптомов у мужчин, которые получали мирабегрон в комбинации с тамсулозином (0,2 мг в сутки) [219]. В японском исследовании IV фазы в небольшой группе мужчин показана эффективность добавления мирабегрона к солифенацину в случае сохранения urgency [220].

Рекомендация	УД	СР
Бета-3-агонисты следует назначать мужчинам с СНМ умеренной и тяжелой степени выраженности, которых беспокоят преимущественно симптомы накопления	1b	В

5.2.7. Комбинированная терапия

5.2.7.1. Альфа-блокаторы и ингибиторы 5-альфа-редуктазы

Механизм действия. При комбинированной терапии применяют альфа-блокатор (см. раздел 5.2.1) в сочетании с ингибитором 5-АР (см. раздел 5.2.2). Альфа-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, доксазолином или теразозином и дутастерид в комбинации с тамсулозином.

Эффективность. В ряде исследований оценивали эффективность комбинированной терапии по сравнению с монотерапией альфа-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 альфа-1-блокаторов по сравнению с финастеридом в отношении симптомов, в то время как комбинированная терапия не превосходила по эффективности монотерапию альфа-блокаторами [147, 148, 221]. В исследованиях с группой плацебо альфа-1-блокаторы всегда превосходили по эффективности плацебо в отличие от финастерида. Аналогичные результаты получены в исследовании МТОПС (один год наблюдения) [56].

Согласно отдаленным результатам исследования МТОПС (длительность наблюдения четыре 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_{\max} и превосходит монотерапию альфа-блокаторами по снижению риска развития ОЗМ и необходимости хирургического лечения [56, 133, 134].

В исследовании CombAT показано, что комбинированная терапия эффективнее любого вида монотерапии в отношении улучшения симптомов и показателя Q_{\max} , начиная с девятого месяца, и более эффективна, чем терапия альфа-блокаторами, в отношении снижения риска развития ОЗМ и потребности в необходимости хирургического лечения после восьмого месяца [134]. Таким образом, различия результатов между исследованиями CombAT и МТОПС связаны с разными критериями включения и исключения и исходными характеристиками пациентов.

В РКИ и многоцентровом исследовании с открытым приемом оценивали возможность прекращения приема альфа-блокаторов через 6–9 месяцев комбинированной терапии [222, 223]. В первом исследовании изучали эффективность комбинации тамсулозина с дутастеридом и последствия прекращения приема тамсулозина спустя шесть месяцев [222]. После отмены приема альфа-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 третьем и девятом месяцах после прекращения девятимесячной комбинирован-

ной терапии [223]. Улучшение СНМ после прекращения приема альфа-блокатора сохранялось в течение трех (разница IPSS составила 1,24) и девяти (-0,4) месяцев. Однако основным ограничением этих исследований была короткая длительность комбинированной терапии и наблюдения после прекращения приема альфа-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) [56]. Кроме того, финастерид в виде монотерапии или в комбинации с альфа-блокаторами, другими чем доксазозин, статистически значимо снижает риск развития ОЗМ и необходимости хирургического лечения ПЖ в течение четырех лет. В исследовании CombAT комбинированная терапия через четыре года позволила снизить относительный риск развития ОЗМ на 68%, необходимости хирургического лечения – на 71%, ухудшения симптомов – на 41% по сравнению с тамсулозином [224]. Для предотвращения одного случая ОЗМ и/или хирургического лечения в течение четырех 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. Различия в показателе шкалы IPSS через 24 месяца составило 1,8 балла ($p < 0,001$) [225]. 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 [226].

Совсем недавно в крупном РКИ сравнивали комбинацию ингибитора 5-АР, финастерида и тадалафила с монотерапией финастеридом. Результаты поддерживают концепцию новой комбинированной терапии и подробнее описаны в разделе по ингибиторам ФДЭ-5 [197].

Переносимость и безопасность. При комбинированной терапии встречаются нежелательные явления, характерные для обоих классов препаратов [56, 133, 134]. Нежелательные явления, развивающиеся на фоне комбинированной терапии, типичны для альфа-блокаторов и ингибиторов 5-АР. При комбинированной терапии статистически значимо выше частота развития нежелательных явлений.

Практические вопросы. По сравнению с монотерапией альфа-блокаторами или ингибиторами 5-АР комбинированная терапия более эффективно улучшает СНМ, повышает показатель Q_{\max} 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_{\max} 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 альфа-блокаторов спустя шесть месяцев.

Рекомендации	УД	СР
Комбинированное лечение альфа-блокаторами в сочетании с ингибиторами 5-АР следует назначать мужчинам с СНМ умеренной и тяжелой степени и риском прогрессирования заболевания (объем ПЖ > 40 см ³)	1b	A

5.2.7.2. Альфа-блокаторы + антагонисты мускариновых рецепторов

Механизм действия. Комбинированная терапия альфа-блокатором в сочетании с антагонистом мускариновых рецепторов направлена на блокирование альфа-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 альфа-блокаторов и антагонистов как для стартовой терапии у мужчин с ГАМП и предполагаемой ДПО, так и для последовательной терапии у мужчин с сохранением накопительных симптомов, несмотря на терапию альфа-блокаторами [179, 180, 224, 227–233] (дополнительная онлайн-таблица S.22). В одном исследовании использовали альфа-блокатор нафтопидил (не зарегистрированный в большинстве стран Европы) в комбинации с холиноблокаторами и в виде монотерапии [234]. Высокой пропорции мужчин с миктурическими и накопительными СНМ необходимо добавить антимукариновые препараты к монотерапии альфа-1-блокаторами, в частности больным с более длительной симптоматикой и мужчинам с накопительными симптомами и небольшим объемом ПЖ [235].

Комбинированная терапия более эффективна в отношении уменьшения выраженности urgenности, частоты мочеиспускания, ноктурии, показателя IPSS и качества жизни по сравнению с монотерапией альфа-блокаторами или плацебо [179, 236]. На фоне комбинированной терапии улучшение симптомов не зависит от уровня ПСА, тогда как при монотерапии толтероидом положительная динамика наблюдается в основном у мужчин с уровнем ПСА < 1,3 нг/мл [182].

Выраженность СНМ при их сохранении на фоне приема альфа-блокаторов можно уменьшить путем добавления антагонистов мускариновых рецепторов, особенно при наличии ГД [180, 224, 227, 233, 237, 238]. Результаты двух систематических обзоров эффективности и безопасности холиноблокаторов свидетельствуют об эффективности комбинированной терапии [239, 240]. Эффективность терапии прежде всего проявляется у мужчин с накопительными СНМ умеренной/тяжелой степени [241]. Описано длительное, до года, использование комбинированной терапии с сохранением симптоматического ответа и низкой частотой ОЗМ [242]. 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 альфа-1-блокаторами [243].

Переносимость и безопасность. При комбинированной терапии альфа-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 показаны увеличение ООМ (клинически незначимое) и низкий риск развития ОЗМ [239, 240].

В недавно проведенном РКИ оценивали безопасность комбинированной терапии солифенацином (6 и 9 мг) и тамсулозином в отношении максимального давления детрузора и Q_{\max} у мужчин с СНМ и доброкачественным увеличением ПЖ по сравнению с плацебо [245]. Комбинированная терапия не уступала плацебо по основным уродинамическим показателям; Q_{\max} была выше по сравнению с группой плацебо [245].

Практические вопросы. Сочетание препаратов, по-видимому, обуславливает увеличенную эффективность и качество жизни пациентов, получающих альфа-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.

Рекомендации	УД	СР
Комбинированное лечение альфа-блокаторами и антагонистами мускариновых рецепторов показано пациентам с беспокоящими СНМ умеренной и тяжелой степени, при недостаточном улучшении накопительных симптомов на фоне монотерапии данными препаратами	1b	B
Пациентам с ООМ > 150 мл комбинированное лечение необходимо назначать с осторожностью	2b	B

5.3. Хирургическое лечение

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 см³ и отсутствии средней доли ПЖ.

Эффективность. По данным недавно проведенного анализа 20 современных РКИ с максимальной длительностью наблюдения пять 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%) [246]. ТУР ПЖ дает длительный эффект, согласно результатам исследований с длительностью наблюдения 8–22 года. Аналогичные данные, касающиеся длительности эффекта других методов лечения ДПО, отсутствуют [247]. 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 ДПО [92].

В дополнительной онлайн-таблице S.24 представлены РКИ, в которых сравнивали эффективность ТУИП и ТУР ПЖ [248–255]. В метаанализе ближайших и отдаленных данных 10 РКИ показано сопоставимое улучшение СНМ и более низкое, но статистически незначимое улучшение Q_{макс} в группе ТУИП [250]. В этом метаанализе верхняя граница объема ПЖ в качестве критерия включения в восьми исследованиях составила < 30 см³, а в трех – < 60 см³.

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 [256]. 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 пяти лет – 12,3%, восьми лет – 14,7%, а частота выполнения повторной ТУР ПЖ за те же периоды составила 2,9, 5,8 и 7,4% соответственно [257]. По данным метаанализа шести РКИ, повторное лечение чаще выполняется после ТУИП (18,4%), чем после ТУР ПЖ (7,2%) [250].

Переносимость и безопасность. Хотя за последнее время частота осложнений и летальность после ТУР существенно снизились, они остаются значительными (11,1 и 0,1% соответственно) [258]. Отдаленный риск смерти после ТУР ПЖ по сравнению с открытой операцией [245] точно не установлен [260–262]. Результаты 20 671 ТУР ПЖ и 2452 открытых простатэктомий 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 пять лет – 12,7 и 11,8% и через восемь лет – 20 и 20,9%) и частоты инфаркта миокарда (4,8 и 4,9%) [257].

Риск развития ТУР-синдрома снизился до < 1,1% [256, 263]. Случаев развития ТУР-синдрома после ТУИП не описано. По результатам выполнения ТУР ПЖ 10 564 пациентам, кровотечения, требующее переливания крови, развивается в 2,9% случаев [258]. Риск развития кровотечения при ТУИП незначителен [268]. 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%), гематомпады – 4,9% (0–39%) и ИМВП – 4,1% (0–22%) [246]. 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) [256].

Практические вопросы. ТУР ПЖ и ТУИП эффективны в лечении СНМ умеренной/тяжелой степени, вызванных ДПО. Выбор метода лечения (ТУР ПЖ или ТУИП) в первую очередь связан с объемом ПЖ (< 30 см³ и 30–80 см³ – предпочтительна ТУИП и ТУР ПЖ соответственно). К настоящему времени не проводилось исследований по оптимальному порогу размера, но частота осложнений растет с увеличением размера ПЖ [258]. Верхний порог объема ПЖ, как правило, составляет 80 см³ (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 при 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/слищивание коллагена. Различные биполярные системы отличаются способом распространения биполярных токов, с помощью которых достигается плазмакинетический эффект [264, 265].

Эффективность. Биполярная ТУР ПЖ наиболее широко и тщательно изучалась в качестве альтернативы монополярной ТУР ПЖ. В литературе представлены результаты более 40 РКИ [266], из которых около половины объединены в метаанализ [246, 267–270]. Ранние объединенные результаты свидетельствуют об отсутствии клинически значимых различий по ближайшей эффективности (показатели шкалы IPSS, качества жизни и Q_{\max}) [268]. В последующих метаанализах подтверждены эти результаты [246, 267, 269, 270], 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) [271–277].

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 [268]. Эти результаты подтверждены в последующих метаанализах [246, 267, 269, 270]. При этом исследования имели достаточно низкое качество и ограниченную длительность наблюдения, что могло привести к недооценке осложнений, включая стриктуры уретры/склероз шейки мочевого пузыря [268]. 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) [270]. Однако в недавно проведенном РКИ впервые выявлена статистически значимо более высокая частота стриктур (уретры и шейки мочевого пузыря) после биполярной ТУР ПЖ [278]. В этом исследовании 136 пациентов рандомизировали в соотношении 1:1 в группу 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 см³ 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 см³ 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 [279]. В 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 [279]. 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 [276].

В РКИ, в которых использовали домен эректильной функции МИЭФ (МИЭФ), показаны сопоставимые изменения эректильной функции после моно- и биполярной ТУР ПЖ [280]. 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) [281].

В метаанализе (<http://www.nice.org.uk/guidance/mtg23/resources/the-turis-system-for-transurethral-resection-of-the-prostate-64371933166021>) показано, что TURis снижает риск развития ТУР-синдрома и необходимость переливания крови по сравнению с монополярной ТУР ПЖ. Хотя после TURis, вероятно, меньше длительность госпитализации и частота повторных обращений, в литературе представлены ограниченные данные.

Практические вопросы. Биполярная ТУР ПЖ служит привлекательной альтернативой монополярной ТУР ПЖ при лечении пациентов с СНМ, вторичными к ДПО, при этом метод обладает такой же эффективностью, как и монополярная ТУР ПЖ, но с более низким риском развития осложнений [268]. В различных РКИ по биполярной ТУР ПЖ с наблюдением > 12 месяцев показано стойкое улучшение СНМ. Среднесрочные результаты (до пяти 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 предпочтение пациента.

Рекомендации	УД	СР
ТУИП показана для хирургического лечения пациентов с СНМ умеренной/тяжелой степени, объемом ПЖ < 30 см ³ и отсутствием средней доли	1a	A
Моно- и биполярная ТУР ПЖ показана для хирургического лечения пациентов с размером ПЖ 30–80 см ³ и СНМ умеренной и тяжелой степени	1a	A

5.3.2. Открытая простатэктомия

Механизм действия. Открытая простатэктомия является самым старым методом хирургического лечения СНМ умеренной/тяжелой степени, вызванных ДПО. Энуклеацию аденомы ПЖ, вызывающей обструкцию уретры, проводят при помощи указательного пальца через мочевого пузыря (операция Фрейера) или со стороны передних отделов капсулы ПЖ (операция Миллина). Операция показана при лечении пациентов с выраженным увеличением ПЖ (> 80–100 см³).

Эффективность. В ряде РКИ установлено, что при лечении пациентов с выраженным увеличением ПЖ (> 70, 80 и 100 см³) энуклеация ПЖ гольмиевым лазером (HoLEP), фотоселективная вапоризация ПЖ и более новый метод – энуклеация ПЖ биполярной петлей обладают сопоставимой эффективностью с открытой простатэктомией и имеют значительно более низкую частоту осложнений [282–269]. Открытая простатэктомия 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% [282–284, 290, 291]. Эффективность операции сохраняется при длительности наблюдения до шести лет [292].

В недавно проведенном метаанализе двух РКИ оценивали общую эффективность эндоскопической энуклеации ПЖ и открытой простатэктомии в лечении пациентов с ПЖ большого размера [293, 294]. Более крупное исследование включало РКИ, в которые вошло 758 пациентов. В пяти РКИ сравнивали открытую аденомэктомию и HoLEP [282, 283], а в четырех РКИ – открытую аденомэктомию и эндоскопическую биполярную энуклеацию [272–274, 278]. Во всех РКИ открытую аденомэктомию выполняли чреспузырным доступом. Через три, шесть и 12 месяцев наблюдения между двумя группами отсутствовали различия в показателе шкалы IPSS, Q_{макс}, показателе качества жизни и ООМ, а также в показателе шкалы МИЭФ. 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 простатэктомии существенно снизилась и на данный момент составляет < 0,25% [291]. Гемотрансфузия проводится примерно в 7–14% случаев [282, 290, 291, 293]. К отдаленным осложнениям относят транзиторное недержание мочи (до 10%), склероз шейки мочевого пузыря и стриктуры уретры (около 6%) [282–284, 293, 295].

В недавно проведенном метаанализе на основе РКИ оценивали общую безопасность эндоскопической энуклеации ПЖ и открытой простатэктомии в лечении пациентов с ПЖ большого размера [293, 294]. Время операции было больше в группе эндоскопической энуклеации вследствие статистически значимо большего времени в группе HoLEP (между открытой аденомэктимией и биполярной энуклеацией ПЖ различия отсутствовали). Время катетеризации и госпитализации было статистически значимо меньше после эндоскопической энуклеации. Показатель шкалы МИЭФ-5 через

12 месяцев был выше в группе эндоскопической энуклеации [283, 286, 294]. Кроме того, 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 простатэктомия считается наиболее инвазивным, однако и наиболее 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 простатэктомия остается методом выбора при лечении пациентов с объемом ПЖ > 80 см³.

Рекомендация	УД	СР
Эндоскопическая энуклеация ПЖ или открытая простатэктомия считаются методами выбора при хирургическом лечении пациентов с объемом ПЖ > 80 см ³ и СНМ умеренной/тяжелой степени	1a	A

5.3.3. Трансуретральная микроволновая терапия

Механизм действия. Эффект микроволновой теплотерапии достигается излучением микроволн интрауретральной антенной, в результате чего тепловая энергия доставляется к ПЖ. Деструкция тканей обусловлена воздействием температур, превышающих цитотоксический уровень (> 45 °С), – коагуляционный некроз. Кроме того, тепловое излучение вызывает апоптоз клеток и денервацию альфа-рецепторов, в результате чего снижается тонус гладких мышц простатической части уретры.

Эффективность. В систематическом обзоре и метаанализе оценивали терапевтическую эффективность различных аппаратов/программного обеспечения, включая Prostatron (Prostatsoft 2,0 и 2,5) и ProstaLund Feedback (дополнительная онлайн-таблица S.27) [281]. Снижение симптомов в течение 12 месяцев после трансуретральной микроволновой терапии (ТУМТ) составляет 65%, а после ТУР ПЖ – 77%. ТУР ПЖ дает более существенное увеличение показателя Q_{макс} (119%), чем ТУМТ (70%) [296].

В обобщенном анализе результатов трех исследований (два РКИ и одно открытое исследование) с длительностью наблюдения 12 месяцев ответ на лечение в группе ProstaLund Feedback (PLFT) наблюдался у 85,3% пациентов, а в группе ТУР ПЖ – у 85,9% [297]. Кроме того, в группе PLFT пациенты субъективно отмечали не менее выраженное улучшение, чем после ТУР ПЖ [282]. Хотя и после PLFT, и после ТУР ПЖ статистически значимо увеличивается Q_{макс}, PLFT уступает по эффективности.

Ранее ОЗМ рассматривалось как противопоказание для проведения ТУМТ. На сегодняшний день исследования с УД 2b показывают, что ТУМТ эффективна в 77–93% случаев (восстановление самостоятельного мочеиспускания) [298–301]. В одном исследовании с более длительным наблюдением обобщенный риск повторного лечения через пять лет составил 42% у больных без ОЗМ в анамнезе по сравнению с 59% у пациентов с исходной ОЗМ [302].

В систематическом обзоре на основе РКИ [296] (хотя в исследованиях был различный период наблюдения) показано, что пациентам в группе ТУМТ чаще (7,54/100 пациентов/лет) требовалось повторное лечение по поводу симптомов, чем после ТУР ПЖ (1,05/100 пациентов/лет).

В многоцентровом РКИ с длительностью наблюдения пять лет не выявлено статистически значимых различий в показателях Q_{макс} и IPSS между ТУМТ (PLFT; аппарат Core-Therm) и ТУР ПЖ. После ТУМТ дополнительное лечение потребовалось 10% больных, а после ТУР ПЖ – 4,3%. Эти результаты следует интерпретировать с осторожностью из-за значительной потери больных из-под наблюдения. Через четыре-пять лет после операции в анализ включено < 50% пациентов. Кроме того, необходимо учитывать, что оставшаяся часть больных, по-видимому, относилась к группе с максимальным ответом на лечение.

Переносимость и безопасность. ТУМТ хорошо переносится, даже несмотря на то что большинство пациентов ощущают дискомфорт в промежностной области, urgency и нуждаются в купировании болевого синдрома. В литературе опубликована обобщенная информация по исследованиям, в которых сравнивали ТУМТ и ТУР ПЖ [296, 297, 303]. В обзоре базы данных Кокрана показано, что длительность катетеризации, частота развития дизурии/urgency и ОЗМ были статистически значимо ниже после ТУР ПЖ. С другой стороны, после ТУМТ были меньше время госпитализации, частота гематурии, гемотампонады, ТУР-синдрома, сексуальной дисфункции и повторной госпитализации по поводу стриктур уретры или склероза шейки мочевого пузыря по сравнению с ТУР ПЖ [296].

Практические вопросы. Эндоскопическое исследование перед ТУМТ имеет крайне важное значение, поскольку оно позволяет выявить наличие средней доли или недостаточность длины простатического отдела уретры. Благодаря низкому риску развития осложнений и отсутствию необходимости в анестезии ТУМТ является амбулаторной процедурой и идеально подходит для лечения пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями и высоким анестезиологическим риском [304].

Рекомендации	УД	СР
ТУМТ позволяет добиться улучшения симптомов аналогичного таковому при ТУР ПЖ, однако она связана с более низким риском развития осложнений и менее выраженным улучшением уродинамических показателей	1a	A
ТУР ПЖ характеризуется более стойким эффектом и более низкой частотой повторного лечения по сравнению с ТУМТ	1a	A

5.3.4. Трансуретральная игольная абляция предстательной железы

Механизм действия. Аппарат для трансуретральной игольной абляции (ТУИА) генерирует радиочастотные волны низкой мощности, которые распространяются на ткани ПЖ с помощью игл, введенных трансуретрально в паренхимы под контролем зрения, с помощью специальной насадки на цистоскопе. Энергетическое воздействие вызывает коагуляционный некроз в переходной зоне ПЖ, что приводит к снижению объема и уменьшению степени ДПО.

Эффективность. В метаанализе двух РКИ и двух нерандомизированных исследований, а также 10 исследований с одной группой, в которых оценивали эффективность ТУИА, показано снижение среднего показателя IPSS на 50% и увеличение Q_{\max} на 70% через год после лечения по сравнению с исходным уровнем [305]. Эти результаты подтверждены в недавно проведенном метаанализе 35 исследований (девять сравнительных и 26 несравнительных) [306]. ТУИА статистически значимо улучшает показатель IPSS и Q_{\max} по сравнению с исходными показателями, но через год после лечения это улучшение менее выражено по сравнению с ТУР ПЖ. Различия между ТУР ПЖ и ТУИА в среднем составили -4,72 и 5,9 мл/с для показателя IPSS и Q_{\max} соответственно [306].

В исследованиях, в которых оценивалось влияние ТУИА на ДПО [307, 308], показано статистически значимое снижение максимального давления детрузора или детрузорного давления при Q_{\max} , хотя у одного пациента из шести сохраняется обструкция через 12 месяцев [307].

Общая частота повторного лечения после ТУИА, по данным анализа 17 несравнительных исследований, составляет 19,1% (медиана наблюдения не описана: только в трех исследованиях длительность наблюдения была выше двух лет [306]). Эти показатели значительно выше, чем у ТУР ПЖ.

Переносимость и безопасность. На протяжении нескольких недель у большинства больных развиваются транзиторная задержка мочи и накопительные симптомы [309, 310]. В целом после ТУИА наблюдается меньшее число нежелательных явлений по сравнению с ТУР ПЖ, включая гематурию легкой степени, ИМВП, стриктуры, недержание мочи, ЭД и нарушение эякуляции [305].

Практические вопросы. ТУИА может быть однодневным вмешательством, выполняемым под местной анестезией или седацией [309]. Метод неэффективен при объеме ПЖ > 75 см³ или изолированном склерозе шейки мочевого пузыря. Кроме того, ТУИА не показана пациентам с выраженной средней долей ПЖ. Также остается определенное беспокойство по поводу длительности эффекта ТУИА.

Рекомендации	УД	СР
ТУИА является малоинвазивной альтернативой ТУР ПЖ, обладает более низкой травматичностью, но уступает ТУР ПЖ по эффективности	1a	A
После ТУР ПЖ отмечаются более длительное улучшение симптомов и более низкая частота повторного лечения, чем после ТУИА	1a	A

5.3.5. Лазерные методы лечения заболеваний предстательной железы

5.3.5.1. Энуклеация и резекция предстательной железы гольмиевым лазером

Механизм действия. Гольмиевый лазер на ИАГ (иттрий-алюминий-гранат, Но: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 [296]. Резекция ПЖ гольмиевым

лазером (HoLEP) и энуклеация ПЖ гольмиевым лазером (HoLEP) приводят к разрешению ДПО и уменьшению выраженности СНМ.

Эффективность. В метаанализе исследований, в которых проводилось сравнение HoLEP и ТУР ПЖ, не выявлено различий в улучшении симптомов через шесть и 12 месяцев после операции (см. дополнительную онлайн-таблицу S.29) [312]. В одном РКИ, в котором сравнивали ТУР ПЖ и HoLEP с минимальным периодом наблюдения четыре года, не показано различий в уродинамических параметрах между двумя методами через 48 месяцев [313]. По данным трех метаанализов, в которых оценивали сравнительные РКИ по HoLEP и ТУР ПЖ, улучшение симптомов было сопоставимым или в пользу HoLEP (дополнительная онлайн-таблица S.29) [314–316]. В другом РКИ, в котором сравнивали фотоселективную вапоризацию ПЖ и HoLEP у пациентов с объемом ПЖ > 60 см³, показано сравнимое улучшение симптомов, но статистически значимо более высокая скорость мочеиспускания и меньший объем ООМ после HoLEP [317]. В другом РКИ, в котором сравнивали HoLEP и фотоселективную вапоризацию ПЖ лазером мощностью 80 Вт, отмечалось сопоставимое функциональное улучшение после медианы наблюдения 71 месяц [318].

Доступные РКИ свидетельствуют о том, что при большом объеме ПЖ эффективность HoLEP сравнима с открытой простатэктомией в улучшении мочеиспускания [282, 283], с одинаково низкой частотой повторной операции через пять лет (5 и 6,7% соответственно) [282]. В РКИ с небольшим числом пациентов и периодом наблюдения семь лет, в котором сравнивали HoLEP и ТУР ПЖ, выявлено, что отдаленные функциональные результаты HoLEP сравнимы с ТУР ПЖ [319]. В ретроспективном исследовании HoLEP с наибольшим наблюдением (до 10 лет; среднее наблюдение 62 месяца) отмечались длительное сохранение функциональных результатов и низкая частота повторных операций [320].

Переносимость и безопасность. Дизурия является наиболее распространенным осложнением в послеоперационном периоде [311, 314]. По сравнению с ТУР ПЖ HoLEP характеризуется менее длительным периодом катетеризации и госпитализации [312, 321]. Через 48 месяцев с момента проведения HoLEP и ТУР ПЖ наблюдаются сопоставимые показатели сохранения эректильной функции, удержания мочи и частота развития серьезных осложнений [313]. 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 [314–316]. 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%) [300]. HoLEP превосходит открытую простатэктомию в отношении объема кровопотери, длительности катетеризации и госпитализации [282, 283].

HoLEP безопасен у пациентов, получающих антикоагулянты [322, 323]. В исследовании 83 пациентов, которым проводился HoLEP, переливание крови потребовалось семи больным (8%) [324]. В ретроспективном исследовании сравнивали безопасность у 39 пациентов, получавших антикоагулянты на момент операции, и 37 больных в контрольной группе [323]. Ни одному из пациентов не проводилось переливание крови, и частота кровотечений статистически значимо не отличалась между двумя группами [323]. В краткосрочных исследованиях показана эффективность HoLEP у пациентов с задержкой мочи [325, 326].

HoLEP и ТУР ПЖ/открытая простатэктомия оказывают сопоставимое влияние на эректильную дисфункцию и ретроградную эякуляцию [283, 327]. 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.

Практические вопросы. Операции с применением гольмиевого лазера требуют опыта и продвинутых эндоскопических навыков. Опыт хирурга – это наиболее важный фактор, влияющий на частоту осложнений [322, 328].

5.3.5.2. Вапоризация предстательной железы с помощью «зеленого» лазера с длиной волны 532 нм

Механизм действия. Лазеры с использованием калий-титанил-фосфата (КТФ) и лития трибората (ЛБО) 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 ДПО и уменьшению выраженности СНМ. В 2016 г. стандартной процедурой является вапоризация лазером 180-W XPS (ЛБО), но большинство опубликованных исследований – по предыдущим системам, 80-W (КТФ) и 120-W HPS (ЛБО). Три лазерные системы отличаются не только по максимальной мощности, но, что более важно, по дизайну волокна и механизму взаимодействия энергии с тканями.

Эффективность. В 2012 г. проведен метаанализ девяти опубликованных РКИ, в которых сравнивали фотоселективную вапоризацию с использованием лазеров мощностью 80 и 120 Вт и ТУР ПЖ (дополнительная онлайн-таблица S.29) [329]. Хотя не выявлено различий в Q_{\max} и показателе IPSS между вапоризацией и ТУР ПЖ, в метаанализ были включены только три РКИ с длительностью наблюдения 12 месяцев [330–332]. Эффективность лазерной системы 180-W XPS (ЛБО) сравнивали с ТУР ПЖ в отношении показателя шкалы IPSS, Q_{\max} , ООМ, уменьшения объема ПЖ, снижения уровня ПСА и показателей опросников качества жизни. Лазерная операция превосходит ТУР ПЖ по времени катетеризации, длительности госпитализации и срокам восстановления нормального состояния здоровья.

В наиболее крупном РКИ, в котором оценивали КТФ-лазер мощностью 80 Вт, длительность наблюдения составила всего 12 месяцев [330]. В серии наблюдений показано длительное сохранение функциональных результатов КТФ-лазера с общей частотой повторного лечения 8,9% в течение пяти лет [333]. В другой серии из 500 пациентов, которым проводилась вапоризация лазером мощностью 80 Вт со средним периодом наблюдения 30,6 месяца, частота повторного лечения составила 14,8% [334]. Через 12 месяцев после операции субъективная частота недержания мочи составила 2,9% в группе лазера и 3,0% в группе ТУР ПЖ. Показатели повторного вмешательства через 12 месяцев в обеих группах были одинаково низкими.

Кроме того, через 12 месяцев отмечалось существенное улучшение показателей уродинамики [335]. В наиболее крупном РКИ, в котором сравнивали лазерную систему 120 Вт HPS и ТУР ПЖ с периодом наблюдения 36 месяцев, показано сравнимое улучшение показателя IPSS, Q_{\max} и ООМ [336]. Частота повторного вмешательства была выше в группе вапоризации (11 и 1,8%; $p = 0,04$) [336]. В двух РКИ с максимальным периодом наблюдения 24 месяца отмечалось сопоставимое улучшение показателя IPSS, качества жизни, Q_{\max} и уродинамических параметров [331, 337].

В многоцентровой серии наблюдений безопасность и улучшение симптомов при использовании 180-W XPS (ЛБО) были сравнимы с показателями для более ранних лазерных систем [338].

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 [329]. Частота переливания крови и гемотампонады была статистически ниже после вапоризации. При этом не выявлено различий в частоте ОЗМ, инфекции, меатостеноза, стриктуры уретры или склероза шейки мочевого пузыря [329]. 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 XPS (3,8 и 9,8%; $p = 0,04$), хотя после 12 месяцев наблюдения показатели были сравнимыми. 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 по «зеленому» лазеру показано, что операция безопасна и эффективна у больных, получающих антикоагулянты [339–343]. В этой группе не отмечалось тромбоэмболических или геморрагических осложнений и не требовалось переливания крови. В одном исследовании у пациентов, получавших антикоагулянты, были статистически значимо выше показатели необходимости промывной системы (17,2%) по сравнению с больными, не получавшими антикоагулянты (5,4%) [342]. В различных нерандомизированных исследованиях показана безопасность у пациентов с задержкой мочи или объемом ПЖ > 80 см³ [343–345].

Влияние «зеленого» лазера на сексуальную и эякуляторную функции через 12 месяцев наблюдения не отличается от ТУР ПЖ [346]. Кроме того, не выявлено различий между пациентами, которым проводилась открытая простатэктомия/ТУР ПЖ и фотоселективная вапоризация, в отношении эректильной функции [347, 348]. Показатели МИЭФ-5 до и после операции были сопоставимы, но у пациентов с показателем МИЭФ-5 > 19 баллов до операции показатели МИЭФ через шесть, 12 и 24 месяцев были статистически значимо ниже [349].

Практические вопросы. Лазерную систему 180-W XPS (ЛБО) следует рассматривать как стандарт для сравнения вапоризации «зеленым» лазером в 2016 г. Многие опубликованные исследования посвящены системам предыдущего поколения 80 и 120 Вт, и их результаты необходимо соответственно интерпретировать. По-прежнему ожидаются отдаленные результаты исследования Goliath-Study (180-W XPS (ЛБО) и ТУР ПЖ). Результаты промежуточного наблюдения (два года) показывают сопоставимую с ТУР ПЖ безопасность и эффективность [350].

5.3.5.3. 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 [351].

Эффективность. Опубликованы серии наблюдений, а также два сравнительных исследования, в которых оценивали диодный лазер с длиной волны 980 нм и «зеленый» лазер мощностью 120 Вт [352–358]. Улучшение показателя IPSS, качества жизни, Q_{\max} и ООМ через шесть и 12 месяцев было сопоставимым для диодного и «зеленого» лазера [352, 353].

В РКИ с длительностью наблюдения 12 месяцев, в котором сравнивали диодный лазер с длиной волны 980 нм с плазмакинетической энуклеацией, получены сопоставимые показатели [349]. В небольшом РКИ с длительностью наблюдения шесть месяцев сравнивали энуклеацию диодным лазером с длиной волны 1318 нм и биполярную ТУР ПЖ, показана схожая эффективность и безопасность (дополнительная онлайн-таблица S.29) [360]. Эти данные подтверждены в другом РКИ, в котором оценивали диодный лазер с длиной волны 980 нм и ТУР ПЖ с наблюдением два года [361]. При этом в группе диодного лазера чаще проводилась повторная ТУР ПЖ (дополнительная онлайн-таблица S.29) [359].

Переносимость и безопасность. В исследованиях по диодному лазеру 980 нм отмечается высокий уровень интраоперационной безопасности, поскольку он не вызывает интраоперационного кровотечения, хотя 24 и 52% больных получали антикоагулянты или ингибиторы агрегации тромбоцитов [352–354]. В послеоперационном периоде описана высокая частота дизурии [352–354, 361]. Модификация лазерного волокна позволяет статистически значимо уменьшить время операции [355]. В целом в исследованиях показана высокая частота повторной операции (8–33%) и стойкого стрессового недержания мочи (9,1%) [352–354, 361]. Напротив, в двух РКИ по энуклеации диодным лазером показано его преимущество перед биполярной энуклеацией и ТУР ПЖ в отношении кровопотери, времени госпитализации и катетеризации, с аналогичными клиническими результатами [359, 360].

Практические вопросы. Диодный лазер вызывает мгновенное улучшение СНМ, вызванных ДПО, 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.

5.3.5.4. 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 [351, 362]. Описаны различные методы, такие как вапоризация (ThuVaP), вапоррезекция (ThuVaRP) и энуклеация (техника энуклеации ThuVEP сопоставима с ThuLEP).

Эффективность. Основной недостаток всех исследований по тулиевому лазеру – ограниченное число РКИ. В РКИ, в котором сравнивали вапоррезекцию ПЖ и монополярную ТУР ПЖ, показаны сопоставимые эффективность и частота повторной операции (дополнительная онлайн-таблица S.29) [363]. Недавно опубликовано одно рандомизированное и одно нерандомизированное исследование, в котором сравнивали вапоррезекцию ПЖ и монополярную ТУР ПЖ [364, 365], и два РКИ, в которых вапоррезекцию сравнивали с биполярной ТУР ПЖ [366, 367]. В целом в этих исследованиях показано схожее улучшение симптомов и параметров мочеиспускания. Доступно ограниченное число серий наблюдений по вапоэнуклеации ПЖ, в которых выявлено статистически значимое улучшение показателей IPSS, Q_{\max} и ООМ [368–371]. В одном РКИ, в котором сравнивали энуклеацию ПЖ тулиевым и гольмиевым лазером с 18-месячным наблюдением, получены сопоставимые показатели в обеих группах (дополнительная онлайн-таблица S.29) [356]. 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 было менее выраженным снижение уровня гемоглобина и меньше срок катетеризации [372].

Переносимость и безопасность. В РКИ показана высокая интраоперационная безопасность простатэктомии с помощью тулиевого лазера [363, 364], так же как и в сериях наблюдений больных с большим объемом ПЖ [368] и пациентов, получавших антикоагулянты, или больных с нарушением свертываемости крови [369, 373]. Длительность катетеризации, госпитализации и объем кровопотери были статистически значимо меньше по сравнению с ТУР ПЖ [364–366]. Частота стриктур уретры после вапоррезекции ПЖ составила 1,9%, склероза шейки мочевого пузыря – 1,8%,

повторных операций – 0–7,1% [364, 365, 374]. 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 [375]. В течение 18 месяцев наблюдения после ThuLEP не описано стриктур уретры и склероза шейки мочевого пузыря [376]. Недавно опубликована крупная серия осложнений после вапоризации, в которой частота нежелательных явлений составила 31%, включая 6,6% осложнений < II степени по системе Clavien [377]. В одном исследовании типа «случай – контроль» по ThuVER с длительностью наблюдения 48 месяцев показано стойкое сохранение улучшения мочеиспускания, с общей частотой повторной операции 2,4% [373]. В двух исследованиях (одно типа «случай – контроль», другое – сравнительное РКИ с ТУР ПЖ) оценивали влияние ThuLEP на сексуальную функцию. Результаты свидетельствуют об отсутствии ухудшения эректильной функции с более высокой частотой ретроградной эякуляции после операции [378, 379].

В проспективном многоцентровом исследовании ThuVARP, включавшем 2216 пациентов, показано стойкое улучшение показателя шкалы IPSS, качества жизни и уменьшение объема остаточной мочи в течение всех восьми 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 [380].

В двух РКИ, в которых сравнивали ThuLEP и ТУР ПЖ, одном РКИ, в котором оценивали ThuLEP и биполярную энуклеацию, и еще одном РКИ, посвященном сравнению ThuLEP и HoLEP, показана сопоставимая эффективность ThuLEP и его преимущество в интраоперационном гемостазе. Аналогичные данные получены в РКИ, в котором сравнивали ThuVER и TURP [381].

Практические вопросы. Эффективность лазерной простатэктомии показана лишь в небольшом числе РКИ с коротким периодом наблюдения (до 48 месяцев), в которых оценивали применение тулиевого лазера в хирургическом лечении ДПО. Необходимо подтверждение опубликованных результатов.

Рекомендации	УД	СР
Энуклеация ПЖ гольмиевым лазером и вапоризация ее тканей лазером с длиной волны 532 нм представляют собой альтернативу ТУР ПЖ у мужчин с СНМ умеренной/тяжелой степени, вызванных ДПО, и оказывают мгновенное действие, а их применение характеризуется объективным и субъективным улучшением симптомов, сравнимым с ТУР ПЖ	1a	A
Краткосрочные и промежуточные функциональные результаты вапоризации тканей ПЖ с помощью лазера с длиной волны 532 нм сравнимы с ТУР ПЖ	1b	A
Отдаленные функциональные результаты HoLEP сравнимы с ТУР ПЖ или открытой аденомэктомией	1b	A
Энуклеация ПЖ тулиевым лазером представляет собой альтернативу ТУР ПЖ и HoLEP у мужчин с СНМ умеренной/тяжелой степени и вызывает мгновенное объективное и субъективное улучшение симптомов	1b	A
Операции с применением диодного лазера вызывает краткосрочное объективное и субъективное улучшение	1b	B
Вапоризация ПЖ тулиевым лазером представляет собой альтернативу ТУР ПЖ при небольшом и среднем объеме ПЖ	1b	A
В отношении интраоперационной безопасности и гемостатических свойств диодный и тулиевый лазеры являются безопасными	3	C
В отношении интраоперационной безопасности лазерная вапоризация с помощью лазера с длиной волны 532 нм превосходит ТУР ПЖ	1b	A
Вапоризацию тканей ПЖ с помощью лазера с длиной волны 532 нм необходимо рассматривать у пациентов, получающих антикоагулянты, или больных с высоким сердечно-сосудистым риском	3	B

5.3.6. Простатические стенты

Механизм действия. Эндопротезирование с целью лечения обструкции полых органов считается общепризнанной методикой. Простатические стенты изначально разрабатывались в качестве альтернативы постоянным катетерам, устанавливаемым пациентам, которым невозможно было выполнить операцию из-за наличия сопутствующих осложнений [382, 383].

Установка простатического стента возможна только при сохранной функции детрузора [384]. Постоянные стенты биологически совместимы, в результате чего возможна эпителизация. Временные стенты не подвергаются эпителизации. Они могут быть биологически стабильными и биоразрушаемыми. Временные стенты можно применять с целью временного снижения выра-

женности ДПО у пациентов с временными противопоказаниями к операции и у больных, перенесших минимально инвазивное лечение [384].

Эффективность. В настоящее время проведено лишь несколько небольших ситуационных исследований, в ходе которых изучалась эффективность стентов, имеющих различный дизайн и изготовленных из разнообразных материалов. Эти исследования имеют низкий уровень доказательности данных. В онлайн-таблице S.30 представлена информация о наиболее значимых исследованиях [382, 383, 385–388]. 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 ДПО [389].

Типичным постоянным стентом считается эндоуретральный протез UroLume. В систематическом обзоре проанализированы результаты 20 серий случаев, в которые вошло 990 пациентов, с различным периодом наблюдения [390]. Анализ объединенных данных о пациентах с постоянным трансуретральным катетером показал, что после установки стента UroLume у 84% (148/176) из них отмечалось восстановление мочеиспускания [390, 391].

В другом систематическом обзоре оценивали эффективность простатического стента, не подвергающегося эпителизации, Memokath (самораскрывающийся простатический стент) [392]. По результатам обзора, выраженность симптомов по IPSS снизилась на 11–19 баллов, а увеличение Q_{\max} составило 3–11 мл/с [392].

Переносимость и безопасность. В целом осложнениями стентирования могут быть неправильное расположение, миграция, инкрустация и низкая переносимость из-за обострения СНМ [384]. 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 ДПО, у пациентов с временными противопоказаниями к операции или после малоинвазивного лечения [384].

Рекомендация	УД	СР
Установка простатического стента является альтернативой катетеризации при лечении пациентов с противопоказаниями к оперативному вмешательству	3	С

5.3.7. 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 раскрытию 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 [393–398]. Метод обеспечивает статистически значимое улучшение показателя шкалы IPSS (от -39% до -52%), Q_{\max} (от +32% до +59%) и качества жизни (от -48% до -53%). К настоящему времени проводилось всего одно РКИ, в котором сравнивали систему Urolift с плацебо-терапией [393]. Первичная конечная точка была достигнута через три месяца с 50%-ным 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_{\max} через три месяца статистически значимо увеличилась по сравнению с исходным уровнем с 8,1 до 12,4 мл/с, и это различие сохранялось через 12 месяцев. Различия в клиническом ответе для Q_{\max} между двумя группами было статистически значимым. При этом после имплантации системы не наблюдалось различий ООМ по сравнению с исходным уровнем и плацебо-контролем.

Недавно опубликованы результаты международного РКИ, включавшего 80 пациентов (девять европейских центров), 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 [399]. При этом ТУР ПЖ дает намного более выраженное улучшение Q_{\max} (+13,7 ± 10,4 мл/с) через 12 месяцев по сравнению с Urolift (4,0 ± 4,8 мл/с).

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_{\max} (от 3,8 до 4,0 мл/с) и качества жизни (от -2,2 до -2,4 балла) [398]. Сексуальная функция сохраняется, с небольшим улучшением через 12 месяцев.

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_{\max} (53,1%) и отдельных симптомов через три 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 [400].

Переносимость и безопасность. Наиболее частые осложнения в послеоперационном периоде включают гематурию (16–63%), дизурию (25–58%), тазовую боль (5–17,9%), urgenность (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 функции [393–397].

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.

Рекомендация	УД	СР
Система подъема (подвешивания) простатического отдела уретры (Urolift) рекомендована пациентам с СНМ, объемом ПЖ до 70 см ³ и отсутствием средней доли, которые заинтересованы в сохранении эякуляторной функции. Необходимо информировать больных об отсутствии данных по эффективности в отдаленном периоде	1a	B

5.3.8. Экспериментальные методы лечения

5.3.8.1. 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 синапсом-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 [401]. Подробный механизм действия веществ NX-1207 и PRX302 полностью не изучен, но, по экспериментальным данным, они вызывают атрофию ПЖ, связанную с апоптозом [401].

Эффективность. В клинических исследованиях показано небольшое изменение симптомов, сравнимое с плацебо, для ботулотоксина типа А [402, 403] (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 [404]. В отношении NX-1207 и PRX302 положительные результаты исследований II фазы не подтверждены в исследованиях III фазы [405, 406].

Переносимость и безопасность. В исследованиях, в которых проводилась оценка безопасности, для всех трех инъеклируемых препаратов описаны редкие и самостоятельно купируемые нежелательные явления [401]. Кроме того, в систематическом обзоре и метаанализе показана низкая частота нежелательных явлений, связанных с лечением [404].

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 инъеклируемых препаратов не показано клинической эффективности.

Данные литературы	УД	СР
Мужчинам с СНМ не рекомендуется вводить ботулотоксин типа А	1a	B

5.3.8.2. Малоинвазивная аденомэктомия

Механизм действия. Термин «малоинвазивная аденомэктомия» включает лапароскопическую аденомэктомию и робот-ассистированную аденомэктомию. Техника лапароскопической аденомэктомии впервые описана в 2002 г. [407], а первая робот-ассистированная аденомэктомия выполнена в 2008 г. [408]. 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 – чредробушинный доступ.

Эффективность. В недавно проведенном систематическом обзоре и метаанализе показано, что в 27 обсервационных исследованиях, которые включали 764 пациентов, среднее увеличение $Q_{\text{макс}}$ 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 (13,6%) пациентов. 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 $Q_{\text{макс}}$, 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 [409, 410]. В самое крупное ретроспективное исследование вошло 1330 последовательных пациентов, включая 487 (36,6%) робот-ассистированных и 843 (63,4%) лапароскопические аденомэктомии. Авторы подтвердили, что в экспертных центрах можно безопасно и эффективно использовать оба метода [409]. 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 [411].

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.

Практические вопросы. В отдельных центрах накапливаются данные по малоинвазивной аденомэктомии. Она представляется эффективным и безопасным методом лечения, который дает сопоставимое с открытой аденомэктомией улучшение $Q_{\text{макс}}$ и показателя шкалы IPSS [412]. 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, следует оценить отдаленные показатели, кривую обучения и стоимость малоинвазивной аденомэктомии.

Данные литературы	УД	СР
Малоинвазивная аденомэктомия представляется эффективным методом для мужчин с объемом ПЖ > 80 см ³ , которым требуется хирургическое лечение. Необходимо провести больше РКИ	2a	B

5.4. Отбор пациентов

Выбор лечения зависит от результатов обследования, способности данного метода лечения изменить оцененные результаты, предпочтений пациента по поводу метода лечения и предполагаемых ожиданий с точки зрения скорости начала действия препарата, эффективности, побочных эффектов, качества жизни и прогрессирования заболевания. В 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 рис. 9.3 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 ДПО, 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. 9.4.

Тактика лечения зависит от результатов первичного обследования. Обратите внимание, что предпочтения пациента могут повлиять на тактику лечения.

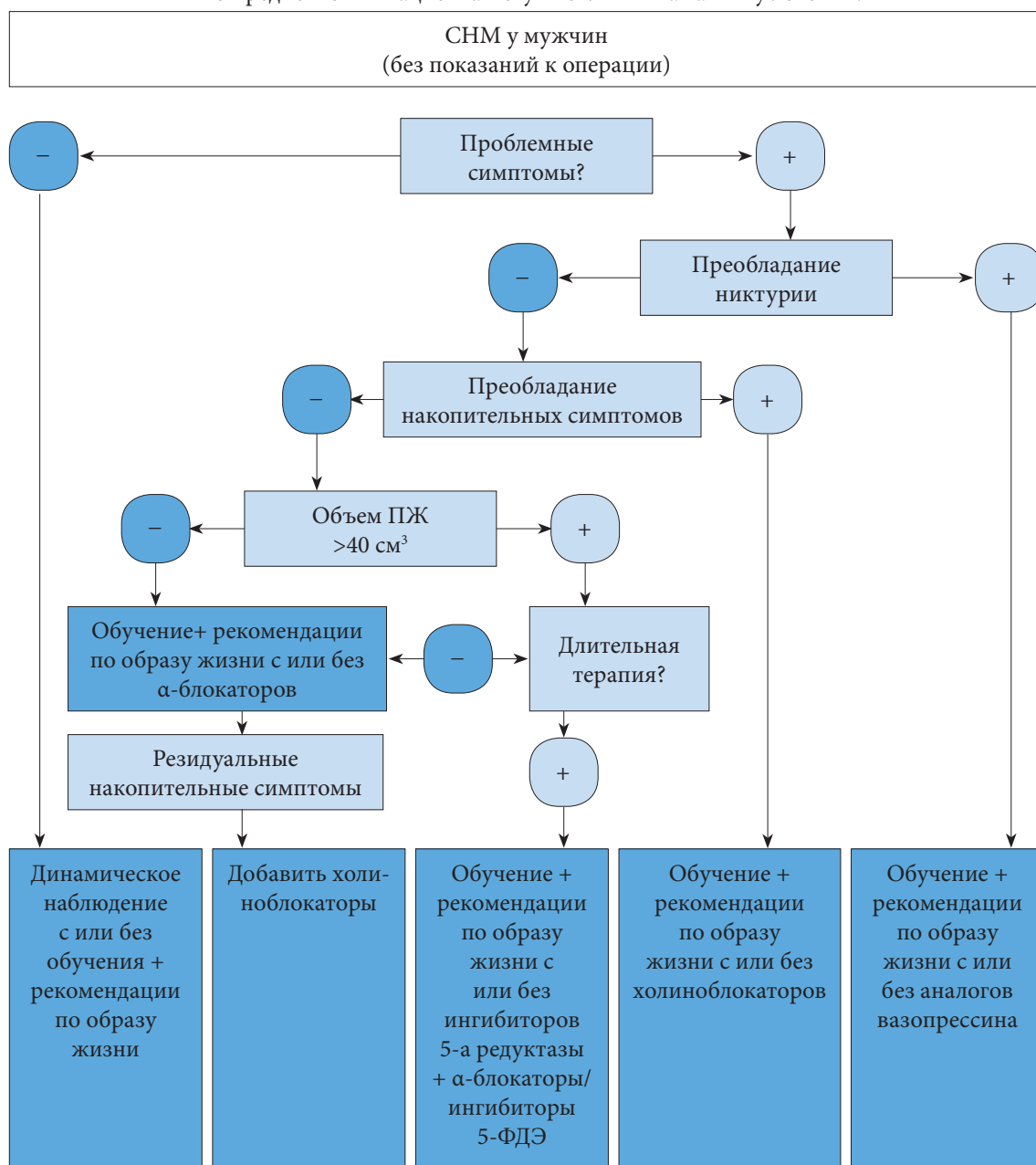


Рисунок 9.3. Алгоритм медикаментозного и/или консервативного лечения СНМ у мужчин

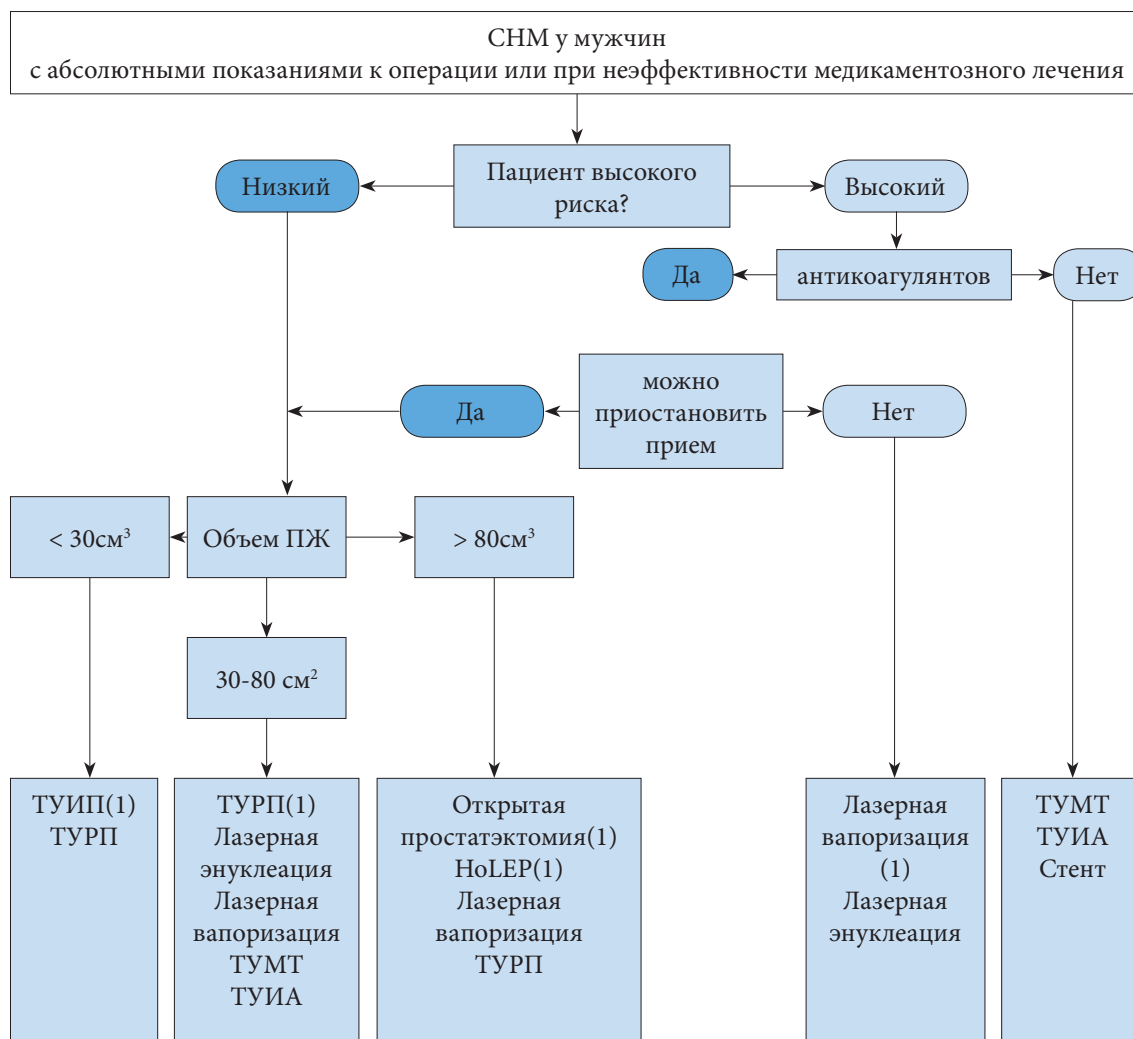


Рис. 9.4. Алгоритм лечения проблемных СНМ, устойчивых к консервативному/медикаментозному лечению или при абсолютных показаниях к операции. Диаграмма стратифицирована по возможности проведения анестезии, сердечно-сосудистому риску и объему ПЖ

5.5. Лечение ноктурии у мужчин с симптомами нарушенного мочеиспускания

В данном разделе представлен систематический обзор терапии и подчеркивается необходимость анализа различных этиологических факторов. 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 [4]. 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. 9.1). 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 9.1. 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	

Таблица 9.1. Категории ноктурии

Категория	Диспропорциональное образование мочи (в любое время или во время сна)	Небольшой объем каждого мочеиспускания (в любое время или ночью)
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 рис. 9.5 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 (рис. 9.6). Это необходимо при неоптимальной коррекции заболевания или в случаях, когда симптомы и признаки свидетельствуют о недиагностированной проблеме.

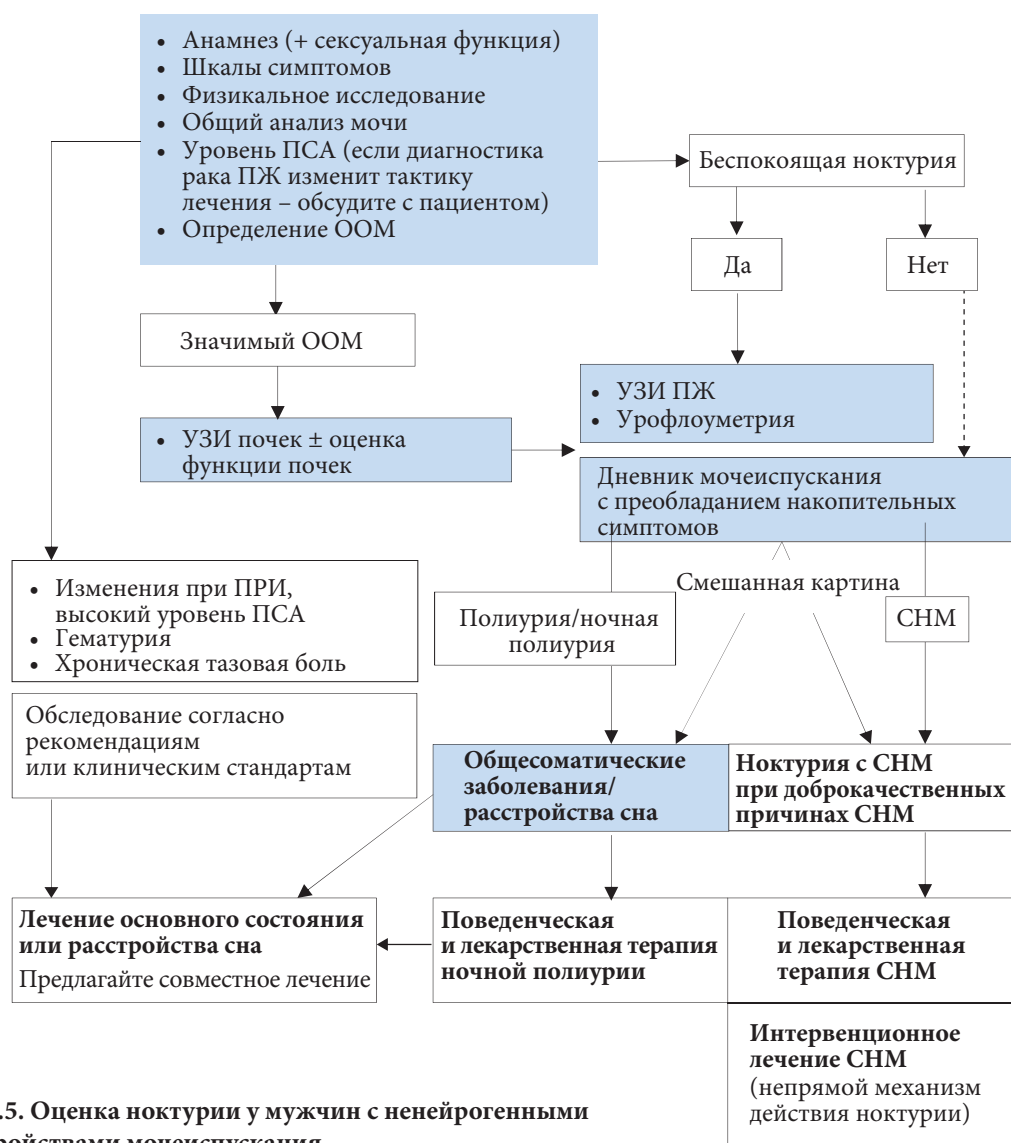


Рис. 9.5. Оценка ноктурии у мужчин с ненейрогенными расстройствами мочеиспускания

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 сопутствующих общесоматических заболеваний.

5.5.2. Общесоматические заболевания и расстройства сна

Этиологические факторы ноктурии включают [413]:

- 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 [2]);
- 4) расстройства сна;
- 5) смешанную этиологию.

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. 9.6). Больным с ноктурией не следует проходить весь путь обследования по поводу дисфункции нижних мочевых путей, кроме случаев, когда имеется подозрение на ее причинную связь с ноктурией и исключении 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 неврологические причины ноктурии, среди прочих, включают: обструктивное апноэ во сне, застойную сердечную недостаточность, плохо контролируемый сахарный диабет и лекарственные препараты (диуретики или препараты лития).

Вклад урологических заболеваний	Совместное лечение	Вклад общесоматических заболеваний
Диагностика нарушения функции нижних мочевых путей <ul style="list-style-type: none"> • Урологическое обследование/ оценка СНМ • Шкала оценки ноктурии • Дневник мочевого пузыря 		Диагностика состояний, вызывающих ночную полиурию <ul style="list-style-type: none"> • Оценка диагностированной патологии • Скрининг на расстройства сна • Скрининг на возможные причины полиурии*
Консервативное лечение Поведенческая терапия <ul style="list-style-type: none"> • Рекомендации по приему жидкости/сну • Препараты для лечения накопительных симптомов • Препараты для лечения миктурических симптомов • Периодическая стерильная катетеризация/катетеризация 	Консервативное лечение <ul style="list-style-type: none"> • Антидиуретические препараты • Диуретики • Препараты, улучшающие сон 	Лечение <ul style="list-style-type: none"> • Начало терапии новых заболеваний • Оптимизация терапии диагностированных заболеваний * Возможные причины полиурии НЕФРОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ <ul style="list-style-type: none"> • Нарушение функции канальцев почки • Тотальное нарушение функции почек СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ <ul style="list-style-type: none"> • Заболевания сердца • сосудов ЭНДОКРИННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ <ul style="list-style-type: none"> • Несахарный/сахарный диабет • Изменение уровня гормонов, регулирующих диурез/натрийурез НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ <ul style="list-style-type: none"> • Иннервация гипофиза и почек • Автономная дисфункция ЗАБОЛЕВАНИЯ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ <ul style="list-style-type: none"> • Обструктивное апноэ во сне БИОХИМИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ <ul style="list-style-type: none"> • Изменение онкотического давления крови
Интервенционная терапия <ul style="list-style-type: none"> • Лечение рефрактерных накопительных СНМ • Лечение рефрактерных миктурических СНМ 		

Рис. 9.6. Совместное лечение ноктурии с акцентом на необходимости лечения потенциально сложных пациентов с привлечением смежных специалистов для коррекции причинных факторов

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 [414] с изучением специфических доз, титрации дозы, различных форм дозирования и вариантов пути введения. Антидиуретическая терапия с использованием десмопрессина и титрацией дозы для достижения клинического ответа превосходит по эффективности плацебо по уменьшению числа мочеиспусканий в ночное время и другим оцениваемым показателям. В трех исследованиях, включавших 530 мужчин, оценивали титрацию дозы десмопрессина. Результаты показали семь серьезных нежелательных явлений и один летальный исход. Всего отмечалось 17 случаев гипонатриемии и семь случаев артериальной гипертензии. У 53 пациентов появилась головная боль, у 15 – тошнота.

Практические вопросы. Десмопрессин необходимо принимать один раз в сутки перед сном. Поскольку оптимальная доза для разных пациентов различается, 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. Пациенты должны исключить прием жидкости минимум за час до применения десмопрессина и на восемь часов после него. Мужчинам в возрасте старше 65 лет не стоит принимать десмопрессин, если уровень натрия крови у них ниже нормального: всем пациентам необходимо регулярно измерять уровень натрия. Мужчинам с ноктурией рекомендуется принимать препарат по нересеписанным показаниям.

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 альфа-1-адреноблокаторы [415], антимускариновые препараты [416–418], ингибиторы 5-альфа-редуктазы [419] и ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа [420].

Рекомендации	УД	СР
Лечение должно быть направлено на причинные факторы, которые могут быть поведенческими, связанными с системным заболеванием(ями), нарушением функции нижних мочевых путей или их сочетанием	4	A*
Следует обсуждать изменение образа жизни для уменьшения объема мочи в ночное время, числа эпизодов ноктурии и улучшения качества сна	3	A*
У мужчин в возрасте до 65 лет для лечения ноктурии, вызванной ночной полиурией, можно использовать десмопрессин. При этом для исключения гипонатриемии необходимо определять уровень натрия исходно, при титрации дозы и на фоне терапии	1a	A
Альфа-1-адреноблокаторы показаны мужчинам с ноктурией, связанной с СНМ	1b	B
Антимускариновые препараты показаны мужчинам с ноктурией, связанной с ГАМП	1b	B
Мужчинам с ноктурией, СНМ умеренной/тяжелой степени и увеличенным объемом ПЖ (> 40 см ³) показаны ингибиторы 5-АР	1b	C
Ингибиторы ФДЭ-5 неэффективны в лечении ноктурии	1b	B
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	C
Для восстановления нормального сна у мужчин с ноктурией можно использовать снотворные препараты	2	C

* Степень рекомендаций повышена на основании консенсуса рабочей группы.

5.5.3.3. Другие препараты

Препараты для улучшения сна [421], диуретики [422], нестероидные противовоспалительные препараты [423] и фитотерапия [424]. Эти препараты, как правило, имеют небольшой размер эффекта 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.

6. ПОСЛЕДУЮЩЕЕ НАБЛЮДЕНИЕ

6.1. Динамическое наблюдение (поведенческая терапия)

Пациентам, которые выбирают ДН, необходимо проходить обследование через шесть месяцев и затем каждый год при условии, что у них не наступает ухудшения состояния и не появляются абсолютных показаний к хирургическому лечению. В период наблюдения рекомендуется отслеживать у них показатели IPSS, выполнять урофлоуметрию и измерять ООМ.

6.2. Медикаментозное лечение

Пациенты, получающие альфа-блокаторы, антагонисты мускариновых рецепторов, ингибиторы ФДЭ-5 или комбинацию альфа-блокаторов и ингибиторов 5-АР или антагонистов мускариновых рецепторов, должны 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. Пациентам необходимо проходить обследование через шесть 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 шесть 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 шесть месяцев следует определить новый исходный уровень ПСА и в последующем оценивать любое его подтвержденное увеличение.

У пациентов, принимающих десмопрессин, необходимо измерять уровень натрия на третий и седьмой дни лечения, а также спустя месяц и, если уровень натрия остается нормальным, – каждые три месяца. 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.

Рекомендация	УД	СР
Наблюдение после всех методов консервативного, медикаментозного или оперативного лечения основано на эмпирических данных или теоретических заключениях, но не на научно обоснованных исследованиях	3–4	С

7. ЛИТЕРАТУРА (представлена в конце издания)

8. 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.

Рекомендации по эректильной дисфункции: преждевременной эякуляции, искривлению полового члена и приапизму

К. 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: П.А. Щеплев, Н.Д. Ахвледиани

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
2.3.	Будущие цели	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	9
3.1.1.3.2.	Резюме по данным литературы по эпидемиологии эректильной дисфункции	10
3.1.2.	Классификация	10
3.1.3.	Диагностика	10
3.1.3.1.	Первичная диагностика	10
3.1.3.1.1.	Сексуальный анамнез	10
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	13
3.1.3.1.4.2.	Группа промежуточного или неопределенного риска	13
3.1.3.1.4.3.	Группа высокого риска	13
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 кавернозография или кавернозография	14
3.1.3.2.5.	Оценка психического состояния	14
3.1.3.2.6.	Аномалии строения полового члена	14
3.1.3.3.	Обучение пациента – консультации и направление к специалистам	14
3.1.4.	Лечение эректильной дисфункции	15
3.1.4.1.	Варианты лечения	15
3.1.4.1.1.	Изменение образа жизни при эректильной дисфункции при наличии факторов риска	15
3.1.4.1.2.	Эректильная дисфункция после РПЭ	15
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	18
3.1.4.1.3.3.	Психосексуальное консультирование и лечение	18

3.1.4.2. Терапия первой линии	18
3.1.4.2.1. Терапия пероральными лекарственными препаратами	18
Силденафил	18
Тадалафил	19
Варденафил	19
Аванафил	19
Выбор или предпочтение между различными ингибиторами ФДЭ-5	20
Постоянный прием ингибиторов ФДЭ-5	20
Меры предосторожности при использовании ингибиторов ФДЭ-5	21
(ii) Совместное применение нитратов и ФДЭ-5 строго противопоказано	21
(iii) Антигипертензивные препараты	21
Взаимодействие с альфа-блокаторами	21
Коррекция дозы	22
Действия при неэффективности ингибиторов ФДЭ-5	22
Возможные варианты действий при правильном, но неэффективном применении ингибиторов ФДЭ-5	23
3.1.4.2.2. Вакуумные устройства для эрекции	23
3.1.4.2.3. Ударно-волновая терапия	23
3.1.4.3. Терапия второй линии	24
3.1.4.3.1. Интракавернозные инъекции	24
3.1.4.3.1.1. Алпростадил	24
3.1.4.3.1.2. Комбинированная терапия	24
3.1.4.3.1.3. Внутриуретральное введение алпростадила	25
3.1.4.4. Терапия третьей линии (имплантация пенильных протезов)	25
3.1.4.4.1. Осложнения	26
3.1.4.4.2. Выводы по терапии третьей линии	26
3.1.4.5. Клинические рекомендации по лечению эректильной дисфункции	26
3.1.4.6. Наблюдение	27
3.2. Преждевременная эякуляция	27
3.2.1. Эпидемиология, этиология, патогенез	27
3.2.1.1. Эпидемиология преждевременной эякуляции	27
3.2.1.2. Патофизиология и факторы риска	27
3.2.1.3. Влияние преждевременной эякуляции на качество жизни	27
3.2.2. Классификация	28
3.2.3. Диагностика преждевременной эякуляции	28
3.2.3.1. Время интравагинальной задержки семяизвержения	29
3.2.3.2. Анкеты для оценки преждевременной эякуляции	29
3.2.3.3. Физикальное исследование и методы диагностики	30
3.2.3.4. Клинические рекомендации по диагностике преждевременной эякуляции	30
3.2.4. Лечение	30
3.2.4.1. Психологические/поведенческие стратегии	30
3.2.4.2. Фармакотерапия	31
3.2.4.2.1. Дапоксетин	31
3.2.4.2.2. Нерезептурное применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и кломипрамина	32
3.2.4.2.3. Местные анестетики	33
3.2.4.2.3.1. Крем с лидокаином и прилокаином	33
3.2.4.2.3.2. Трамадол	33
3.2.4.4. Рекомендации по лечению преждевременной эякуляции	34
3.2.4.2.4. Другие препараты	34
3.2.4.2.4.1. Ингибиторы ФДЭ-5	34
3.2.4.3. Резюме по данным литературы по эпидемиологии, этиологии, патофизиологии преждевременной эякуляции	34

3.3. Искривление полового члена	35
3.3.1. Врожденное искривление полового члена	35
3.3.1.1. Эпидемиология, этиология, патогенез	35
3.3.1.2. Диагностика	35
3.3.1.3. Лечение	36
3.3.1.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по врожденному искривлению полового члена	36
3.3.2. Болезнь Пейрони	36
3.3.2.1. Эпидемиология, патофизиология и течение заболевания	36
3.3.2.1.1. Эпидемиология	36
3.3.2.1.2. Этиология	36
3.3.2.1.3. Факторы риска	36
3.3.2.1.4. Патогенез	37
3.3.2.1.5. Резюме по данным литературы по болезни Пейрони	37
3.3.2.2. Диагностика	37
3.3.2.2.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике болезни Пейрони	38
3.3.2.3. Лечение болезни Пейрони	38
3.3.2.3.1. Консервативное лечение	38
3.3.2.3.1.1. Пероральная терапия	39
3.3.2.3.1.2. Введение препаратов в бляшку	40
3.3.2.3.1.3. Топическая терапия	42
3.3.2.3.1.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по консервативному лечению болезни Пейрони	43
3.3.2.3.2. Хирургическое лечение	44
3.3.2.3.2.1. Операции по укорочению полового члена	44
3.3.2.3.2.2. Операции по удлинению полового члена	45
3.3.2.3.2.3. Имплантация пенильных протезов	46
3.4. Приапизм	48
3.4.1. Ишемический приапизм (веноокклюзивный, или приапизм низкого потока)	48
3.4.1.1. Эпидемиология и патофизиология	48
3.4.1.1.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по эпидемиологии, этиологии и патогенезу ишемического приапизма	49
3.4.1.2. Классификация	50
3.4.1.3. Диагностика	50
3.4.1.3.1. Анамнез	50
3.4.1.3.2. Физикальное исследование	51
3.4.1.3.3. Лабораторная диагностика	51
3.4.1.3.4. Визуализация полового члена	51
3.4.1.3.5. Рекомендации по диагностике ишемического приапизма	52
3.4.1.4. Лечение приапизма	52
3.4.1.4.1. Методы лечения первой линии	53
3.4.1.4.1.1. Обезболивание полового члена/системная анальгезия	53
3.4.1.4.1.2. Аспирация ± промывание физиологическим раствором	53
3.4.1.4.1.3. Аспирация ± промывание физиологическим раствором в комбинации с интракавернозным введением фармакологических препаратов	53
3.4.1.4.2. Методы лечения второй линии	55
3.4.1.4.3. Создание шунтов в половом члене	55
3.4.1.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению ишемического приапизма	57
3.4.1.5. Рекомендации по диагностике ишемического приапизма	57
3.4.1.6. Наблюдение	58
3.4.2. Артериальный приапизм (неишемический, или приапизм высокого потока)	58
3.4.2.1. Эпидемиология, этиология, патогенез	58
3.4.2.1.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по эпидемиологии, этиологии и патогенезу артериального приапизма	58

3.4.2.2. Классификация	58
3.4.2.3. Диагностика артериального приапизма	58
3.4.2.3.1. Анамнез	58
3.4.2.3.2. Физикальное исследование	58
3.4.2.3.3. Лабораторная диагностика	58
3.4.2.3.4. Визуализация полового члена	59
3.4.2.3.5. Рекомендации по диагностике артериального приапизма	59
3.4.2.4. Лечение артериального приапизма	59
3.4.2.4.1. Консервативное лечение	59
3.4.2.4.1.1. Селективная артериальная эмболизация	59
3.4.2.4.2. Хирургическое лечение	60
3.4.2.4.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению артериального приапизма	60
3.4.2.4.4. Наблюдение	60
3.4.3. Перемежающийся (рецидивирующий) приапизм	60
3.4.3.1. Эпидемиология, этиология, патогенез	60
3.4.3.1.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по эпидемиологии, этиологии и патогенезу перемежающегося приапизма	61
3.4.3.2. Классификация	61
3.4.3.3. Диагностика перемежающегося приапизма	61
3.4.3.3.1. Анамнез	61
3.4.3.3.2. Физикальное исследование	61
3.4.3.3.3. Лабораторная диагностика	61
3.4.3.3.4. Визуализация полового члена	61
3.4.3.3.5. Рекомендации по диагностике приапизма	61
3.4.3.4. Лечение перемежающегося приапизма	61
3.4.3.4.1. Альфа-адреномиметики	62
3.4.3.4.2. Гормональные манипуляции для изменения уровня тестостерона	62
3.4.3.4.3. Дигоксин	62
3.4.3.4.4. Тербуталин	62
3.4.3.4.5. Габапентин	63
3.4.3.4.6. Баклофен	63
3.4.3.4.7. Гидроксиуреа	63
3.4.3.4.8. Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа	63
3.4.3.4.9. Интракавернозные инъекции	63
3.4.3.4.10. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению перемежающегося приапизма	64
3.4.3.5. Наблюдение	64
4. ЛИТЕРАТУРА	64
5. КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ	64

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 четырех часов или не связанное с сексуальным интересом или стимуляцией [4]. Эрекция длительностью до четырех часов определяется как продолжительная. Приапизм может развиваться в любом возрасте. Он редко встречается в общей популяции (0,5–0,9 случаев на 100 000 человек/лет) [4, 5]. У мальчиков с серповидно-клеточной анемией в возрасте до 18 лет распространенность приапизма составляет 3,6% [7], с увеличением показателей у мужчин старше 18 лет до 42% [8–11].

Отдел Европейской ассоциации урологов (ЕАУ) по клиническим рекомендациям поручил группе экспертов обновить ранее опубликованные рекомендации по ЭД, ПЭ, искривлению полового члена и приапизму.

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 темы «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.

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

Использованная в тексте литература оценивалась по уровню доказательности (УД), а рекомендации градировали по степени (СР) согласно системе, модифицированной из классификации Оксфордского центра медицинских исследований, основанной на доказательствах. Дополнительную информацию по методологии можно найти в общем разделе «Методологии» настоящего печатного издания или в онлайн-версии на сайте EAU: <http://www.uroweb.org/guideline/>. По указанному адресу также можно просмотреть список ассоциаций, которые оказали поддержку в составлении рекомендаций EAU.

В 2016 г. рабочая группа провела систематический литературный поиск, охватывающий все вопросы рекомендаций, в базе данных Embase, Medline и центральном реестре базы данных Кокрана за период с мая 2015 г. по июнь 2016 г., с включением только систематических обзоров, метаанализов или рандомизированных контролируемых исследований. Всего найдено 2783 статьи, из которых критериям включения соответствовало 56 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 2018 г. будут включены результаты проводимых в настоящее время и новых систематических обзоров. В настоящее время проводятся следующие систематические обзоры:

1. Каковы эффективность и безопасность консервативного лечения болезни Пейрони?
2. Каковы эффективность и безопасность хирургического лечения болезни Пейрони?
3. Каковы преимущества и недостатки терапии тестостероном при мужской сексуальной дисфункции? [22]

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 компонентом. Он включает расширение артерий, расслабление гладкой трабекулярной мускулатуры и активацию корпоровеноокклюзионного механизма [23]. ЭД определяется как постоянная неспособность достичь и поддерживать эрекцию, достаточную для успешного полового акта [20–24]. ЭД затрагивает физическое и психическое здоровье, а также оказывает значительное влияние на качество жизни самого пациента и его партнерши [25–27]. 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 и как потенциальный маркер сердечно-сосудистых заболеваний [28–30].

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) [25]. Общая распространенность ЭД среди мужчин в возрасте 40–70 лет, не обращавшихся в стационар, в Бостоне и на 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% [31]. Показатель заболеваемости ЭД (новых случаев в год на 1000 мужчин) составил 26 в исследовании MMAS [32] и 19,2 (при средней длительности наблюдения 4,2 года) – в исследовании в Голландии [33]. В срезом исследовании реальной клинической практики, включавшем мужчин, впервые обратившихся за помощью по поводу ЭД, один из четырех 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) [27, 35–37]. Результаты последних исследований подтвердили связь между ЭД и возрастом, длительностью сахарного диабета, плохим контролем уровня глюкозы и индексом массы тела [38].

В различных исследованиях показано, что изменение образа жизни [29, 39] и фармакотерапия [39, 40], 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 [30].

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 [41]. 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% [42].

В последних эпидемиологических исследованиях также выявлены другие, менее изученные факторы риска, которые могут быть связаны с ЭД, включая псориаз [43], анкилозирующий спондилит [44], неалкогольный стеатогепатит [45] и биопсию предстательной железы под ультразвуковым наведением [46].

3.1.1.3. Патофизиология

Патофизиология ЭД может быть васкулогенной, нейрогенной, анатомической, гормональной, лекарственно-индуцированной и/или психогенной (табл. 10.1) [23].

Таблица 10.1. Патофизиология ЭД

Васкулогенная
<ul style="list-style-type: none">• Сердечно-сосудистая патология• Гипертензия• Сахарный диабет• Гиперлипидемия• Курение• Обширное хирургическое вмешательство (РПЭ) или лучевая терапия (области таза или брюшинного пространства)
Нейрогенная
<i>Центральные причины</i> <ul style="list-style-type: none">• Нейродегенеративные заболевания (рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, рассеянная атрофия)• Травма или заболевания спинного мозга• Инсульт• Опухоли центральной нервной системы
<i>Периферические причины</i> <ul style="list-style-type: none">• Сахарный диабет 1-го и 2-го типа• Хроническая почечная недостаточность• Полинейропатия• Хирургическое вмешательство (в области таза или брюшинном пространстве, РПЭ, колоректальные операции)• Операции на уретре (стриктура уретры, уретропластика)
Анатомическая или структурная
<ul style="list-style-type: none">• Гипоспадия, эписпадия• Микропенис• Болезнь Пейрони• Рак полового члена• Фимоз

Таблица 10.1. Патофизиология ЭД

Гормональная
<ul style="list-style-type: none"> • Гипогонадизм • Гиперпролактинемия • Гипер- и гипотиреоз • Гипер- и гипокортицизм (болезнь Кушинга) • Пангипопитуитаризм и множественные нарушения эндокринных функций
Вызванная лекарственной терапией
<ul style="list-style-type: none"> • Антигипертензивные препараты (тиазидные диуретики) • Антидепрессанты (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические) • Антипсихотические препараты (нейролептики) • Антиандрогенные препараты (аналоги и антагонисты ГнРГ) • Наркотические средства (алкоголь, героин, кокаин, марихуана, метадон, синтетические препараты, анаболические стероиды и др.)
Психогенная
<ul style="list-style-type: none"> • Генерализованный тип (например, недостаток сексуального возбуждения и трудности при интимной близости) • Ситуационный тип (например, связанная с партнершей, внешней обстановкой или стрессом)
Травма
<ul style="list-style-type: none"> • 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 [47]. 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 [48, 49]. По данным литературы, у 25–75% мужчин после операции возникает ЭД [50]. При этом в большинстве исследований показатели спонтанного восстановления эректильной функции после операции составляют 20–25% (эти показатели значительно не изменились за последние 17 лет) [51]. 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 позадилоной РПЭ [52], 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 два раза выше, чем после открытой РПЭ [53]. 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 [54]. Напротив, в рандомизированном контролируемом исследовании III фазы, в котором сравнивали два доступа, функциональные результаты через 12 недель были сопоставимы [55]. В целом, для определения превосходства робот-ассистированной РПЭ в отношении ЭД требуется провести больше контролируемых проспективных исследований [56]. Возраст пациента, количество операций в клинике и возможность сохранения сосудисто-нервных пучков являются основными факторами для достижения высоких показателей сохранения эректильной функции после РПЭ [48, 50].

Исходная эректильная функция – это важный фактор, определяющий восстановление эректильной функции после хирургического вмешательства [59]. По этой причине идеальными кандидатами для нервосберегающей РПЭ являются больные с хорошей эректильной функцией до операции [48, 49]. 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). Кроме того, по мнению различных авторов, в послеоперационном периоде нужно как можно раньше начинать реабилитацию эректильной функции (любого вида) [48, 50].

ЭД часто появляется после наружной лучевой терапии и брахитерапии, проводимых при раке простаты [58, 59]. Механизмы развития ЭД после облучения простаты включают повреждение сосудисто-нервных пучков, сосудов полового члена и кавернозных тел [58]. Альтернативные методы лечения рака простаты, такие как криотерапия и высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук, вызывают ЭД с сопоставимой или более высокой частотой, чем РПЭ или лучевая терапия [60, 61].

3.1.1.3.2. Резюме по данным литературы по эпидемиологии 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 [62]. В ряде случаев изучение анамнеза позволяет диагностировать одно или несколько заболеваний, связанных с ЭД [62]. Во время сбора анамнеза важно обеспечить пациенту комфортную обстановку. Тогда 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. 10.1 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 сведения о нем доступны.

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 [63, 64]. Валидированные психометрические опросники, например Международный индекс эректильной функции (МИЭФ) [65], 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 [67]. При наличии депрессии рекомендуется использование шкалы, состоящей из двух вопросов: «Как часто в течение последнего месяца Вас беспокоило снижение настроения, депрессия или безнадежность? Как часто в течение последнего месяца Вас беспокоило снижение интереса или удовольствия от выполнения работы?» [68]. 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 [69].

3.1.3.1.2. Физикальное исследование

Каждый пациент должен пройти физикальное исследование, преимущественно мочеполовой, эндокринной, сердечно-сосудистой и нервной систем [70, 71]. 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 [35, 72–74]. При уровне тестостерона > 8 нмоль/л отмечается низкая корреляция между уровнем тестостерона крови и сексуальной функцией [35, 72–74]. Дополнительные анализы, например, уровня простатспецифического антигена (ПСА) [75], фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) [76], 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 [71].



Рис. 10.1. 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 [77], так и у женщин [78]. ЭД позволяет улучшить чувствительность скрининга на бессимптомные сердечно-сосудистые заболевания у мужчин с сахарным диабетом [79, 80]. ЭД статистически значительно 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 [28, 29, 81]. 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 [82].

Настоящие рекомендации ЕАУ по лечению пациентов с ЭД представляют собой адаптированные опубликованные ранее рекомендации Принстонской согласительной конференции по сексуальной дисфункции и сердечно-сосудистому риску [83]. Консенсус Принстонской конференции (группы экспертов) направлен на оптимизацию сексуальной функции и сохранение состояния сердечно-сосудистой системы [83–85]. Пациентов с ЭД можно разделить на три группы в зависимости от сердечно-сосудистого риска (табл. 10.2), которые служат основой лечебного алгоритма для начала или возобновления сексуальной активности (рис. 10.2). Специалист также может оценить риск сексуальной активности у большинства пациентов по уровню их толерантности к физической нагрузке, которую можно определить при сборе анамнеза [40].

Таблица 2. Стратификация сердечно-сосудистого риска (на основании 2-й и 3-й принстонских конференций [83, 85])

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 нед)	Недавно перенесенный ИМ (< 2 нед)
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

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЗСН – застойная сердечная недостаточность; ДЛЖ – дисфункция левого желудочка; ИМ – инфаркт миокарда; NYHA – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация.



¹ Сексуальная активность эквивалентна прогулке на расстояние одной мили в течение 20 минут или подъему на два пролета лестницы в течение 10 секунд.

² Сексуальная активность эквивалентна четырем минутам по тредмил-тесту Брюса.

Рис. 10.2. Алгоритм для определения уровня сексуальной активности при ЭД в соответствии с кардиальным риском (на основании 3-й Принстонской конференции) [68]

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 шести 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. 10.3, 10.4).

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 [86].

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, длительностью 30 минут [87]. Данного теста недостаточно для установления диагноза, и при клинических показаниях необходимо провести дуплексное 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 [71]. 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 [89].

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 [34].

3.1.3.2.6. Аномалии строения полового члена

При ЭД вследствие наличия аномалий строения полового члена, например гипоспадии, врожденного искривления, болезни Пейрони, и 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 партнерше краткую информацию об ЭД, ознакомить с результатами методов диагностики и предложить оптимальные варианты лечения [90]. Информирование пациента и его партнерши – важный компонент лечения ЭД [90, 91].

Таблица 10.3. 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 партнерши
• Судебно-медицинские показания, например имплантация пенильных протезов для подтверждения ЭД тяжелой степени, сексуальное насилие

Таблица 10.4. 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
– ангиография внутренней срамной артерии
• Неврологические исследования, например длительность бульбокавернозного рефлекса, оценка проводимости нервов
• Эндокринологические исследования
• Специализированная психодиагностическая оценка

2.2.5. Клинические рекомендации по диагностике ЭД

Рекомендации	УД	СР
В каждом случае необходимо собирать медицинский и сексуальный анамнез	3	В
Использование валидированных опросников по ЭД позволяет оценить все аспекты сексуальной функции и влияние специфического метода лечения	3	В
Для первоначальной оценки при ЭД необходимо провести физикальное исследование с целью выявления заболеваний, которые могут лежать в основе ЭД	4	В
Рутинная лабораторная диагностика, в том числе глюкозо-липидный профиль и общий тестостерон, необходима для определения модифицируемых факторов риска и образа жизни	4	В
Специфические диагностические тесты показаны только при наличии состояний, представленных в табл. 10.3	4	В

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 [92]. Как правило, ЭД можно лечить доступными в настоящее время методами, но ее нельзя вылечить полностью. Исключения составляют психогенная ЭД, посттравматическая артериогенная ЭД у молодых пациентов, а также ЭД, вызванная гормональными причинами (например, гипогонадизмом, гиперпролактинемией [73, 76]), 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 [90]. 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. 10.3.

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 значительными при ЭД в сочетании с рядом сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний или метаболических нарушений, например сахарным диабетом или гипертонией [30, 93].

3.1.4.1.2. Эректильная дисфункция после РПЭ

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. Изучение ранней и поздней реабилитации полового члена дало информацию о естественном времени восстановления эректильной функции [48]. На рис. 10.3 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 [48, 49]. 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 [48, 49, 52]. 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 [38, 94]. Применение в раннем периоде после РПЭ высоких доз силденафила сопровождается сохранением гладких мышц в кавернозных телах [95]. 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 [96]. 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 преимуществ по сравнению с приемом «по требованию» в отношении восстановления эректильной функции после РПЭ [97].

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% [98]. Аналогично в рандомизированном многоцентровом проспективном плацебоконтролируемом североамериканском исследовании у больных ЭД после одно- или двусторонней нервосберегающей РПЭ изучали применение варденафила [99]. При двустороннем нервосбережении наблюдалось улучшение эректильной функции при приеме 10 и 20 мг варденафила в 71 и 60% случаев соответственно. При расширенном анализе у тех же пациентов, которым проводилось нервосбережение, выявлено преимущество варденафила по сравнению с плацебо в отношении степени удовлетворенности половыми актами, твердости эрекции, функции оргазма, общей степени удовлетворенности сексуальными отношениями [100]. Кроме того, в 50 центрах девяти 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 один раз в сутки и плацебо [101]. 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 профилактике структурных изменений ткани полового члена [101]. После прекращения терапии через девять месяцев качество спонтанной эрекции не улучшалось [101]. Более того, ежедневный прием тадалафила позволяет значительно сократить время до восстановления эректильной функции после РПЭ с нервосбережением по сравнению с плацебо в течение девяти месяцев двойной слепой фазы. Это не относится к приему тадалафила «по требованию» [102]. При ежедневном приеме тадалафила улучшалось качество жизни после операции как в двойной слепой фазе, так и во время фазы открытого приема [103].

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 [104]. 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» [104]. 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 ($p < 0,01$) [85].

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% (две из 44) для плацебо ($p < 0,01$) [105]. В недавно проведенном метаанализе подтверждена сопоставимая эффективность аванафила с силдена-

филом, варденафилом и тадалафилом [106]. Хотя ряд авторов описывали улучшение эректильной функции при сочетании ежедневного приема тадалафила в дозе 5 мг и приема силденафила «по требованию» [107], чтобы рекомендовать такую терапию, необходимо больше анализов безопасности.

Исторически варианты лечения ЭД после операции включают интракавернозные инъекции [38, 86], микросуппозитории в уретру [48, 109], вакуумную терапию [48, 110] и пенильные протезы [48, 111, 112]. Интракавернозные инъекции и имплантация пенильных протезов рекомендуются в качестве второй и третьей линии терапии при неэффективности пероральных препаратов или противопоказаниях к ним (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 [113].

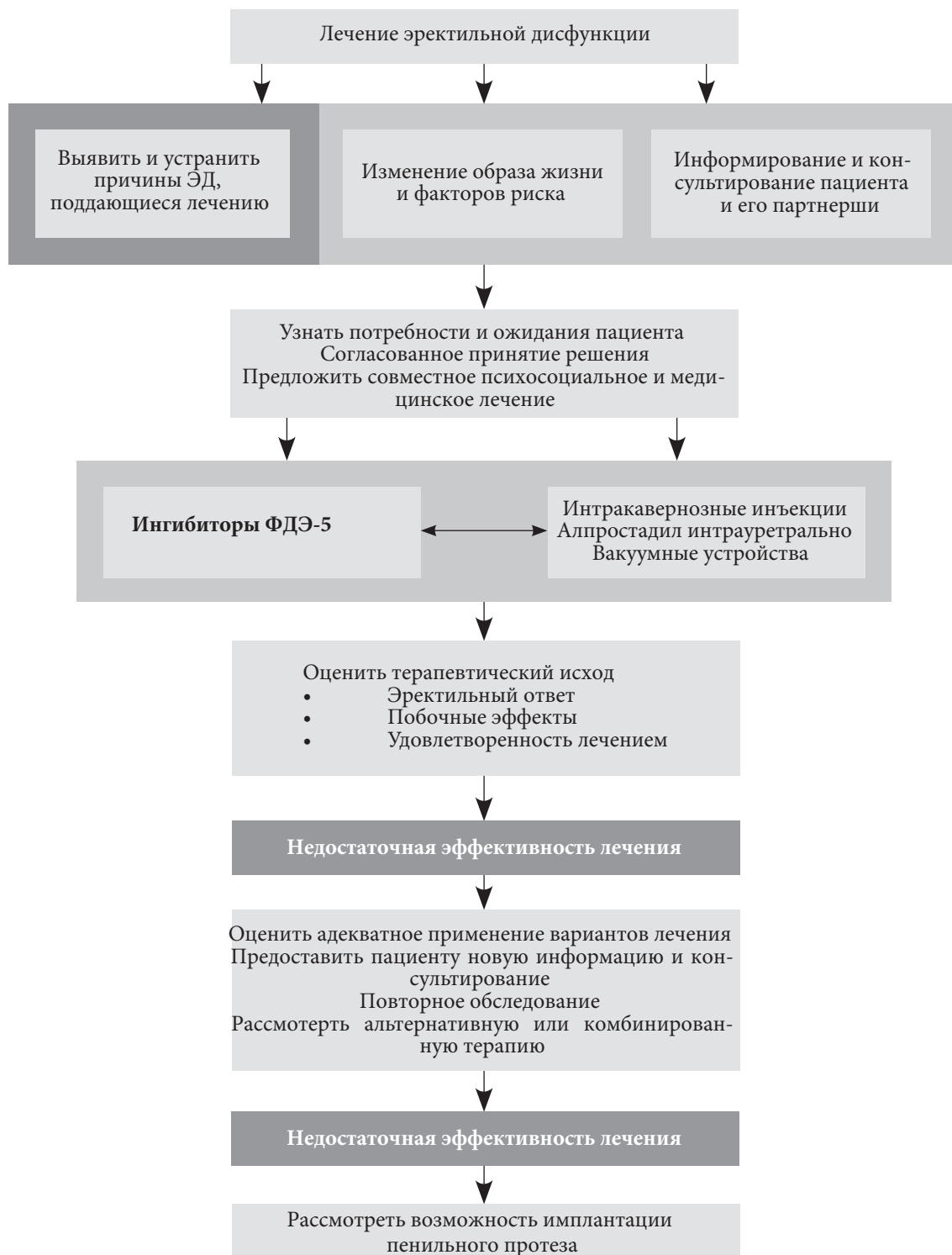


Рис. 10.3. Алгоритм лечения ЭД

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 [76]. Недостаточность тестостерона развивается в результате первичной тестикулярной недостаточности либо вследствие поражений гипофиза/гипоталамуса, в том числе при гормонально активных опухолях гипофиза, вызывающих гиперпролактинемию [76, 114]. При наличии показаний [115] эффективна заместительная терапия тестостероном (внутримышечно, внутрь, чрескожно), но ее следует проводить только после исключения других эндокринологических причин тестикулярной недостаточности [35, 73, 116]. Перед началом заместительной терапии тестостероном следует провести пальцевое ректальное исследование и определить уровень ПСА, гематокрит, функциональные пробы печени и липидный профиль [35, 73, 117]. При терапии андрогенами необходимо наблюдать за клиническим ответом, повышением гематокрита и возможным развитием заболеваний печени и предстательной железы [35, 73, 117]. Проведение заместительной терапии тестостероном у мужчин с раком простаты в анамнезе противоречиво (УД 4) [118]. 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 [69, 119]. Напротив, роль тестостерона в состоянии сердечно-сосудистой системы остается противоречивой. Клинические исследования, в которых оценивали гормонально-заместительную терапию, имеют недостаточную статистическую мощность, чтобы можно было сделать убедительные выводы по нежелательным явлениям со стороны сердечно-сосудистой системы [120–125]. 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 [72]. 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 [119].

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% [126]. 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 [126].

3.1.4.1.3.3. Психосексуальное консультирование и лечение

При выраженных психических нарушениях можно проводить психосексуальную терапию как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другими методами лечения. Психосексуальная терапия требует длительного наблюдения, и ее эффективность может быть различной [126].

3.1.4.2. Терапия первой линии

3.1.4.2.1. 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 подбололочечного венозного сплетения и развитие эрекции [129]. На сегодняшний день на рынке представлены четыре селективных ингибитора ФДЭ-5, одобренных Европейским агентством лекарственных средств (ЕМЕА) для лечения ЭД [130]. Они не вызывают эрекцию сами по себе, а требуют наличия сексуальной стимуляции для появления эрекции. Эффективность определяется как эрекция с достаточной ригидностью для проникновения.

Силденафил

Силденафил, который начали применять в 1998 г., стал первым доступным в продаже ингибитором ФДЭ-5 [131]. Его применяют в дозах 25, 50 и 100 мг. Рекомендуемая начальная доза составляет 50 мг, и ее необходимо корректировать в зависимости от ответа и побочных эффектов [131]. Действие силденафила проявляется спустя 30–60 минут после приема [131]. Тяжелая жирная пища перед при-

емом препарата снижает его эффективность, замедляя всасывание. Эффект может длиться до 12 часов [132]. Фармакокинетические данные силденафила представлены в табл. 10.5. Нежелательные явления (табл. 10.6), как правило, незначительны и купируются сами при постоянном применении [133, 134]. Через 24 недели, по данным исследования «доза – ответ», 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 [135]. 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). 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 два часа [136]. Действие продолжается в течение 36 часов [136] и не зависит от приема пищи. Для лечения ЭД одобрено применение препарата в дозах 10 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 [136, 137]. Фармакокинетические данные препарата представлены в табл. 10.5. Побочные эффекты (табл. 10.6), как правило, незначительны и купируются сами при постоянном применении. Данные предпродажных исследований показывают, что после 12 недель лечения в исследовании «доза – ответ» улучшение эрекции наблюдалось у 67 и 81% мужчин, принимавших соответственно 10 и 20 мг тадалафила, по сравнению с 35% мужчин в контрольной группе плацебо [136]. Тадалафил статистически значимо улучшил показатели МИЭФ, SEP2, SEP3, GAQ, а также степень удовлетворенности лечением [136].

Эти результаты подтвердились в постмаркетинговых исследованиях [130, 138]. Эффективность тадалафила установлена почти в каждой подгруппе мужчин с ЭД, включая пациентов, тяжело поддающихся лечению (с сахарным диабетом) [139]. 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 [140].

Варденафил

Варденафил доступен в продаже с марта 2003 г. Препарат проявляет свое действие спустя 30 минут после приема [139], 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 [141]. Фармакокинетические данные варденафила представлены в табл. 10.5. Побочные эффекты (табл. 10.6), как правило, незначительны и купируются сами при постоянном применении [141]. 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 [141, 142]. Выявлено статистически значимое улучшение показателей ПЕФ, SEP2, SEP3 и GAQ, а также удовлетворенности лечением. Эффективность препарата подтверждена в постмаркетинговых исследованиях [141, 142]. 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) [142]. 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 [143]. Эффективность варденафила ОДТ показана в ряде рандомизированных контролируемых исследований и не отличается от показателей для стандартной формы [143–145].

Аванафил

Аванафил является высокоселективным ингибитором ФДЭ-5. Он доступен в продаже с 2013 г. [146]. Препарат имеет высокую селективность к ФДЭ-5 по сравнению с другими подтипами ФДЭ, позволяя использовать его для лечения ЭД с минимальным числом побочных эффектов [147]. Для лечения ЭД в режиме «по требованию» препарат одобрен в дозах 50, 100 и 200 мг [146]. 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 [146, 148, 149]. 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 [146, 148]. 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 – один раз в сутки. Изменение функции почек, печени, возраст или пол не требуют коррекции дозы [148]. Фармакокинетические данные аванафила представлены в табл. 10.5 [146, 148]. Побочные эффекты (табл. 10.6), как правило, незначительны [146, 148]. Данные парного метаанализа доступных исследований свидетельствуют об улучшении показателей МИЭФ, SEP2, SEP3 и GAQ, с наличием дозозависимого ответа [146, 150]. 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; три-четыре 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 [138]. Следует отметить, что уденафил не одобрен к применению ни ЕМЕА, 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» [151].

Постоянный прием ингибиторов ФДЭ-5

В исследованиях на животных показано, что применение ингибиторов ФДЭ-5 улучшает или в значительной степени предотвращает поражения интракавернозных структур, связанные с возрастом, сахарным диабетом или хирургической травмой [152–156]. При этом отсутствуют аналогичные клинические данные. В исследованиях показано, что тадалафил, принимаемый по 5 мг один раз в сутки, хорошо переносился и был эффективен [157]. В 2007 г. тадалафил в дозах 2,5 и 5 мг был одобрен к применению ЕМА для ежедневного приема при ЭД. Согласно ЕМА, при ожидаемом частом применении препарата (не менее двух 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 один раз в сутки, принимаемая в одно время суток. Терапию тадалафилом по 5 мг один 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 [157, 158]. Постоянный прием тадалафила можно использовать для лечения пациентов с одновременным наличием СНМ и ЭД.

Таблица 10.5. Основные ключевые фармакокинетические данные четырех ингибиторов ФДЭ-5, применяемых для лечения ЭД*

Параметр	Силденафил 100 мг	Тадалафил 20 мг	Варденафил 20 мг	Аванафил 200 мг
С _{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 белком, %	96	94	94	99
Биодоступность, %	41	Нет данных	15	8–10

S_{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 ЕМЕА о свойствах продукта, с изменениями.*

Таблица 10.6. Часто встречающиеся нежелательные явления (%) при применении четырех ингибиторов ФДЭ-5 для лечения ЭД*, одобренных ЕМЕА

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 ЕМЕА 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 шести месяцев;
- 2) с гипотензией в состоянии покоя (артериальное давление < 90 мм рт. ст.) или артериальной гипертензией (> 170/100 мм рт. ст.);
- 3) с нестабильной стенокардией, стенокардией при половом акте или застойной сердечной недостаточностью IV класса по NYHA [83, 159–161].

(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) [162].

(iii) Антигипертензивные препараты

Совместное применение ингибиторов ФДЭ-5 с гипотензивными препаратами (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина, кальциевые блокаторы, бета-блокаторы и диуретики) может привести к небольшому снижению артериального давления, которое обычно незначительно [83]. Как правило, профиль нежелательных явлений ингибиторов ФДЭ-5 не ухудшается на фоне применения антигипертензивных препаратов, даже если пациент применяет несколько из них [163].

Взаимодействие с альфа-блокаторами

Все ингибиторы ФДЭ-5 в той или иной степени взаимодействуют с альфа-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 альфа-блокаторов (особенно доксазозина). Гипотензия чаще всего развивается в течение четырех часов после приема альфа-блокаторов. Начальная доза составляет 25 мг [133].
- Одновременный прием варденафила следует проводить только при стабильном давлении на фоне альфа-блокаторов. Совместное назначение варденафила и тамсулозина не сопровождается значительными клиническими проявлениями гипотензии [139, 141, 142].
- Не рекомендуется применять тадалафил совместно с доксазозином, но это не относится к тамсулозину в дозе 0,4 мг [136, 164].
- В настоящее время в инструкции аванафила указано, что у пациентов должно быть стабильное артериальное давление на фоне приема альфа-блокаторов на момент приема аванафила. В таких случаях лечение начинают с минимальной дозы 50 мг. Напротив, если мужчина принимает оптимальную дозу аванафила, терапию альфа-блокаторами следует начинать с минимальной дозы.

Коррекция дозы

Препараты-ингибиторы СYP3A4 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 СYP3A4 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 шесть раз принять один препарат [165]. 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 [132, 134, 143, 150, 166–168]. 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 четырех препаратов у некоторых пациентов может начинаться в течение 30 минут после приема внутрь [134, 143, 150, 166–168], большинству мужчин для достижения максимального эффекта требуется больше времени [141, 150, 169, 170]. Всасывание силденафила может замедляться на фоне приема любой пищи, в то время как варденафила – при приеме жирной пищи [171]. Всасывание тадалафила зависит от пищи меньше при условии, что между приемом препарата внутрь и попыткой совершить половой акт прошло достаточно времени [166]. При приеме аванафила вместе с жирной пищей его скорость всасывания снижается, со средним показателем T_{max} 1,25 часа и средним снижением C_{max} на 39% (доза 200 мг). При этом отсутствует влияние на степень воздействия (зона под кривой характеристик). Считается, что небольшие изменения C_{max} аванафила имеют минимальное клиническое значение [146, 147, 150].

Иногда после приема препарата до попытки совершить половой акт проходит слишком много времени. Период полувыведения силденафила и варденафила составляет около четырех ча-

сов, обеспечивая 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 [172–176]. После разъяснения пациенту важности адекватных доз, сроков и сексуальной стимуляции после назначения соответствующего ингибитора ФДЭ-5 отмечается улучшение эректильной функции [172–174].

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 [177]. 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 лиц азиатской расы, и у больных с более тяжелой ЭД [178].

Возможные варианты действий при правильном, но неэффективном применении ингибиторов ФДЭ-5

В настоящее время получены противоречивые данные о том, что у пациентов с дефицитом тестостерона гормонально-заместительная терапия позволяет улучшить ответ на ингибиторы ФДЭ-5 [73, 179–181]. 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 [182]. 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 [183]. 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 [184]. Кроме того, это улучшение сохраняется даже после прекращения приема.

3.1.4.2.2. 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 эрекции, достаточных для совершения полового акта, достигает 90% независимо от причины ЭД, а показатели удовлетворенности – 27–94% [185, 186]. Большинство мужчин отказываются от применения вакуумных устройств в течение трех месяцев. Спустя два года доля пациентов, применяющих вакуумные устройства, снижается до 50–64% [187]. Из нежелательных явлений чаще всего развиваются боли, затруднение эякуляции, петехии, кровоподтеки, снижение чувствительности, появляющиеся менее чем у 30% пациентов [186]. 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 [185, 186].

3.1.4.2.3. Ударно-волновая терапия

Недавно в качестве нового метода лечения ЭД была предложена низкоинтенсивная ударно-волновая терапия [188–192]. В последние годы значительно возросло количество исследований по этому вопросу. В целом, в большинстве работ получены впечатляющие результаты вне зависимости от различий в параметрах или протоколе лечения. Результаты свидетельствуют о том, что низкоинтенсивная ударно-волновая терапия может статистически значимо улучшать показатели шкалы МИЭФ и ригидности эрекции у больных с ЭД [193]. К настоящему времени нельзя дать четких рекомендаций.

3.1.4.3. *Терапия второй линии*

При неэффективности пероральных препаратов рекомендуется проводить интракавернозные инъекции. Они имеют высокую эффективность (85%) [194, 195]. Интракавернозное введение вазоактивных препаратов было первым методом лечения ЭД, впервые использованным более 20 лет назад [176, 196].

3.1.4.3.1. *Интракавернозные инъекции*

3.1.4.3.1.1. *Алпростадил*

Алпростадил (КаверджектТМ, Эдекс/ВиридалТМ) – первый и единственный препарат, одобренный для интракавернозного лечения ЭД [176, 196]. 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 партнерш [176, 196]. 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%) [176, 196, 197]. Боль обычно проходит спонтанно при длительном применении. Ее можно купировать применением бикарбоната натрия или местным анестетиком [176, 196, 198]. 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% [176, 196, 199, 200], большинство пациентов прекращали его применять в первые два-три 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 [201].

3.1.4.3.1.2. *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, моксилилит или пептид, связанный с геном кальцитонина, обычно сочетаемые с основными препаратами [202, 203]. 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 пре-

паратами для лечения ЭД [204, 205]. Тройное сочетание папаверина, фентоламина и аллпростадила дает наиболее высокие показатели эффективности, достигающие 92%. Эта комбинация имеет те же побочные эффекты, что и монотерапия аллпростадиллом, 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 [206].

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 [207]. 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).

3.1.4.3.1.3. Внутриуретральное введение аллпростадила

Для лечения ЭД зарегистрирована специфическая лекарственная форма аллпростадила (125–1000 мкг) в составе микросуппозитория (MUSE™) [208]. Эрекция, достаточная для совершения полового акта, развивается у 30–65,9% пациентов. В клинической практике применяются только более высокие дозы (500 и 1000 мкг), причем стабильность улучшения эрекции была низкой [165–167]. Эффективность может повышаться при установке на основание полового члена сдавливающего кольца (ACTISTM) [209, 210].

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 [195]. 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.

Другим способом введения аллпростадила является топическое применение. Препарат наносится в виде крема, который включает усилитель проницаемости для улучшения всасывания аллпростадила (200 и 300 мкг) через meatus [211]. 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 [212]. Побочные эффекты включают эритему, жжение в половом члене и боль. Системные побочные эффекты встречаются редко. Топическое применение аллпростадила зарегистрировано и одобрено только в ряде европейских стран.

3.1.4.4. Терапия третьей линии (имплантация пенильных протезов)

При неэффективности фармакотерапии или в случае предпочтения пациентом решения проблемы на длительный срок показана хирургическая имплантация пенильных протезов [213]. Существует два типа протезов: гибкие (полужесткие) и надувные (двух- или трехкомпонентные) [48, 111, 214, 215]. Большинство пациентов предпочитают трехкомпонентные протезы в силу достижения более «естественной» эрекции. Трехкомпонентные наполняемые протезы обеспечивают наилучшую ригидность и расслабленное состояние, поскольку позволяют наполнить все части кавернозных тел. Тем не менее двухкомпонентные гидравлические 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 [48, 111, 214, 215].

Существует два основных доступа для имплантации пенильных протезов: пено-скротальный и инфрапубикальный [214–217]. 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 позадилоное пространство 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 они 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 [48, 111, 214, 218–224]. 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 [48, 111, 225–227]. Структурированное психосексуальное консультирование пациентов и их партнерш после имплантации протезов полового члена позволяет улучшить сексуальную активность и функцию [228].

3.1.4.4.1. 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/CXMTM и Coloplast AlphaTM) механические повреждения протезов в течение пяти лет встречаются в 5% случаев [111, 229, 230]. 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 [231–233]. В дальнейшем показатели развития инфекции могут снизиться еще на 1–2% благодаря установке протезов, содержащих антибиотика (AMS InhibizoneTM), или протезов с гидрофильным покрытием (Coloplast TitanTM) [111, 231, 234–237]. 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, 111, 214, 233, 238, 239]. 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% [232, 233, 238]. В большинстве случаев ревизию проводят при механических нарушениях или сочетании эрозии и инфекции [236, 240]. У 93% больных после ревизии достигаются хорошие функциональные результаты [231–233, 241, 242].

3.1.4.4.2. 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.

3.1.4.5. Клинические рекомендации по лечению эректильной дисфункции

Рекомендация	УД	СР
Перед лечением ЭД или одновременно с ним необходимо модифицировать образ жизни и факторы риска	1a	A
После РПЭ необходимо как можно раньше начать терапию, направленную на улучшение эрекции	1b	A
Если выявлена причина ЭД, поддающаяся лечению, необходимо корректировать ее в первую очередь	1b	B
Ингибиторы ФДЭ-5 – терапия первой линии	1a	A
Необходимо исключать неадекватное/неправильное назначение лечения и плохую информированность пациентов, поскольку они остаются основными причинами неэффективности ингибиторов ФДЭ-5	3	B
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	4	C
Интракавернозные инъекции – терапия второй линии	1b	B
Имплантация пенильных протезов – терапия третьей линии	4	C

3.1.4.6. 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 [243]. Наиболее высокая распространенность, составляющая 31% (у мужчин 18–59 лет), выявлена в исследовании NHLS в США [244]. 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 [245]. Согласно четырем подтипам ПЭ, предложенным Waldinger *et al.* [246], распространенность ПЭ составила 2,3% для первичной, 3,9% – вторичной, 8,5% – естественно изменяющейся и 5,1% – нарушения эякуляторной функции в форме ПЭ [247]. Распространенность вторичной и первичной ПЭ в общей популяции около 5% соответствует эпидемиологическим данным, согласно которым примерно у 5% мужчин время интравагинальной задержки семяизвержения (ВИЗС) составляет менее двух минут [248].

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-НТ [249]. Кроме того, патофизиология ПЭ в большой степени не изучена. В отличие от ЭД здесь отсутствует ухудшение физиологических условий, ведущее к выбросу эякулята из наружного отверстия уретры. У значительного числа мужчин, страдающих ЭД, также происходит и ПЭ [250, 251]. 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 [244, 245] в отличие от ЭД, частота которой увеличивается с возрастом. ПЭ не связана с семейным статусом и уровнем дохода [244]. Однако ПЭ более распространена среди мужчин с темной кожей и мужчин, имеющих латиноамериканских и мусульманских предков [252, 253], и может встречаться чаще у мужчин с низким уровнем образования [244, 250]. Другие факторы риска могут включать генетическую предрасположенность [204], слабое здоровье и избыточную массу тела [244], воспаление предстательной железы [255–257], нарушения функции щитовидной железы [258], сахарный диабет [259], эмоциональные переживания и стресс [244, 260], а также травмирующие переживания, связанные с прошлой сексуальной жизнью [244, 250]. Согласно данным единственного доступного исследования относительно тактик изменения/предупреждения риска [209], успешное устранение причины у пациентов с хроническим простатитом и ПЭ привело к значительному улучшению показателя ВИЗС и контролю эякуляции по сравнению с пациентами, не получавшими лечение [262].

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 [263, 264]. 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 [263, 265]. При

ПЭ не возникает нарушения влечения и интереса к сексуальным отношениям [266]. Удовлетворенность партнерши сексуальными отношениями уменьшается по мере возрастания степени заболевания [267]. Несмотря на серьезные последствия для психоэмоционального состояния и качества жизни, слишком мало мужчин с ПЭ обращается за помощью. В исследовании GSSAB 78% мужчин, сообщивших о сексуальной дисфункции, не обращались за профессиональной медицинской помощью или рекомендациями в отношении сексуальных нарушений [250]. При этом важно отметить, что намного чаще мужчины обращаются за помощью по поводу ЭД, чем в связи с ПЭ [250]. В исследовании PEPA только 9% мужчин, сообщивших о ПЭ, консультировались по этому поводу с врачом [245]. 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 [268, 269]. Специалист должен ободрить 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» [270]. Это определение DSM недавно было пересмотрено в 5-й версии руководства [271].

Международное общество сексуальной медицины (ISSM) приняло полностью новое определение ПЭ, являющееся первым научно обоснованным [272]. Преждевременная эякуляция – это нарушение сексуальной функции у мужчин, характеризующееся следующим:

- 1) эякуляция, которая всегда или почти всегда происходит до либо в течение одной 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 [273]:

- естественно изменяющаяся ПЭ, которая характеризуется непостоянными и нерегулярными преждевременными эякуляциями, представляющая собой естественные изменения при сексуальном контакте;
- нарушение эякуляторной функции в форме ПЭ, характеризующееся 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 [274].

3.2.3. Диагностика преждевременной эякуляции

Диагностика ПЭ основана на медицинском и сексуальном анамнезе пациента [275, 276]. 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, ее влиянию 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 [251, 277]. Более того, некоторые пациенты не знают, что потеря эрекции после эякуляции естественна, и могут ошибочно жаловаться на ЭД, хотя действительным нарушением является ПЭ [278]. Есть несколько совпадающих определений ПЭ с четырьмя общими факторами (табл. 10.7), что позволяет установить многомерный диагноз [279].

Таблица 10.7. 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 ВИЗС недостаточно для выявления ПЭ, потому что он заметно совпадает у мужчин с ПЭ и с отсутствием таковой [280, 281]. Более того, показатель ВИЗС непосредственно связан с осознанным контролем над эякуляцией, однако он не позволяет оценить наличие стресса и удовлетворенность половым актом [282]. 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 ВИЗС, субъективно оцененного самим пациентом [283]. Самостоятельно измеренные показатели ВИЗС взаимозаменяемы и правильно указывают на наличие ПЭ с 80%-ной чувствительностью и 80%-ной специфичностью [284]. Специфичность можно улучшить до 96%, объединив показатель ВИЗС 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 ВИЗС может быть завышен примерно на одну минуту, поэтому, если пациент обращается с первичной ПЭ, необходимо измерять ВИЗС с помощью секундомера [285]. Тем не менее для клинических исследований необходимо измерять показатель ВИЗС секундомером. Хотя ВИЗС – 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 [286].

3.2.3.2. Анкеты для оценки преждевременной эякуляции

Необходимость оценивать ПЭ объективно привела к созданию ряд анкет, основанных на использовании ИОП [279]. Возможность различить ПЭ и ее отсутствие дают только два вопросника:

- Диагностический опросник по преждевременной эякуляции (Premature Ejaculation Diagnostic Tool – PEDT) – вопросник, состоящий из пяти 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 [287, 288]. 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 – AИPE) – вопросник из семи 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 [289]. 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» [290]. Эти инструменты стали значимым этапом в процессе упрощения методологии исследований лекарственной терапии ПЭ [291], 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) [281], Индекс преждевременной эякуляции (Index of Premature Ejaculation – IPE) [292], Вопросник для оценки сексуального здоровья мужчин в отношении эякуляторной дисфункции (Male Sexual Health Questionnaire Ejaculatory Dysfunction – MSHQ-EjD) [293]. 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. Оно 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 [275].

3.2.3.4. Клинические рекомендации по диагностике преждевременной эякуляции

Рекомендации	УД	СР
Диагностика и классификация ПЭ основаны на медицинском и сексуальном анамнезах. Необходимо оценивать показатель ВИЗС (измеренный самостоятельно), ощутимый контроль, дистресс и трудности в отношениях из-за эякуляторной дисфункции	1a	A
Не проводите измерение ВИЗС секундомером в клинической практике	2a	B
Не используйте исходы, описанные пациентом (ИОП), в клинической практике	3	C
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	3	C
Рутинная лабораторная или нейрофизиологическая диагностика не рекомендуется. Их нужно назначать только при наличии специфических данных анамнеза или физикального обследования	3	C

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 развитых 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. 10.4 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 [294], а также его измененном варианте – методе сдавливания, предложенном Masters и Johnson [295].

- 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 интенсив-

ности 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 «стоп – старт» [296].

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 [264]. Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что поведенческая терапия наряду с функциональным сексологическим лечением позволяет повысить длительность и удовлетворенность от полового акта [297, 298].

При краткосрочном наблюдении эффективность составляет 50–60% [297, 298], и в небольшом числе работ показана эффективность поведенческих методик в увеличении показателя ВИЗС [299]. По данным рандомизированного двойного слепого исследования с переходом между группами, медикаментозное лечение (кломипрамином, сертралином, пароксетином и силденафилом) приводит к значительно большему увеличению показателя ВИЗС, чем поведенческая терапия [300]. Более того, клинический опыт свидетельствует о том, что улучшения, достигнутые применением этих методов, как правило, непродолжительны [301, 302]. 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 [303]. 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

Дапоксетин гидрохлорид – это СИОЗС короткого действия с фармакокинетическим профилем, удобным для лечения ПЭ «по требованию». Он быстро достигает максимальной концентрации в крови (1,3 часа) и обладает коротким периодом полувыведения (клиренс через 24 часа 95%) [304]. К настоящему времени в исследованиях по дапоксетину участвовал 6081 пациент [305]. 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 ВИЗС в 2,5 и 3 раза соответственно, а у больных с исходным показателем < 0,5 минуты увеличение составляет 3,4 и 4,3 раза [306, 307]. В рандомизированных контролируемых исследованиях дапоксетин в дозе 30 и 60 мг, принимаемый за один-два часа до полового акта, позволял с первой дозы увеличить показатель ВИЗС и контроль эякуляции, уменьшить стресс и повысить удовлетворенность половым актом. Эффективность дапоксетина у пациентов с первичной и вторичной ПЭ не отличается [307–309]. 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 [283]. У больных не отмечалось увеличения риска суицидальных мыслей или попыток к суициду, также при резком отказе от приема препарата не был выражен синдром отмены [310]. Кроме того, безопасность дапоксетина при лечении ПЭ выше, чем у других антидепрессантов [311].

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 [312]. 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 [313].

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-НТ на субнанолярном уровне, с незначительной

аффинностью к рецепторам к 5-НТ и слабым антагонизмом к 1А-адренорецепторам, допаминовым рецепторам D1 и рецепторам 5-НТ2В. Быстрое всасывание дапоксетина может привести к резкому повышению внеклеточной концентрации 5-НТ 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 [314].

3.2.4.2.2. *Нерецептурное применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и кломипрамина*

Эякуляция опосредована спинальным нервным центром, обеспечивающим эякуляцию [315, 316], под стимулирующим или ингибирующим влиянием из головного мозга и периферических центров [259]. Также в регуляции эякуляторной функции участвует нейротрансмиттер 5-гидрокситриптамин (5-НТ или серотонин). Замедляющее действие 5-НТ на эякуляцию, вероятно, обусловлено спинальной или супраспинальной активацией 5-НТ1В- и 5-НТ2С-рецепторов, в то время как стимуляция 5-НТ1А-рецепторов вызывает эякуляцию [314].

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 эффекта при ПЭ препараты группы СИОЗС следует назначать в течение одной-двух недель [314]. Продолжительный прием СИОЗС вызывает длительное повышение концентрации серотонина в синаптической щели, тем самым десенсибилизируя 5-НТ1А- и 5-НТ1В-рецепторы [317]. В 1973 г. впервые описано влияние на ПЭ кломипрамина, наиболее широко используемого серотонинергического трициклического антидепрессанта [318]. СИОЗС совершили революцию в лечении ПЭ, но с момента первой публикации о пароксетине в 1970 г. также изменили и представления о ПЭ [319]. 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 [320, 321]. Однако, несмотря на статистически значимое повышение ВИЗС, 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 ВИЗС 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 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 [322, 323].

Задержка эякуляции может начинаться через несколько дней после приема препарата, но более выраженной становится спустя одну-две 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) [318]. Частые побочные эффекты СИОЗС включают утомляемость, сонливость, зевоту, тошноту, рвоту, сухость во рту, диарею, потливость; обычно они выражены слабо и постепенно исчезают через две-три недели [274, 306]. 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 [283].

В одном контролируемом исследовании показана эффективность кломипрамина (но не пароксетина) «по требованию» за 3–5 часов до полового акта, хотя улучшение показателя ВИЗС было ниже, чем при ежедневном приеме этого же препарата [324]. Однако прием «по требованию» можно сочетать с первоначальным ежедневным приемом или одновременным ежедневным приемом низ-

ких доз препарата, для снижения риска развития нежелательных явлений [325, 326]. 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 [327]. В ряде исследований [328, 329] 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 показаны эффективность и безопасность этих препаратов для лечения ПЭ [330].

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 ВИЗС от одной минуты (в группе плацебо) до 6,7 минуты в группе лечения [331]. В другом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании применения крема с лидокаином и прилокаином показатель ВИЗС, измеряемый секундомером, статистически значимо увеличился с 1,49 до 8,45 минуты, в то время как в группе плацебо различий не было обнаружено (с 1,67 до 1,95 минуты) [332]. Крем с лидокаином и прилокаином (5%) наносят за 20–30 минут до полового акта. Увеличение времени местного анестезирования (30–45 минут) у значительного числа мужчин приводит к потере эрекции из-за снижения чувствительности полового члена [331]. Презерватив позволяет избежать размывания препарата в стенках влагалища со снижением их чувствительности.

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, содержащую 7,5 мг лидокаина и 2,5 мг прилокаина (TEMPЕ – 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 пять минут до полового акта. Геометрическое время ВИЗС в течение трех месяцев увеличилось с 0,58 до 3,17 минуты, а время до эякуляции – в 3,3 раза по сравнению с группой плацебо ($p < 0,001$) [333].

3.2.4.2.3.2. 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 обезболивания трамадол применяют в дозе 50–100 мг три или четыре 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 [334]. 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 [335].

В крупном рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом многоцентровом 12-недельном исследовании оценивали эффективность и безопасность двух доз трамадола (62 и 89 мг) в виде ОДТ для лечения ПЭ [336]. Ранее в исследовании биоэквивалентности показана схожая эффективность трамадола гидрохлорида и трамадола ОДТ. У пациентов с первичной ПЭ и показателем ВИЗС < 2 минут отмечалось увеличение медианы ВИЗС на 0,6 минуты (в 1,6 раза), 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 [337]. Более того, эффективность и безопасность трамадола подтверждены в систематических обзорах и метаанализах [338, 339].

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 стиму-

ляцией 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.

3.2.4.2.4. Другие препараты

3.2.4.2.4.1. Ингибиторы ФДЭ-5

Только в одном тщательно спланированном рандомизированном плацебоконтролируемом двойном слепом исследовании сравнивали силденафил с плацебо [340]. Хотя не отмечено статистически значимого улучшения показателя ВИЗС, 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 ВИЗС и удовлетворенность по сравнению с применением только пароксетина [341].
- Силденафил в сочетании с сертралином статистически значимо улучшил показатель ВИЗС и удовлетворенность по сравнению с применением только сертралина [342].
- Силденафил в сочетании с пароксетином и психологическим и поведенческим консультированием статистически значимо улучшил показатель ВИЗС и удовлетворенность половым актом у пациентов, у которых другие методы терапии оказались неэффективными [343].
- Эффективность тадалафила в комбинации с пароксетином в улучшении ВИЗС и удовлетворенности половым актом превосходит эффективность этих препаратов в режиме монотерапии [344].
- Наконец, применение силденафила в сочетании с поведенческой терапией статистически значимо улучшило показатель ВИЗС и удовлетворенность по сравнению с только поведенческой терапией [345].

Данные об эффективности других ингибиторов ФДЭ-5 при ПЭ (тадалафил и варденафил) ограничены [346, 347]. Однако в недавно проведенных метаанализах показано, что комбинация СИОЗС и ингибиторов ФДЭ-5 более эффективна, чем монотерапия этими препаратами [348–350].

3.2.4.3. 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 нерепрециптурные антидепрессанты, например ежедневное применение СИОЗС или кломипрамина, которые нельзя применять «по требованию». После прекращения приема всех антидепрессантов возможен рецидив ПЭ	1a

3.2.4.4. Рекомендации по лечению преждевременной эякуляции

Рекомендации	УД	СР
В первую очередь необходимо проводить лечение ЭД, других сексуальных дисфункций и ИМП (например, простатита)	2a	B
Фармакотерапия показана в качестве метода первой линии при первичной ПЭ	1a	A
Нерециптурное применение местных анестетиков является приемлемой альтернативой пероральному приему СИОЗС	1b	A
Трамадол в режиме «по требованию» является слабой альтернативой СИОЗС	2a	B
Не используйте ингибиторы ФДЭ-5 у пациентов с ПЭ, у которых нет ЭД	3	C
Поведенческая и сексологическая терапия могут играть роль в лечении вторичной ПЭ. Они обладают наибольшей эффективностью при комбинированном применении с лекарственными препаратами	3	C

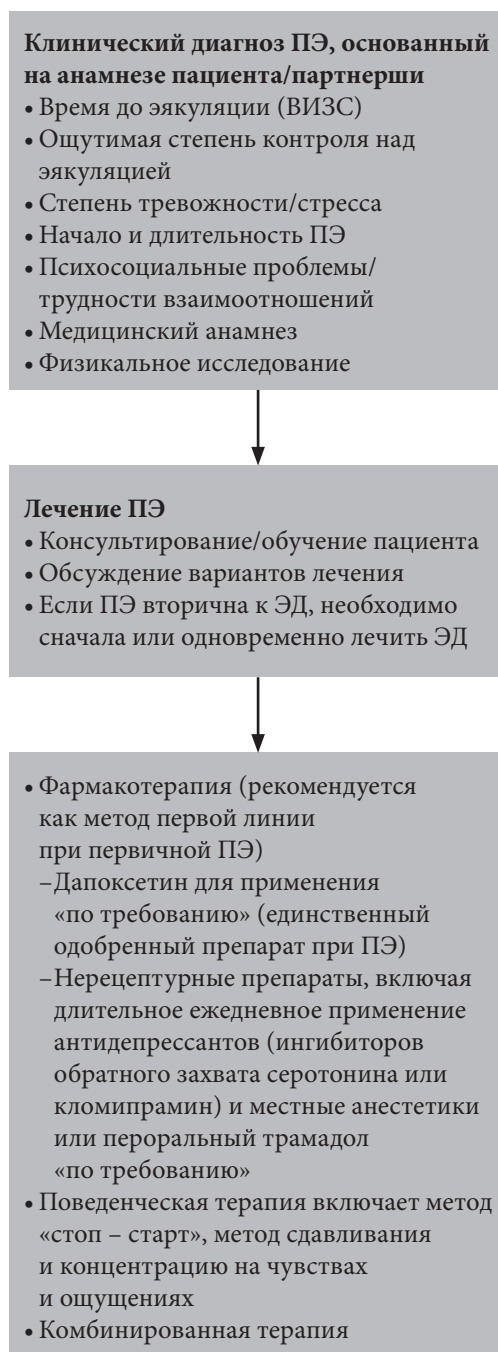


Рис. 10.4. Лечение ПЭ*

* Адаптировано по Lue et al., 2004 [351].

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% [352], а результаты другого показывают более высокую распространенность, до 4–10% при отсутствии гипоспадии [353].

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 искрив-

ление затрудняет проведение полового акта или делает его невозможным. Для подтверждения искривления и исключения других заболеваний необходимо только физикальное обследование во время эрекции [354].

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 неблагоприятное психическое состояние, что также указывает на необходимость коррекции врожденного искривления полового члена в детском возрасте [355]. 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 пликаций, которая позволяет развернуть кавернозные тела [356]. В большинстве случаев для профилактики потери чувствительности и ишемических изменений головки требуется выделение дорсального сосудисто-нервного пучка [358–360].

3.3.1.4. Резюме по данным литературы и рекомендации 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

Рекомендации	УД	СР
Используйте операцию Несбита или другие техники пликаций для лечения врожденного искривления полового члена у пациентов, которым показано хирургическое вмешательство	3	В

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 [361–368]. 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 [369]. 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) [370]. Длительный воспалительный ответ приводит к ремоделированию соединительной ткани в плотные фиброзные бляшки [370–372]. 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 [364, 368, 373, 374]. У пациентов с болезнью Пейрони выше частота контрактуры Дюпюитрена, с показателями до 9–39% [365, 375–377], а при этом болезнь Пейрони встречается у 4% больных с контрактурой Дюпюитрена [376].

3.3.2.1.4. Патогенез

Болезнь Пейрони имеет две различные фазы течения [378]. 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% [373, 379, 380]. У 35–45% больных на ранних стадиях отмечается болевой синдром [381]. В 90% случаев болевой синдром проходит, обычно в течение первых 12 месяцев после начала заболевания [379, 380].

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 [382].

3.3.2.1.5. Резюме по данным литературы по 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/ кальцифицирующая) 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 [383]. Также описано использование опросника PDQ для динамической оценки тяжести и прогрессирования психосексуальных расстройств и эффективности лечения как в исследованиях, так и в клинической практике [384].

Особое внимание необходимо уделять активности заболевания, поскольку это влияет на вид консервативного лечения и время хирургического вмешательства. Активная фаза более вероятна 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 трех месяцев относятся к широко принятым критериям стабилизации и направления больных на хирургическое лечение, если оно показано [379].

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 [380]. Стоит отметить отсутствие корреляции между размером бляшки и степенью искривления [385]. Важно измерять длину члена во время эрекции, поскольку это напрямую влияет на тактику лечения [386].

Обязательно необходимо проводить объективную оценку искривления полового члена во время эрекции. Это можно сделать по домашней фотографии (сделанной больным) при естествен-

ной эрекции (предпочтительно), или при вакуум-ассистированной эрекции, или после интракавернозной инъекции вазоактивных препаратов [387]. Эректильную функцию можно оценить с помощью стандартизированных опросников, например МИЭФ, хотя он не валидирован в популяции больных с болезнью Пейрони [65]. ЭД встречается достаточно часто (> 50%), но важно определять время ее появления – до или после развития болезни Пейрони. ЭД связана преимущественно с сосудистыми заболеваниями [373, 385]. Наличие ЭД может влиять на тактику лечения [388].

Измерение размера бляшки при УЗИ неточное и зависит от оператора, поэтому оно не рекомендуется в повседневной клинической практике [389]. УЗИ с доплерографией позволяет оценить сосудистые параметры [388].

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 доплерографией	2a

Рекомендации	УД	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	2b	B
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)	2a	B
В повседневной клинической практике не используются опросники по болезни Пейрони	2a	B
Для определения размера бляшек в повседневной клинической практике не используется УЗИ	3	C
УЗИ с доплерографией показано только для диагностики ЭД с целью оценки сосудистых параметров	2a	B

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 [380, 390]. 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. 10.8). Кроме того, предлагаются ударно-волновая терапия кальцифицированных бляшек и введение клостридиальных коллагеназ при плотных фибротических или кальцифицированных бляшках [378, 391]. 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 [391]. Кроме того, не изучена эффективность консервативного лечения в различных группах больных с ранней (воспалительной) или поздней (фибротической) фазой заболевания.

Таблица 10.8. 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
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 одинарной или двойной дозе 400 МЕ, поскольку он широко доступен, безопасен и имеет низкую стоимость [392]. В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании с переходом между группами не показано статистически значимого влияния на деформацию полового члена или размер бляшки [393]. Кроме того, получены противоречивые данные по отдаленному влиянию приема витамина Е в высоких дозах, которые урологи используют для лечения деформации полового члена [394].

Калия парааминобензоат (Потаба)

Считается, что калия парааминобензоат проявляет антифибротический эффект посредством связывания кислорода в тканях, повышения секреции гликозаминогликанов и усиления активности моноаминоксидаз [395]. В ранних исследованиях описано уменьшение искривления полового члена, размера бляшки и боли во время эрекции [396]. 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 [397]. 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 [398]. 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 [399].

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 два раза в сутки в течение трех месяцев) позволяет уменьшить боль, искривление полового члена и размер бляшек [400]. 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 [410].

Колхицин

Колхицин – это препарат, часто применяемый для лечения приступов подагры. Его применение при болезни Пейрони основано на противовоспалительном эффекте [402]. 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) [403]. В другом исследовании, включавшем 60 мужчин (колхицин 0,5–1 мг/сут в течение 3–5 месяцев с повышением до 2 мг два раза в сутки), в 95% случаев проходила боль при эрекции, а в 30% уменьшалась степень искривления [402]. Схожие результаты получены в неконтролируемом ретроспективном исследовании, включавшем 118 больных [404]. Нежелательные явления включали осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея), которые купировались при увеличении дозы препарата [402].

У больных с ранней стадией заболевания комбинация витамина Е и колхицина (600 мг/сут и 1 мг каждые 12 часов соответственно) в течение шести месяцев позволяет статистически значимо уменьшить размер бляшки и степень искривления без снижения болевого синдрома по сравнению с ибупрофеном по 400 мг/сут в течение шести месяцев [405].

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 два раза в сутки) и тамоксифен (20 мг два раза в сутки). Через три 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 тамоксифена частота побочных эффектов 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 трех 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 трех месяцев [407].

Пентоксифиллин

Пентоксифиллин – это неспецифический ингибитор фосфодиэстеразы, который снижает выработку TGF-1 и увеличивает фибринолитическую активность [408]. Более того, увеличение уровня оксида азота позволяет предотвратить прогрессирование заболевания или уменьшить фибрирование [409]. Предварительные данные из серий наблюдений показывают, что пентоксифиллин (400 мг три раза в сутки в течение шести месяцев) позволяет уменьшить искривление полового члена и параметры бляшки по данным УЗИ [409]. В другом исследовании, включавшем 62 пациентов, показана стабилизация или уменьшение содержания кальция в бляшках на фоне терапии пентоксифиллином в течение шести месяцев [410].

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 [411]. В ретроспективном контролируемом исследовании ежедневный прием тадалафила (2,5 мг в шесть 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 [412], 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 целевую 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 A2, супрессии иммунного ответа и снижения синтеза коллагена [413]. В небольших нерандомизированных исследованиях наблюдалось снижение размера бляшки и купирование болевого синдрома [414, 415]. В единственном слепом плацебоконтролируемом исследовании с введением в бляшку бета-метазона не показано статистически значимых изменений в деформации полового члена, размере бляшки и боли во время эрекции [416]. Нежелательные явления включают атрофию тканей, утончение кожи и иммуносупрессию [414].

Верапамил

Обоснованием введения верапамила (антагониста кальциевых каналов) в бляшку у пациентов с болезнью Пейрони служат данные, полученные *in vitro* [417, 418]. В различных исследованиях показано, что введение верапамила в бляшку позволяет статистически значимо уменьшить искривление полового члена и объем бляшки [419–423]. 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 [422]. Побочные эффекты встречаются редко (4%). Легкие побочные эффекты включают тошноту, головокружение, боль в половом члене и экхимоз [422]. В единственном рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании не показано статистически значимого изменения размера бляшки, искривления полового члена, боли при эрекции или размягчения бляшки [424]. В серии наблюдений молодой возраст и исходно более сильное искривление коррелировали с благоприятными результатами [425].

Клостридиальные коллагеназы

Клостридиальные коллагеназы – это хроматографически очищенные бактериальные ферменты, селективно расщепляющие коллаген, который считается первичным компонентом бляшки при болезни Пейрони [426–428]. 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 четыре 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 [427]. 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 [429].

Клостридиальные коллагеназы одобрены ЕМА 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 [430].

Недавно опубликован объединенный анализ безопасности шести 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 тяжести. 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%) [431].

Интерферон

В исследованиях *in vitro* интерферон 2b снижал пролиферацию фибробластов, синтез внеклеточного матрикса и коллагена фибробластами и улучшал процесс заживления в бляшке [432]. Инъекции в бляшку (5 × 10⁶ единиц интерферона 2b в 10 мл физраствора два 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 [433, 434]. Побочные эффекты включают боли в мышцах, суставах, синуситы, лихорадку и гриппоподобные симптомы. Для профилактики этих осложнений перед введением интерферона применяют нестероидные противовоспалительные препараты.

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 верапамилем [436]. 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 верапамилем 5 мг и дексаметазоном 8 мг получены противоречивые результаты [437, 438].

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 шесть 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 трех 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 [439].

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 [440]. В большинстве неконтролируемых исследований не показано положительного влияния при болезни Пейрони [441–443]. В проспективном рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании после четырех еженедельных лечебных сеансов по 2000 ударов каждый наблюдалось только статистически значимое уменьшение боли при эрекции [444].

Тракционные устройства

Использование непрерывной тракции при контрактуре Дюпюитрена повышает активность литических ферментов [445]. На начальном этапе это приводит к потере прочности бляшки, с последующим растворением и увеличением массы вновь синтезированного коллагена [445]. 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 на протяжении шести месяцев) [111]. 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 всех четырех больных. Лечение не было комфортным и удобным для пациентов, поскольку требовало использования устройства от двух до восьми часов в день в течение длитель-

ного периода, хотя при высокой мотивации оно хорошо переносилось [376]. За время наблюдения не отмечено 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 одного из трех пациентов тракционные устройства позволили уменьшить сложность операции (пликация вместо пластики) [446].

3.3.2.3.1.4. Резюме по данным литературы и рекомендации 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

Рекомендации	УЖ	СР
Консервативное лечение болезни Пейрони показано преимущественно больным с противопоказаниями или нежеланием проводить хирургическую коррекцию	3	С
Не используйте дистанционную ударно-волновую терапию для уменьшения искривления и размера бляшки	1b	С
Используйте тракционные и вакуумные устройства для уменьшения деформации и увеличения размера полового члена	2b	С
Не используйте введение стероидов в бляшку для уменьшения искривления, размера бляшки или боли в половом члене	1b	В
Не используйте пероральную терапию витамином Е и тамоксифеном для уменьшения искривления и размера бляшки	2b	В
Другие пероральные препараты (ацетиловые эфиры карнитина, пентоксифиллин, колхицин) не рекомендуются	3	С

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 [90]. Его можно проводить только при стабилизации заболевания в течение не менее трех месяцев, хотя также предлагается период 6–12 месяцев [447].

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 [378]. При врожденном искривлении полового члена и болезни Пейрони проводится два основных типа операций: по укорочению и удлинению полового члена [448].

Операции по укорочению включают краевую резекцию Несбита и технику пликаций, 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 пликаций белочной оболочки, или коррекция сложных деформаций. При всех типах операций стандартным подходом считается ретракция кожи полового члена с обрезанием (как способ профилактики послеоперационного фимоза) [448]. В последнее время получены данные о том, что обрезание не всегда необходимо, например, в случае нормальной крайней плоти до операции [449]. Наконец, для пациентов с болезнью Пейрони и эректильной дисфункцией при неэффективности медикаментозной терапии можно рассматривать хирургическую коррекцию искривления с одновременной имплантацией пенильных протезов [450].

Выбор наиболее подходящего метода хирургического лечения основан на оценке длины полового члена, степени искривления и состоянии эрекции, включая ответ на фармакотерапию при эректильной дисфункции [378]. В предоперационное консультирование также необходимо включать ожидания больного от операции. В настоящее время нет стандартизированных опросников по оценке хирургических результатов [90]. В литературе практически нет данных хорошо спланированных проспективных исследований, а опубликованные результаты имеют низкий уровень доказательности. Большинство данных получены в ретроспективных, несравнительных и нерандомизированных исследованиях или на основе мнения экспертов [378, 451].

3.3.2.3.2.1. Операции по укорочению полового члена

В 1965 г. Несбит впервые описал эллипсоидное иссечение белочной оболочки на уровне неэластического сегмента кавернозных тел для лечения врожденного искривления полового члена [452]. Через 14 лет эта операция стала эффективным методом лечения, в том числе при болезни Пейрони [453]. Методика основана на иссечении белочной оболочки 5–10 мм эллипсоидными разрезами или приблизительно 1 мм на каждые 10° искривления [448]. Операция Несбита дает прекрасные ближайшие и отдаленные результаты. Более чем у 80% больных достигается полное выпрямление полового члена [454]. Редко встречается рецидив искривления и снижение чувствительности (около 10%), с минимальным риском развития ЭД после операции [448, 455]. Укорочение полового члена остается наиболее частым осложнением операции Несбита [455]. Примерно у 85% пациентов укорочение не превышает 1–1,5 см, редко приводя к сексуальной дисфункции после операции [453, 456]. Больные часто описывают более выраженное уменьшение длины полового члена, чем это есть на самом деле [454, 455]. 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) [457].

Принцип операции пликаций 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 пликаций без разрезов [458–463]. Другая модификация, описанная как метод 16 швов, дает минимальное натяжение и выполняется под местной анестезией [464]. Использование нерассасывающихся швов

позволяет снизить число рецидивов искривления. Результаты и показатели удовлетворенности схожи с операцией Несбита [448]. Однако, несмотря на различные описанные модификации, уровень доказательности недостаточен для того, чтобы рекомендовать выполнение одного, а не другого метода.

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 [465].

Devine и Horton впервые предложили использование кожного трансплантата в 1974 г. [466]. С того времени описаны различные материалы для трансплантатов и методы операции (табл. 10.9) [467–481]. К сожалению, идеальный материал для пластики к настоящему времени не найден. 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% [482].

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 [448]. 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%) [472, 477, 480]. Влагалищная оболочка относительно бессосудистая, ее легко забирать, и она не имеет тенденции к сокращению из-за низкого метаболического обмена [470].

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 [483]. Трупный перикард (Tutoplast®) дает хорошие результаты, обеспечивая прекрасную прочность и эластичность/растяжение во всех направлениях на 30% [481]. 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 [481, 483].

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 [478].

Совсем недавно предложено использовать трансплантат слизистой губы. За счет быстрого возвращения спонтанной эрекции он дает прекрасные ближайшие результаты, и он не склонен сморщиванию, которое является основной проблемой трансплантатов. Кроме того, техника операции безопасна и воспроизводима, представляя собой хороший вариант лечения болезни Пейрони [469].

Пластика коллагеновой губкой (TachoSil®) дает многообещающие результаты. Основными преимуществами являются уменьшение времени операции и простая хирургическая техника. Кроме того, обеспечивается дополнительный гемостатический эффект [484].

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 [485]. Наличие ЭД до операции, применение более крупных трансплантатов, возраст более 60 лет и вентральное искривление считаются неблагоприятными прогностическими факторами [450]. 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 [448]. Применение геометрических принципов, предложенных Egidio, позволяет определить точное место рассечения, а также форму и размер дефекта, который необходимо покрыть [471].

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 [486].

Таблица 10.9. 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 10.10. Результаты хирургического лечения болезни Пейрони (данные различных несравнительных исследований) [453, 455–481, 483, 485]

	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 [376]. Хотя можно использовать любой тип протезов, наиболее эффективным методом в данной группе больных считается имплантация надувных протезов [480].

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») [487, 488]. 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 [487]. Хотя у большинства больных данный метод эффективен, для достижения адекватного выпрямления может потребоваться операция Несбита/гофрирование или иссечение/рассечение бляшки с пластикой трансплантатом [489–491].

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 [488].

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 [492].

Лечебный алгоритм

Выбор наиболее подходящего метода хирургической коррекции искривления полового члена основан на предоперационной оценке длины, степени искривления и состояния 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. 10.5.

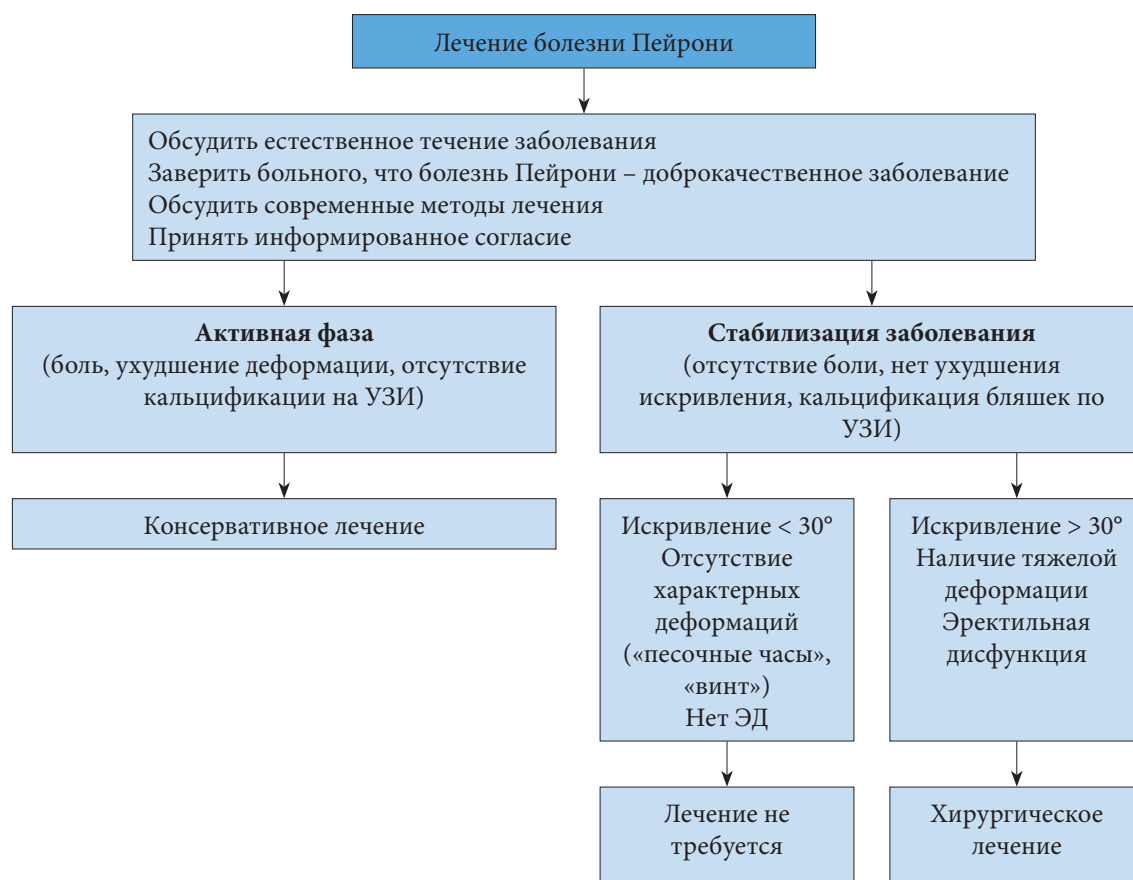


Рис. 10.5. Алгоритм лечения болезни Пейрони

Результаты различных методов хирургического лечения представлены в табл. 10.10. 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 [378, 448]. 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 [120]. 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 [455]. 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) [448].

Рекомендации по хирургическому лечению искривления полового члена	УД	СР
Хирургическое лечение показано при стабильной фазе болезни Пейрони в течение не менее трех месяцев (без болевого синдрома или прогрессии искривления) и обычно проводится через 12 месяцев после начала симптомов, если деформация мешает жить половой жизнью	3	С
Перед операцией необходимо оценить длину полового члена, степень искривления, эректильную функцию (включая ответ на фармакотерапию при эректильной дисфункции) и ожидания пациента	3	С
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, при степени искривления < 60° и отсутствии специфических деформаций (по типу «песочных часов», «винта»)	2b	В
Пластика с использованием трансплантата – это предпочтительный метод лечения болезни Пейрони у пациентов без достаточной длины полового члена, при степени искривления > 60° и наличии специфических деформаций (по типу «песочных часов», «винта»)	2b	В
Имплантация пенильных протезов с дополнительными вмешательствами (моделирование, пликация или пластика трансплантатом) рекомендуется пациентам с болезнью Пейрони и ЭД при неэффективности фармакотерапии	2b	В

3.4. Приапизм

3.4.1. Ишемический приапизм (веноокклюзивный, или приапизм низкого потока)

3.4.1.1. Эпидемиология и патофизиология

Ишемический приапизм – это наиболее частая форма приапизма, составляющая более 95% всех случаев [493, 494]. 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). При ишемическом приапизме наблюдаются временные изменения метаболического обмена в кавернозных телах, постепенно приводящие к гипоксии, гиперкапнии и ацидозу [495].

Ишемический вариант длительностью более четырех 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 [496, 497]. 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.

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 [422]. В отношении патофизиологии (табл. 10.11) в большинстве случаев не выявляется специфической причины [494, 498]. 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%) [194, 494, 496, 499, 500]. Самый высокий риск приапизма отмечается после введения комбинации на основе папаверина, с частотой приапизма < 1% при введении простагландина E1 [501].

После появления на рынке ФДЭ-5 описано несколько случаев приапизма [494]. У большинства из этих мужчин были другие факторы риска, поэтому остается непонятным, могут ли ингибиторы ФДЭ-

5 сами по себе вызвать ишемический приапизм [494]. 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 [501], с пожизненной вероятностью развития ишемического приапизма 29–42% [501–503] (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 [504].

Редко встречается приапизм, развивающийся в результате метастатического и местного прорастания, но он, как правило, связан с инфильтративным процессом [505]. 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. Его этиология неизвестна, но с ним могут быть связаны езда на велосипеде, травма, прием препаратов, половой акт, гематологические заболевания или прием альфа-блокаторов [506]. В кавернозных телах может формироваться врожденная сеть, которая является фактором риска [507].

Таблица 10.11. Потенциальные этиологические факторы ишемического приапизма

• Идиопатический
• Гематологические дискразии (серповидно-клеточная анемия, талассемия, лейкоemia; множественная миелома, вариант Нб Олмстеда, жировая эмболия при передании, гемодиализ, недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, 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, тиориадин 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 и рекомендации 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 ФДЭ-5; 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 [494]. 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. При отсутствии лечения приапизм может сохраняться несколько дней, с развитием в конечном счете эректильной дисфункции.

3.4.1.3. Диагностика



Рис. 10.6. Дифференциальная диагностика приапизма

3.4.1.3.1. Анамнез

Краеугольный камень в диагностике приапизма – это тщательный сбор анамнеза [494, 508]. Он должен включать информацию о наличии серповидно-клеточной анемии или других гематологических нарушений [9, 509], 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. 10.12). Анамнез помогает определить тип приапизма (табл. 10.13). Ишемический приапизм проявляется прогрессирующей болью в половом члене и ригидностью полового члена.

Таблица 10.12. Ключевые моменты при сборе анамнеза у пациента с приапизмом (адаптировано из Broderick et al. [420])

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 [494, 508].

При ишемическом приапизме из кавернозных тел аспирируют темную кровь (см. табл. 10.13) (УД 2b). Анализ газового состава крови необходим для дифференциальной диагностики артериального и ишемического приапизма (табл. 10.14). 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 [510–512] (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 [494, 512, 513]. 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 [514]. В этом исследовании у всех больных с сохранными гладкими мышцами по данным МРТ при последующем наблюдении сохранилась эректильная функция (УД 3).

Таблица 10.13. Основные признаки приапизма (адаптировано из Broderick et al. [494])

	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 10.14. Обычные показатели газового состава крови (адаптировано из Broderick et al. [1])

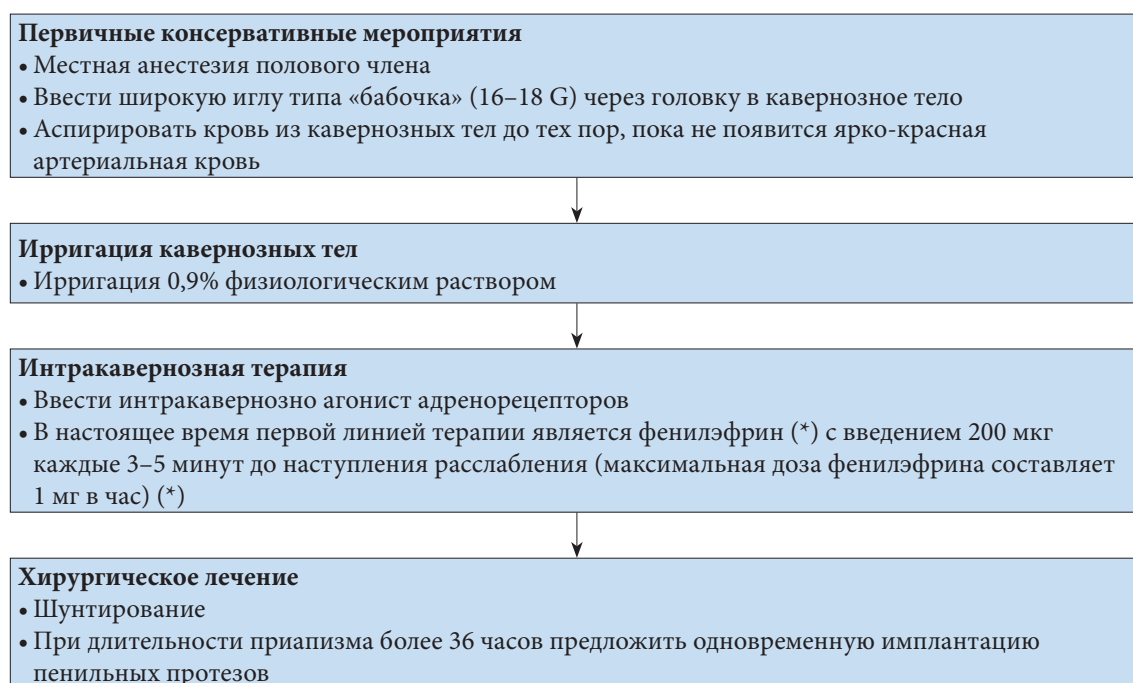
Источник	pO₂, мм Hg	pCO₂, мм. Hg	pH
Нормальная артериальная кровь (комнатная температура)	> 90	< 40	7,40
Нормальная смешанная венозная кровь (комнатная температура)	40	50	7,35
Ишемический приапизм (первая аспирированная кровь)	< 30	> 60	< 7,25

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	В
В диагностику приапизма обязательно входит физикальное исследование наружных половых органов, промежности и живота, которое помогает определить тип приапизма	В
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	В
Анализ газового состава аспирированной крови из кавернозных тел позволяет дифференцировать ишемический и артериальный приапизм	В
Цветное дуплексное УЗИ полового члена и промежности позволяет дифференцировать артериальный и ишемический приапизм в качестве альтернативы или дополнения к анализу газового состава крови	
При длительном эпизоде ишемического приапизма МРТ полового члена позволяет прогнозировать сохранность гладких мышц кавернозных тел и восстановление эректильной функции	В
Селективную ангиографию срамной артерии необходимо проводить только для лечения артериального приапизма при планировании эмболизации	В

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.



(*) 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. 10.7. Лечение ишемического приапизма

3.4.1.4.1. Методы лечения первой линии

При длительности ишемического приапизма более четырех 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 [494], однако отсутствуют данные по их эффективности.

Частичный приапизм обычно разрешается самостоятельно после анальгезии, и в таких случаях редко требуется хирургическое лечение [515].

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 четырех 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 перкутаным доступом на латеральной части ствола полового члена, используя сосудистый катетер размером 16 G или 18 G 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 [502] (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, 494, 516] (УД 4). Фармакологические препараты включают симпатомиметики или альфа-адреномиметики (табл. 10.15). Варианты симпатомиметиков для интракавернозного введения включают фенилэфрин, этилэфрин, эфедрин, эпинефрин, норэпинефрин и метараминол, которые эффективны более чем в 80% случаев [494, 516–524] (УД 2b). В редких случаях описано интракавернозное введение только адреналина [525].

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 [517, 521, 522] (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 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 [494, 516–518, 521, 522], поэтому рекомендуется оценка

артериального давления и пульса каждые 15 минут в течение часа. Это особенно важно у пожилых 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 [39]. При интракавернозном введении симпатомиметиков проводится мониторинг артериального давления, пульса и ЭКГ.

В целом, интракавернозное введение симпатомиметиков противопоказано пациентам, страдающим злокачественной или плохо контролируемой 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 [518] (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 [526, 527] (УД 3). Метиленовую синь в дозе 50–100 мг [526] необходимо вводить интракавернозно с экспозицией в течение пяти минут. После этого ее аспирируют и сдавливают половой член еще на пять минут [527]. 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 [525]) 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 [528–530] (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 [530].

Таблица 10.15. 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 [531–533] (УД 4).

Как и при других гематологических заболеваниях, необходимо проводить консультацию смежных специалистов [531, 533, 534]. 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, рекомендуются дополнительная оксигенотерапия и подщелачивание крови бикарбонатами [503, 532].

Также предлагается обменное переливание крови с целью увеличения доставки кислорода к тканям [535]. При принятии решения о переливании крови она должна быть Hb S-негативной, с типированием по Rh- и Kell-антигену [536]. 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 [537]. 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 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).

3.4.1.4.3. 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 [494, 516, 538].

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), хотя она скорее имеет медико-юридическое значение.

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) [494, 516].

Частота восстановления эректильной функции после создания шунтов при продолжительной эрекции очень низкая и напрямую связана со временем ишемии [463, 464]. При длительности приапизма более 36 часов происходит необратимое структурное и функциональное повреждение эректильной ткани [539]. Считается, что у пациентов с длительным эпизодом приапизма любая операция шунтирования служит только для уменьшения боли, без адекватного сохранения эректильной функции (УД 4) [541, 542].

Описано четыре типа операций по созданию шунтов [4, 494, 538, 542]. 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, 494, 501, 543, 544] (УД 3). Послеоперационные осложнения встречаются редко [545]. Шунт Винтера относительно простой для выполнения, но он обладает наименьшей эффективностью из всех дистальных шунтов [540].

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, 494, 543, 546, 547] (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, 494, 543, 548] (УД 3). 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 [548].

Открытые дистальные (кавернозно-гландулярные) шунты

Операция Эль-Гораба: открытое иссечение циркулярного конического лоскута дистальной части белочной оболочки через головку с последующим ушиванием кожи непрерывным швом рассасывающейся нитью [4, 494, 543, 549, 550] (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 облегчения дренирования крови используют ручную компрессию полового члена в направлении от проксимального к дистальному. После детумесценции кожу головки ушивают как при операции Эль-Гораба [4, 494, 543, 551, 552] (УД 3). Описанные осложнения включают раневую инфекцию, некроз кожи полового члена и уретро-кожный свищ [552].

Открытые проксимальные (кавернозно-гландулярные) шунты

Операция Квакелыса: через мошоночный или промежностный доступ создается проксимальный открытый шунт между губчатым и кавернозным телом. Наиболее частые осложнения включают развитие уретро-кавернозных свищей, стриктуры уретры или кавернозита [4, 494, 538, 553] (УД 3). При промежностном доступе к кавернозному телу ниже риск повреждения уретры.

Венозные анастомозы/шунты

Операция Грэйхака: заключается в мобилизации подкожной вены ниже места впадения в бедренную вену и анастомоз с кавернозным телом «конец в бок». Венозные шунты могут осложняться формированием подкожно-бедренных тромбов и тромбозом болей легочной артерии [4, 494, 554–556] (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 [557–560] (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 [557, 559], а также небольшую частоту повторных вмешательств [557]. 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 [561].

В настоящее время нет четких показаний к немедленной имплантации пенильных протезов у больных с ишемическим приапизмом [516]. Относительные показания включают [494] (УД 4):

- длительность приапизма более 36 часов [560];
- 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 [494, 557] (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 [538, 557, 562, 563]. После ишемичес-

кого приапизма часто развивается ЭД [494, 564]. К сожалению, эти осложнения могут развиваться, несмотря на успешное лечение приапизма после эффективных методов первой или второй линии.

Имплантиция 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 [494, 516]. При выраженном фиброзе кавернозных тел установка полужестких протезов предпочтительна в сравнении с имплантацией надувных протезов [557, 565] (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 [566] (УД 3).

3.4.1.5. Резюме по данным литературы и рекомендации 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 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 эректильной дисфункции неизбежно, поэтому рекомендуется немедленная имплантация пенильных протезов. Ее проведение в более поздние сроки может быть затруднительным из-за выраженного фиброза кавернозных тел	2b

3.4.1.3.5. Рекомендации по диагностике ишемического приапизма

Рекомендации	СР
Лечение ишемического приапизма необходимо начинать как можно раньше (в течение 4–6 часов) и проводить его пошагово	В
Первый шаг в лечении ишемического приапизма – декомпрессия кавернозных тел путем аспирации до появления свежей крови	С
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	С
При рецидиве приапизма после аспирации следующий шаг – интракавернозное введение симпатомиметика	В
При рецидиве приапизма после аспирации и интракавернозного введения симпатомиметика необходимо повторить эти шаги несколько раз перед проведением хирургического лечения	С
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	В
Хирургическое лечение рекомендуется только при неэффективности аспирации крови и интракавернозного введения симпатомиметиков или при длительности приапизма не более 72 часов	С
Вначале показана установка дистальных шунтов, а при их неэффективности – проксимальных	С
При длительности приапизма более 36 часов или неэффективности всех проводимых вмешательств рекомендуется предлагать немедленную имплантацию пенильных протезов	С

3.4.1.6. 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 [494, 512, 513, 567, 568]. Обычно приапизм высокого потока вызывается тупой травмой промежности или полового члена [569], которая приводит к повреждению кавернозной артерии с формированием фистулы между артерией и лакунарными пространствами синусоидной ткани [568]. Нерегулируемый ток крови приводит к сохраняющейся эрекции, возможно посредством стимуляции эндотелиальной NO-синтазы турбулентным кровотоком [570]. При сексуальной стимуляции частичная эрекция может усиливаться за счет расслабления трабекулярных гладких мышц, приводящего к активации корпорального веноокклюзивного механизма [568, 571].

Между травмой и развитием приапизма обычно наблюдается перерыв, который может достигать двух-трех недель [571]. 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 [572, 573] или острым повреждением спинного мозга [574]; также он может развиваться после интракавернозной инъекции или аспирации при повреждении кавернозной артерии или ее ветви [575, 576]. В таких случаях он может осложнять течение ишемического приапизма. Также описано его развитие после внутренней оптической уретротомии [577] и операции Несбита [578]. Хотя серповидно-клеточная анемия обычно приводит к развитию ишемического варианта, описаны единичные случаи артериального приапизма [579].

3.4.2.1.1. Резюме по данным литературы и рекомендации 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 [494]. 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. 10.12. Артериальный приапизм предполагается при отсутствии боли и неполной ригидности полового члена (см. табл. 10.13). 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 ригидные (см. табл. 10.13). 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 (см. табл. 10.13) (УД 2b). Анализ газового состава крови необходим для дифференциальной диагностики артериального и ишемического приапизма (см. табл. 10.14).

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 [510–512] (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 [580, 581]. Однако, учитывая инвазивный характер, ее необходимо проводить только в случае артериального приапизма, когда планируется эмболизация [494, 508] (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 [582].

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 [494, 508] (УД 3).

3.4.2.4.1. Консервативное лечение

Консервативное лечение включает аппликацию льда на промежность или сдавление промежности [512, 567, 583, 584]. Его можно проводить во всех случаях, особенно у детей [585] (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 [586]. Однако следует учитывать риск развития сексуальной дисфункции.

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.

3.4.2.4.1.1. Селективная артериальная эмболизация

Селективную артериальную эмболизацию можно проводить аутологичным сгустком [587–589], гелем или губкой [588, 590] или более перманентными веществами, включая спирали [588, 590–592] или акриловый клей [593] (УД 3). В относительно небольших нерандомизированных исследованиях эффективность составляет до 89% [594]. 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 [494, 595].

После чрескожной эмболизации достаточно наблюдения в течение одной-двух недель. Эффективность эмболизации можно определить при клиническом обследовании и на цветном дуплексном УЗИ [436]. При наличии сомнений требуется выполнение повторной артериографии. После однократной эмболизации частота рецидива может достигать 7–27% [588, 589, 596] (УД 3). В редких случаях необходима повторная эмболизация. Сексуальная функция после эмболизации может ухудшаться, но примерно у 80% пациентов наблюдается ее полное восстановление [596, 597] (УД 3).

Хотя описана эффективность эмболизации у детей, она технически затруднительна и требует участия специалиста по интервенционным радиологическим вмешательствам у детей [520, 598].

3.4.2.4.2. Хирургическое лечение

Хирургическое лечение включает селективную перевязку фистулы через транскорпоральный доступ под контролем цветного дуплексного УЗИ [4, 509, 599]. 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).

3.4.2.4.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению артериального приапизма

Резюме по данным литературы	УД
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 рекомендации 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

Рекомендации	СР
Приапизм высокого потока не требует экстренного вмешательства, поэтому можно спланировать его лечение	B
Консервативное лечение включает аппликацию льда на промежность или сдавление промежности. Оно может быть эффективным, особенно у детей. Андрогенную депривацию можно использовать только у взрослых	C
Проводите селективную эмболизацию артерии с использованием временных или постоянных эмболов	B
При рецидиве артериального приапизма после селективной эмболизации необходима повторная операция	B
Селективная перевязка фистулы остается последним вариантом лечения при неэффективности эмболизации	C

3.4.2.4.4. 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

Эпидемиологических исследований по перемежающемуся приапизму не проводилось [8, 600]. Рецидивирующий приапизм часто развивается у пациентов с серповидно-клеточной анемией (42–64%) [601, 602], 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 четырех часов), повышен риск развития перемежающегося приапизма [564].

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 [494, 504, 532, 603, 604].

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 [532, 603]. 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. 10.12. В анамнезе обычно выявляются повторные эпизоды продолжительной эрекции. Эпизод приапизма обычно начинается во время сна, а после пробуждения 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 группе недоступны опубликованные хорошо спла-

нированные контролируемые исследования эффективности и безопасности этих методов лечения [503, 532, 603].

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 [605]. Побочные эффекты лекарственной терапии включают тахикардию и чувство «замирания» сердца. Также для терапии первой линии можно использовать псевдоэфедрин, широко применяемый пероральный антиконгестант [529]. 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, 606, 607]. 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 [503, 532, 608]. Для этого используют агонисты или антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), антиандрогены или эстрогены [609] (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 [610] (УД 3) и кетоконазол, противогрибковый препарат, который снижает синтез тестостерона в надпочечниках и яичках [608, 611] (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 [503, 532, 612]. Использование поддерживающей дозы дигоксина (0,25–0,5 мг/сут) при идиопатическом перемежающемся приапизме снижает число обращений в больницу и улучшает качество жизни [532]. 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 [612] (УД 2b). Частые побочные эффекты включают снижение либидо, анорексию, тошноту, рвоту, спячение, 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 [503, 532]. При пероральном приеме он позволяет профилактировать перемежающийся приапизм, связанный с введением алпростадилла, с частотой детумесценции 36% [539] (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 [530] (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. Предполагаемый механизм действия связан с ингибированием потенциалзависимых кальциевых каналов, которые облегчают синаптическую передачу [608], и снижением уровня тестостерона и фолликулостимулирующего гормона [613]. Препарат принимается в дозе 400 мг четыре раза в сутки, до 2400 мг ежедневно, до полной детумесценции полового члена, с последующим приемом поддерживающей дозы 300 мг/сут [614] (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 [503]. Пероральный прием баклофена обладает небольшой эффективностью, и его обычно не используют при перемежающемся приапизме, хотя интратекальное введение препарата более эффективно [532, 615–617] (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 [608, 618]. Этот препарат обладает доказанной эффективностью при серповидно-клеточной анемии и улучшает ожидаемую продолжительность жизни [531, 619]. В литературе приводятся ограниченные данные по профилактическому использованию гидроксиуреи у пациентов с серповидно-клеточной анемией и рецидивирующим приапизмом (УД 3) [608, 618, 620]. 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 [503, 532, 621–625] (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 неделю после начала систематического приема ингибиторов ФДЭ-5. В литературе не описано нарушения сексуальной функции (УД 3). Действие ингибиторов ФДЭ-5 основано на увеличении 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 [503, 532, 621, 624].

3.4.3.4.9. Интракавернозные инъекции

У некоторых пациентов с перемежающимся приапизмом, которые начали получать системную терапию для профилактики рецидива нежелательных эрекции, может не наблюдаться быстрого терапевтического эффекта. В таких случаях могут временно потребоваться интракавернозные самостоятельные инъекции симпатомиметиков на дому [503, 532]. Наиболее часто используют фенилэфрин и этилэфрин (как описано выше для лечения ишемического приапизма) [4, 494, 600, 607] (УД 3). Частые побочные эффекты включают гипертензию, коронарную ишемию и аритмию.

Тканевой 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 [608, 626] (УД 3). Наиболее частый побочный эффект – это небольшое кровотечение.

3.4.3.4.10. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению перемежающегося приапизма

Рекомендации	СР
Основная цель лечения пациентов с перемежающимся приапизмом заключается в профилактике последующих эпизодов, для которой обычно используется фармакотерапия	В
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	С
Можно использовать другие системные препараты (дигоксин, альфа-адреномиметики, баклофен, габапентин, тербуталин), но литературные данные по их применению ограничены	С
Лечение каждого обострения не отличается от лечения ишемического приапизма	В
Для профилактики последующих эпизодов можно использовать гормональную терапию (преимущественно аналоги или антагонисты ГнРГ) и/или антиандрогены. Эти препараты не следует применять до полового созревания	С
Лечение ингибиторами ФДЭ-5 необходимо начинать только, когда половой член находится в расслабленном состоянии	С
Дигоксин, альфа-адреномиметики, баклофен, габапентин или тербуталин можно использовать только у пациентов с очень частыми и неконтролируемыми эпизодами	С
Для лечения острого эпизода на промежуточной основе можно рекомендовать самостоятельные интракавернозные инъекции симпатомиметиков на дому, до тех пор пока не разрешится ишемический приапизм	С

3.4.3.5. 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.

Рекомендации по мужскому бесплодию

JA. Jungwirth (председатель), T. Diemer (вице-председатель), Z. Кора,
C. Krausz, H. Tournaye

Помощники в составлении рекомендаций: B. Kelly, R. Pal

Перевод: К.А. Ширанов

Научное редактирование: О.И. Аполихин, Е.А. Ефремов, А.А. Камалов,
В.А. Божедомов, Д.А. Охоботов

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
4.	ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И ДИАГНОСТИКА – ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ	7
4.1.	Прогностические факторы	7
3.2.	Рекомендации и эпидемиология и этиология	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	13
5.2.2.4.	Другие aberrации X-хромосомы	13
5.2.3.	Y-хромосома и мужское бесплодие	13
5.2.3.1.	Клинические проявления микроделеций Y-хромосомы	13
5.2.3.1.1.	Выявление микроделеций в Y-хромосоме	14
5.2.3.1.2.	Генетическое консультирование при делециях AZF	14
5.2.3.1.3.	Y-хромосома: делеция gr/gr	14
5.2.3.1.4.	Аутосомные мутации и тяжелые фенотипические изменения, включая бесплодие	14
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	17
5.3.1.	Классификация	17
5.3.1.1.	Интрастестикулярная 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	18
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.	Интрастестикулярная 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	19
5.3.3.5.	Обструкция семявыбрасывающего протока	19
5.4.	Варикоцеле	19
5.4.1.	Классификация	19
5.3.4.	Резюме по данным литературы и рекомендации по обструктивной азооспермии	19
5.4.2.	Диагностика	20
5.4.3.	Основные положения	20
5.4.3.1.	Варикоцеле и бесплодие	20
5.4.3.2.	Варикоцелэктомия	20
5.4.3.3.	Профилактическая варикоцелэктомия	20
5.4.4.	Лечение	20
5.5.	Гипогонадизм	21
5.5.1.	Эпидемиология и этиология	21
5.4.5.	Резюме по данным литературы и рекомендации по варикоцеле	21
5.5.2.	Гипогонадотропный гипогонадизм: этиология, диагностика и лечение	22
5.6.	Крипторхизм	23
5.6.1.	Этиология и патогенез	23
5.6.1.1.	Патофизиологические эффекты крипторхизма	23
5.6.1.1.1.	Дегенеративные изменения герминогенных клеток	23
5.5.3.	Резюме по данным литературы и рекомендации по гипогонадизму	23
5.6.3.	Резюме по данным литературы и рекомендации по крипторхизму	24
5.6.1.1.2.	Связь с фертильностью	24
5.6.1.1.3.	Герминогенные опухоли	24
5.6.2.	Лечение крипторхизма	24
5.6.2.1.	Гормональная терапия	24
5.6.2.2.	Хирургическое лечение	24
5.7.	Идиопатическое мужское бесплодие	25
5.7.1.	Лечение	25
5.7.1.1.	Эмпирическое лечение	25
5.8.	Мужская контрацепция	25
5.7.2.	Рекомендации по идиопатическому мужскому бесплодию	25
5.8.1.	Вазэктомия	26
5.8.1.1.	Техника операции	26
5.8.1.1.1.	Осложнения	26
5.8.1.1.2.	Неэффективность вазэктомии	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 выделения 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	28
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
5.9.3.1.1.	Анализ эякулята	29
5.9.3.1.2.	Лечение	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	31
5.11.	Нарушения эякуляции	31
5.11.1.	Классификация и этиология	31
5.11.1.1.	Анеякуляция	31
5.11.1.2.	Аноргазмия	32
5.11.1.3.	Отсроченная эякуляция	32
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	33
5.11.3.	Лечение	33
5.11.3.1.	Этиотропное лечение	33
5.11.3.2.	Симптоматическая терапия	33
5.11.3.2.1.	Преждевременная эякуляция	33
5.11.3.2.2.	Ретроградная эякуляция	33
5.11.4.	Резюме по данным литературы и рекомендации по нарушению эякуляции	34
5.11.3.2.3.	Анеякуляция	34
5.12.	Криоконсервация сперматозоидов	34
5.12.1.	Показания к хранению	35
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

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, относящимся 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 и 2015 гг. В 2016 г. проведен обширный поиск, охватывающий все вопросы рекомендаций, которые обновлены соответствующим образом.

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 EAU European Urology [1–3]. В 2012 г. опубликована отдельная статья по вазэктомии [2]. Все документы доступны для просмотра и скачивания на сайте EAU: <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>.

1.4. Состав рабочей группы

Рабочая группа EAU 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 EAU: <http://www.uroweb.org/guideline/male-infertility/>.

2. МЕТОДЫ

2.1. Введение

Использованная в тексте литература оценивалась по уровню доказательности (УД), а рекомендации градировали по степени (СР) согласно системе, модифицированной из классификации Оксфордского центра медицинских исследований, основанной на доказательствах. Дополнительную информацию по методологии можно найти в общем разделе «Методологии» настоящего печатного издания или в онлайн-версии на сайте EAU: <http://www.uroweb.org/guideline/>.

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

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 2017 г. был проведен обширный поиск, охватывающий все вопросы рекомендаций, начиная с последней отметки апреля 2015 г. по апрель 2016 г. в базе данных Embase, Medline и центральном реестре контролируемых исследований Кокрана, с ограничением по обзорам, метаанализам и метаанализам рандомизированных контролируемых исследований. Поиск позволил найти 409 статей, из которых в анализ включено девять. 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 обновление рекомендаций 2018 г. по мужскому бесплодию будут включены результаты продолжающихся и новых систематических обзоров.

В настоящее время проводятся следующие систематические обзоры:

- Какие преимущества и недостатки диет- и/или фармакологической терапии и влияние на частоту наступления беременности и параметры эякулята и вред у мужчин с идиопатическим бесплодием? [5].

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) [6].

Приблизительно 15% сексуально активных пар не достигают беременности в течение года и обращаются за помощью по этому поводу. Каждая восьмая пара имеет проблемы при попытке зачать первого ребенка, а каждая шестая пара – при зачатии второго и следующего ребенка. В конечном счете 3% женщин остаются бездетными, а 6% уже рожавших женщин не способны иметь столько детей, сколько они хотят [7]. 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 [6]. Фертильность мужчин может снижаться в результате следующих факторов [6]:

- 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 табл. 11.1 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.

Таблица 11.1. Факторы, связанные с мужским бесплодием, и их процентное распределение у 10 469 пациентов [8]

Диагноз	Неотобранные пациенты (n=12945), %	Пациенты с азооспермией (n=1446), %
Все	100%	11,2%
<i>Бесплодие известной (предполагаемой) причины</i>	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
<i>Идиопатическое бесплодие</i>	30,0	13,3

Таблица 11.1. Факторы, связанные с мужским бесплодием, и их процентное распределение у 10 469 пациентов [8]

Диагноз	Неотобранные пациенты (n=12945), %	Пациенты с азооспермией (n=1446), %
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 Калмана	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
Генетические/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

3.2. Рекомендации и эпидемиология и этиология

Рекомендации	СР
Для определения причины бесплодия необходимо проводить одновременное обследование обоих партнеров	С
При диагностике и лечении мужского бесплодия необходимо учитывать фертильный статус женщины, так как он может влиять на конечный результат	В
Уролог-андролог должен обследовать каждого мужчину с бесплодием, включая пациентов с изменениями эякулята, на предмет патологии органов мочеполовой системы	С

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 два года и олигозооспермией в качестве первичной причины бесплодия кумулятивный показатель наступления беременности составляет 27% [9]. Возраст женщины является наиболее важным фактором, независимо влияющим на эффективность вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [10]. 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 [11]. При наличии в анализе эякулята отклонений от нормы показано тщательное обследование у андролога (табл. 11.2). 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) [12]. Достигнут консенсус о том, что современная сперматология должна следовать данным рекомендациям.

Таблица 11.2. 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)
<i>Другие пороговые значения, определенные консенсусом</i>	
рН	> 7,2
Пероксидаз-положительные лейкоциты (106/мл)	< 1,0
<i>Исследования по выбору</i>	
<i>MAR-тест – подвижные сперматозоиды, покрытые антителами, %</i>	< 50
<i>Тест на иммуногенность подвижных сперматозоидов с адгезированными частицами, %</i>	< 50
<i>Содержание цинка в эякуляте, нмоль/эякулят</i>	> 2,4
<i>Содержание фруктозы в эякуляте, нмоль/эякулят</i>	> 13
<i>Содержание нейтральной альфа-глюкозидазы в эякуляте, мЕД/эякулят</i>	< 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
Анализ эякулята должен проводиться согласно рекомендациям, отраженным в ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека (5-е издание)	А*
Если в соответствии с критериями ВОЗ есть отклонения от нормы по крайней мере в двух анализах эякулята, необходимо провести андрологическое обследование	А*
При диагностике и оценке мужского бесплодия необходимо следовать стандартам ВОЗ 2010 г. по обследованию, постановке диагноза и лечению	С

5. СОСТОЯНИЯ, КОТОРЫЕ ПРИВОДЯТ К МУЖСКОМУ БЕСПЛОДИЮ

5.1. Первичные сперматогенные нарушения

5.1.1. Этиология

Причины тестикулярной недостаточности представлены в табл. 11.3.

Таблица 11.3. Причины тестикулярной недостаточности

Факторы	Причины
Врожденные	Анорхия
	Дисгенезия яичек
	Генетические аномалии (аномалии кариотипа, включая делеции Y-хромосомы)
Приобретенные	Травма
	Перекрыт 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
Идиопатические формы	Хирургические операции, которые могут нарушить кровоснабжение яичек и вызвать их атрофию
	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);
- перекрыт и травма 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;
- гинекомастия;
- 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 [12].

5.1.2.2. Определение уровня гормонов

У мужчин с тестикулярной недостаточностью, как правило, определяется гипергонадотропный гипогонадизм (высокие уровни 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 [13, 14].

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, неомогенность 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) [11].

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 [15–17]. 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 [18–21].

Результаты ИКСИ хуже при использовании сперматозоидов, полученных от мужчин с НОА, по сравнению со сперматозоидами, полученными из эякулята мужчин с обструктивной азооспермией (ОА) (19 и 28%) [23–29]. 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 последующей ИКСИ мог стать генетическим отцом ребенка [30]. Здоровье новорожденных по параметрам при рождении, аномалиям и хромосомным aberrациям в крупной когорте детей, рожденных после ВРТ с использованием тестикулярных сперматозоидов, сравнимо с показателями у детей, зачатых естественным путем [31].

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	2а
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	2а
У 30–50% пар с НОА достигаются 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	А
Мужчинам с НОА необходимо выполнять биопсию яичка с TESE из множества участков (или микро-TESE) для определения сперматогенеза и диагностики внутривидовой герминогенной неоплазии неклассифицированного типа	А

5.2. Генетические нарушения при бесплодии

Урологи, практикующие в сфере репродуктивной андрологии, должны понимать генетические аномалии, связанные с мужским бесплодием, чтобы они могли 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 [32].

5.2.1. Хромосомные аномалии

Хромосомные нарушения могут быть связаны как с нарушением 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% [33]. 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 (0,25%) – в аутосомных хромосомах [33]. 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 [34, 35]. Наибольший риск выявления хромосомных aberrаций отмечается у мужчин с азооспермией.

На основании частоты встречаемости хромосомных aberrаций у пациентов с различной концентрацией сперматозоидов кариотипирование рекомендуется проводить мужчинам с азооспермией или олигозооспермией (число сперматозоидов < 10 млн/мл) [35]. В недавно проведенном исследовании предложено проводить анализ кариотипа только мужчинам с НОА с целью профилактики нежелательных исходов беременности [36]. При наличии семейного анамнеза рецидивирующих аборт, задержке 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 [37]. 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 [38]. Уровень тестостерона нормальный или низкий, уровень эстрадиола нормальный или повышен, уровень ФСГ повышен. Либида 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 варьируют – 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 (дизомия 13, 18 и 21-й хромосом), тем более серьезной может быть проблема хромосомной патологии плода, зачатого с использованием ИКСИ [39].

Образование сперматозоидов 24,XY встречается у 0,9 и 7% мужчин с мозаицизмом при синдроме Клайнфельтера [40, 41] и у 1,36–25% мужчин с соматическим кариотипом 47,XXY [42–45]. Пациентам с азооспермией в качестве метода лечения следует предлагать TESE (эффективность 42%) или микро-TESE (эффективность 57%), поскольку в 50% случаев можно выделить сперматозоиды [46]. 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 47,XXY при использовании ИКСИ без предимплантационной генетической диагностики (ПГД) [37]. Однако исследования, основанные на ИКСИ в сочетании с ПГД у 113 эмбрионов, показали, что по сравнению с контролем имеется значительное снижение частоты получения нормальных эмбрионов от пар с синдромом Клайнфельтера (54 против 77,2%) [45]. Из-за значительного учащения нарушений в половых и аутосомных хромосомах эмбрионов у пациентов с синдромом Клайнфельтера строго для исследования кариотипа рекомендуется ПГД или амниоцентез.

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 [47].

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 [48, 49].

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 [33, 50–52] сперматогенеза, также она наблюдается при наличии транслокаций [53]. FISH-анализ сперматозоидов показан для оценки состояния сперматозоидов только у мужчин с определенными андрологическими заболеваниями, например макроцефалией [52].

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 аносемия, 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 [52, 53].

Можно относительно легко индуцировать сперматогенез с помощью гормональной терапии [54], 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 (ЛСНА) до полной (ПСНА). Фенотипические признаки ПСНА включают наличие женских наружных половых органов и отсутствие волос на лобке (синдром Морриса). Неполная форма СНА 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 [55–58] и фертильных мужчин [59] описано только несколько подобных мутаций.

5.2.2.4. Другие абберрации 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 [60]. 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 [61, 62]. 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 [63, 64].

5.2.3. Y-хромосома и мужское бесплодие

Микроделеции Y-хромосомы носят название AZFa, AZFb и AZFc [65]. 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 [66]. В каждом регионе AZF выявлены разные гены-кандидаты [67]. Поскольку делеции возникают в нескольких генах, а не в одном, роль AZF-генов 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 [68].

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 ее негативное влияние на сперматогенез [69];
- 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 [66].

Специфичность и вышеприведенные генотипические/фенотипические корреляции дают основания для проведения анализа делеций Y-хромосомы в диагностических и прогностических целях при выделении сперматозоидов из яичек [66].

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 (ЕАА) [66] и программе внешнего контроля качества ЕАА/ЕМNQ (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 ЕАА устанавливают праймеры, которые способны выявить > 95% клинически значимых делеций [70].

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 [70], но имеются данные о том, что у сыновей размер микроделеций может быть больше [71]. 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 [72, 73], что определяет потенциальный риск развития синдрома Турнера (45,X0) и других фенотипических нарушений, связанных с мозаицизмом половых хромосом, включая промежуточные половые органы [74]. Несмотря на этот теоретический риск, дети, рожденные от отцов с микроделециями Yq, фенотипически нормальны [66, 70]. Это может быть связано со сниженным уровнем имплантации и более высокой частотой самопроизвольных аборт, 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 [75]. 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 [70, 76–78]. Частота gr/gr-делеции у пациентов с олигозооспермией составляет около 4%.

Согласно результатам четырех метаанализов, наличие gr/gr-делеции является статистически значимым фактором риска нарушения сперматогенеза [77, 78]. Однако следует отметить, что частота gr/gr-делеций и ее фенотипические проявления могут варьировать в различных этнических группах в зависимости от состояния Y-хромосомы. Например, в некоторых гаплогруппах Y-хромосомы делеция фиксирована и не оказывает негативного влияния на сперматогенез. 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-делеции – это потенциальный фактор риска герминогенных опухолей яичка [79]. 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 [80, 81].

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 [82]. 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 ΔF508, R117H и W1282X, но их частота и наличие других мутаций во многом зависят от этнической принадлежности [83, 84]. Учитывая функциональную значимость последовательности ДНК (5-я аллель) в некодирующей области гена CFTR [79], 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 заболевания наследуются 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% [85].

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 [86]. Вследствие этого не рекомендуется проводить скрининг пациентов на мутацию гена CFTR. 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 [87].

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 [61]. 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 [61, 85, 88]. С внедрением новых аналитических методов становится очевидной важность вариаций числа копий (CNV) [63, 64], 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 озбоченности 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 aberrаций de novo (почти в три 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 [89–91].

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 [92].

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
Делеция 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-делеции являются 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	В
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	А
Мужчины с синдромом Клайнфельтера нуждаются в длительном эндокринологическом наблюдении, и им с возрастом может потребоваться гормон-заместительная терапия	А
При использовании ИКСИ у мужчин с ОА не обязательно проводить скрининг для выявления микроделеции, так как сперматогенез, как правило, не нарушен	А
Если мужчина с микроделециями Y-хромосомы и его партнерша хотят воспользоваться ИКСИ, их следует осведомить о том, что микроделеции наследуются сыновьями, но не дочерьями	А
Если у мужчины выявлены структурные аномалии семявыносящего протока (двух- или одностороннее отсутствие семявыносящего протока), важно исключить наличие у него и партнерши мутаций гена CFTR	А

5.3. Обструктивная азооспермия

Обструктивная азооспермия – отсутствие сперматозоидов и герминогенных клеток в эякуляте и постэякуляторной моче в связи с двусторонней обструкцией семявыносящих протоков. ОА встречается реже, чем необструктивная азооспермия, 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 [93]. 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 [93–97]. Врожденная обструкция на уровне придатка яичка чаще всего манифестирует как ВДОСП, которое в 82% случаев связано как минимум с одной мутацией гена муковисцидоза [96]. Врожденные формы обструкции на уровне придатков яичек включают хронические синопульмональные инфекции (синдром Юнга) [98]. Чаще всего наблюдаются приобретенные формы ОА, которые носят вторичный характер и развиваются вследствие острых (например, гонококкового) или субклинических форм (например, хламидийного) эпидидимита [99, 100]. Другими причинами могут быть травма или хирургическое вмешательство [101, 102].

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 [103, 104]. Наиболее частая врожденная причина обструкции семявыносящих протоков – ВДОСП часто сопровождается муковисцидозом. Односторонняя агенезия или частичный дефект семявыносящего протока связан с аномалиями контралатерального протока или агенезией почек в 80 и 26% случаев соответственно [105] (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 [93]. Эти обструкции могут быть следствием воспаления или сдавления кистами. Обструкции из-за кист обычно носят врожденный характер (например, киста мюллерова протока или киста мочеполювого синуса/семявыбрасывающего протока) и локализуются в медиальной части предстательной железы. В мочеполювом синусе измененные один или оба семявыбрасывающих протока опорожняются в кисту [106], тогда как при аномалиях мюллерова протока семявыбрасывающие протоки смещены латерально и сдавлены кистой [107]. Парамедианные или латеральные внутрипростатические кисты – кисты вольфовых протоков – редкая патология в клинической практике [108]. Поствоспалительная обструкция семявыбрасывающих протоков, как правило, развивается вторично к уретропростатиту [109]. 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) [109, 110].

5.3.1.5. Функциональная обструкция дистальной части семявыносящих протоков

Функциональная обструкция дистальной части семявыносящих протоков может быть связана с локальной нейропатией [111]. 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:

- сочетание 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 [97].

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) [112] показана пациентам с ВДОСП. TESE и PESA – это эффективные методы выделения сперматозоидов у мужчин с ОА [113]. Обычно одна процедура MESA обеспечивает достаточное количество генетического материала для нескольких циклов ИКСИ [114] и полученные сперматозоиды обладают высокой способностью к оплодотворению с высокой частотой наступления беременностей [115]. Пациентам с азооспермией вследствие приобретенной обструкции придатка яичка рекомендуется выполнять микрохирургическую реконструкцию, при этом наиболее предпочтительной техникой считается микрохирургическая инвагинация эпидидимовазостомы [116]. 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 [114]. Проксимность восстанавливается в 60–87% случаев [102, 117], 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 [118]. В этих случаях применяют методы TESE/MESA или аспирацию сперматозоидов из проксимальной части семявыносящего протока 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 [109]. Резекция может привести к удалению части семенного бугорка. В случаях обструкции вследствие срединной интрапростатической кисты требуется ее рассечение или иссечение [109]. 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 [120].

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	В
Методы MESA, TESE и PESA можно использовать только тогда, когда возможна криоконсервация полученного материала	В

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 [121]:

- 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 доплера);
- 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 доплера [121]. В клинических центрах, где проводится лечение с помощью антеградной или ретроградной склеротерапии или эмболизации, необходимо дополнительно подтвердить 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 [122]. Точной связи между снижением мужской фертильности и варикоцеле не доказано, но недавно проведенный метаанализ показал улучшение параметров эякулята после хирургической варикоцелэктомии [123]. После варикоцелэктомии возможно восстановление повреждения ДНК.

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 [123, 125, 126].

В рандомизированных исследованиях субклинического варикоцеле показана неэффективность лечения в отношении показателей наступления беременности [127]. Кроме того, в рандомизированных исследованиях, включавших мужчин с нормальными параметрами эякулята, не выявлено преимуществ оперативного лечения варикоцеле перед наблюдением [128]. 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, необъяснимым другими причинами [129]. В анализе подгрупп пяти рандомизированных исследований, в которых сравнивали наблюдение у мужчин с клинически проявляющимся варикоцеле, олигозооспермией и необъяснимым другими причинами бесплодием, отмечалась тенденция в пользу хирургического лечения с комбинированным отношением риска 2,39 (95% ДИ 1,56–3,66) [129].

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 [130]. 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. 11.4). По современным данным, из всех вариантов варикоцелэктомии микрохирургический доступ является самым эффективным [130]. 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 11.4. Частота рецидивов и осложнений, связанных с лечением варикоцеле (начало)

Лечение	Источник	Частота рецидивов/персистенции, %	Частота осложнений
Антеградная склеротерапия	[131]	9	Частота осложнений 0,3–2,2%: атрофия яичек, гематома мошонки, эпидидимит, эритема левой паховой области
Ретроградная склеротерапия	[132]	9,8	Нежелательные явления при введении контрастного вещества, боль в боку, персистирующий тромбофлебит, перфорация сосуда

Таблица 11.4. Частота рецидивов и осложнений, связанных с лечением варикоцеле (окончение)

Ретроградная эмболизация яичковой вены	[133, 134]	3,8–10	Боль вследствие тромбоза, кровоточащая гематома, инфекция; перфорация яичковой вены, гидроцеле; рентгенофлюорографические 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	[135]	13,3	Возможность оставления непереязанных ветвей яичковой вены
Высокая перевязка яичковой вены	[136]	29	У 5–10% развивается гидроцеле (< 1%)
Микрохирургическая паховая или подпаховая перевязка яичковой вены	[137, 138]	0,8–4	Послеоперационное гидроцеле, повреждение артерии, гематома мошонки
Лапароскопическая перевязка яичковой вены	[139, 140]	3–7	Повреждение яичковой артерии и лимфатических сосудов; повреждение тонкой кишки, сосудов, нервов; тромбоз легочной артерии; перитонит; кровотечение; послеоперационная боль в правом плече (в связи с растяжением диафрагмы при наложении пневмоперитонеума); пневмоторакс; 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 необъяснимым другими причинами бесплодием	1a

Рекомендации	СР
Лечение варикоцеле показано подросткам с прогрессирующим нарушением развития яичек, доказанным при динамическом наблюдении	B
Мужчинам с бесплодием и нормальными показателями эякулята или мужчинам с субклинической формой не показано лечение варикоцеле	A
Лечение варикоцеле при бесплодии показано при клинически проявляющемся варикоцеле, олигозооспермии и необъяснимом другими причинами бесплодии	A

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 табл. 11.5 представлены наиболее частые состояния, при которых развиваются различные варианты гипогонадизма (см. также раздел 3.3).

Таблица 11.5. 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

* Изменено из Nieschlag et al. [8].

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 [141]. 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 X-хромосомой или аутосомные) выявляются примерно в 30% «врожденных» случаев [141]. Скрининг на их выявление необходимо проводить до индукции беременности [142]. 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 пубертат-

ного 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 [143]. Если гипогонадотропный гипогонадизм имеет гипоталамическую природу, альтернативой лечению ХГ может быть пульсовая терапия ГнРГ [144]. Пациентам, у которых гипогонадизм развился до наступления пубертатного периода и которые не получали гонадотропины или ГнРГ, для достижения нормального сперматогенеза требуется один-два года лечения.

С гипергонадотропным гипогонадизмом у мужчин связаны различные состояния (табл. 11.5, 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 [145], а у мужчин с синдромом Клайнфельтера зачастую повышен уровень ЛГ и с возрастом развивается гипоандрогения [146]. После расширенной биопсии яичка для проведения TESE/ИКСИ наблюдается снижение уровня тестостерона в крови, что вызывает вопрос о необходимости длительного эндокринологического наблюдения этих пациентов [147]. Лабораторная диагностика при гипергонадотропном гипогонадизме основана на повышении уровней ФСГ и ЛГ и снижении уровня тестостерона [142]. 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 часов 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 [148]. 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 [149].

5.5.3. 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	A
При гипогонадотропном гипогонадизме лекарственная терапия эффективна для индукции сперматогенеза (ХГЧ/человеческий менопаузальный гонадотропин/рекомбинантный ФСГ)	A*
Заместительная терапия тестостероном противопоказана для лечения мужского бесплодия	A*

*Степень рекомендаций повышена на основании консенсуса рабочей группы.

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 [150]. Приблизительно в 30% случаев крипторхизма яички не пальпируются и локализируются 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 [151].

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 [152]. В течение второго года жизни число герминогенных клеток снижается, поэтому для сохранения сперматогенеза и эндок-

ринной функции, а также снижения риска развития опухоли рекомендуется проводить лечение в раннем возрасте (после шести месяцев операцию необходимо выполнить в течение года, но не позднее возраста 18 месяцев) [153]. 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 [154]. Смотрите также рекомендации ЕАУ по детской урологии [155].

5.6.1.1.2. Связь с фертильностью

У мужчин, в анамнезе которых был крипторхизм, часто обнаруживаются изменения эякулята [156]. Раннее хирургическое лечение положительно сказывается на последующей фертильности [157]. 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 [158].

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 [159]. 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 [159]. Выполнение орхипексии до пубертатного возраста снижает риск возникновения опухолей яичка [160].

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 [161]. 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 [158]. 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% [162]. 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 см³, плохой сперматогенез [163]).

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	А
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)	В

5.7. Идиопатическое мужское бесплодие

Достоверные причины возникновения бесплодия отсутствуют по крайней мере у 44% пациентов [164].

5.7.1. Лечение

5.7.1.1. Эмпирическое лечение

Для лечения идиопатического мужского бесплодия доступен большой выбор препаратов, однако научная доказательность эмпирического подхода в терапии ограничена [165]. Кломифена цитрат и тамоксифен широко используются при идиопатическом ОАТ-синдроме. В недавно проведенном метаанализе показано умеренное улучшение качества эякулята и частоты спонтанного наступления беременности [166]. 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 [167]. В анализе базы данных Кохрана обнаружено, что в парах, в которых мужчины принимают антиоксиданты, статистически значимо улучшаются параметры эякулята [168] и увеличивается частота рождения живых детей после ЭКО [169]. Для определения влияния антиоксидантов на частоту наступления беременности без применения ЭКО необходимо провести дальнейшие исследования [170].

5.7.2. Рекомендации по идиопатическому мужскому бесплодию

Рекомендации	СР
Медикаментозное лечение мужского бесплодия рекомендуется проводить только в случаях гипогонадотропного гипогонадизма	А
В настоящее время не могут быть даны четкие рекомендации по терапии гонадотропинами, антиэстрогенами и антиоксидантами даже для отдельных групп пациентов	В

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 [171]. 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% [172]. 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 [173]. 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 [174]. 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 [175].

5.8.1. Вазэктомия

Вазэктомия является эффективным методом постоянной контрацепции у мужчин [168]. В 2012 г. опубликованы рекомендации EAU 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 [176].

5.8.1.1. Техника операции

Существуют различные техники вазэктомии. Минимально инвазивным доступом является вазэктомия без скальпеля, которая связана с низким уровнем осложнений [177, 178]. Наиболее эффективной окклюзионной техникой считается прижигание просвета семявыносящего протока и фасциальная интерпозиция [179–181]. 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 [182, 183]. К числу непосредственных местных осложнений вазэктомии относятся гематома, раневая инфекция и эпидидимит, которые развиваются в 5% случаев [182]. Перед операцией пациентов следует предупредить о возможных отдаленных осложнениях (например, хронической тестикулярной боли) [184].

5.8.1.1.2. Неэффективность вазэктомии

При применении окклюзионной техники риск реканализации после вазэктомии составляет менее 1% [185]. Тем не менее перед операцией следует предупреждать пациентов о возможной отсроченной реканализации, хотя она редко встречается [186]. 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 [187].

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 [188];
- наиболее эффективной методикой для профилактики раннего восстановления проходимости является вазэктомия с фасциальной интерпозицией и прижиганием просвета семявыносящего протока [179, 185, 189].

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 [190].

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 паци-

ентов, 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, 9–14 и > 15 лет после вазэктомии показатели составляют 88 и 53%, 79 и 44% и 71 и 30% соответственно [191].

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) [192].

5.8.3.3. Микрохирургические операции по восстановлению проходимости семявыносящих протоков после вазэктомии или методы выделения 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 [80, 113, 193, 194]. 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
Вазэктомия считается золотым стандартом для мужского вклада в контрацепцию пары	A
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	A*
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	B

*Обновлено после достижения консенсуса.

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 [121, 195, 196]. В соответствии с рекомендациями ВОЗ к инфекциям мужских добавочных половых желез относят уретрит, простатит, орхит и эпидидимит [121]. 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 содер-

жания лейкоцитов в эякуляте позволяет дифференцировать воспалительную и невоспалительную форму СХТБ (NIN IIA и NIN 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 [197]. В настоящее время не создано идеального диагностического теста для *S. trachomatis* в эякуляте мужчин [198]. В отличие от результатов серологических исследований у женщин антитела к *S. trachomatis* в плазме эякулята не обнаруживаются, если не используются специфические методы [198]. *U. urealyticum* обладает патогенными свойствами только при высокой концентрации ($> 10^3$ КОЕ/мл эякулята). Такие концентрации уреоплазмы обнаруживаются не более чем в 10% проанализированных образцов [199]. При анализе эякулята колонизация мочеиспускательного канала нормальной микрофлорой затрудняет выделение инфекций, связанных с урогенитальными микоплазмами [200].

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 [202]. В соответствии с классификацией ВОЗ наличие $> 1 \times 10^6$ лейкоцитов/мл определяется как лейкоспермия. Только в двух исследованиях проводился анализ содержания лейкоцитов в эякуляте при подтвержденном простатите [203, 204]. В них показано, что при простатите количество лейкоцитов в эякуляте больше, чем при отсутствии воспаления (СХТБ, тип NIN IIIB).

5.9.2.4. Качество эякулята

В настоящее время обсуждается отрицательное влияние хронического простатита на количество, подвижность и морфологию сперматозоидов [196]. Все исследования показывают противоречивые результаты и не подтверждают негативного влияния хронического простатита на стандартные параметры эякулята [205–207].

5.9.2.5. Изменения в семенной плазме

Эластаза в семенной плазме является биохимическим индикатором активности полиморфноядерных лейкоцитов в эякуляте [196, 208, 209], а ее верхняя граница нормы (пороговая концентрация) составляет около 600 нг/мл [194]. 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 [210–212], 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 [213]. Однако увеличение уровня цитокинов напрямую не связано с количеством лейкоцитов в секрете предстательной железы [214].

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 [196]. Снижение концентрации фруктозы отражает нарушение функции семенных пузырьков [199, 215].

5.9.2.7. Свободные радикалы кислорода

При хронических урогенитальных инфекциях, связанных с увеличением числа лейкоцитов, может наблюдаться повышение концентрации свободных радикалов кислорода [216]. Их биологическое значение при простатите остается неясным [196].

5.9.2.8. Лечение

Лечение хронического простатита обычно направлено на устранение симптомов [217, 218]. 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 [219].

При хроническом простатите (ХБП, NIN 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 [219], отсутствуют данные о том, что лечение хронического простатита увеличивает способность к зачатию [196, 220].

5.9.3. Эпидидимит

Воспаление придатка яичка обычно проявляется односторонней болью и отеком, как правило с острым началом. Среди сексуально активных мужчин младше 35 лет эпидидимит чаще всего вызывается *S. trachomatis* или *N. gonorrhoea* [221, 222]. Эпидидимит, вызванный ИППП, обычно сочетается с уретритом. Эпидидимит, не ассоциированный с ИППП, связан с ИМП и, как правило, наблюдается у мужчин старше 35 лет [223].

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 [221, 224, 225]. 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 *S. trachomatis*, необходимо рекомендовать обследование и лечение полового партнера [226].

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	
Антибактериальная терапия часто приводит только к эрадикации микроорганизмов, не оказывая положительного влияния на воспалительный процесс. Она не способна восстановить возникшие функциональные нарушения и анатомические дефекты	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 <i>N. gonorrhoea</i> или <i>S. trachomatis</i> , необходимо рекомендовать обследование и лечение полового партнера	В

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 [227, 228]. Наиболее убедительным доказательством снижения общего репродуктивного здоровья является рост заболеваемости герминогенными опухолями в странах Запада [229, 230]. Почти во всех странах, где имеются онкологические регистры, отмечено увеличение заболеваемости опухолями яичка [66, 231]. 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* [232]. 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 [233]. Орхэктомия увеличивает риск азооспермии у мужчин, у которых были сперматозоиды до удаления яичка, пораженного опухолью. По этой причине необходимо производить криоконсервацию сперматозоидов перед орхэктомией (см. раздел 5.12). Кроме того, лечение ГОЯ может привести к дополнительным нарушениям качества эякулята [234]. Вдобавок к нарушениям сперматогенеза у пациентов с ГОЯ отмечается дисфункция клеток Лейдига, причем и в контралатеральном яичке [235]. 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 [236]. 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 до тех пор, пока у пациента не появятся признаки андрогенодефицита [227]. У мужчин с ГОЯ повышен риск снижения либидо и развития эректильной дисфункции [237]. В случае азооспермии рекомендуется выделять сперматозоиды из яичка для сохранения фертильного потенциала (онко-TESE) [238].

5.10.3. Микрокальцинаты яичка

При УЗИ у 0,6–9% мужчин обнаруживаются микрокальцинаты в паренхиме яичка [239–241]. 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 [242]. 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% [243–245]; 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 [246]. 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 высокий 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 [230].

5.10.4. Рекомендации по герминогенным опухолям яичка и микрокальцинатам яичка

Рекомендации	СР
Как и у всех мужчин, пациентов с микрокальцинатами и без сопутствующих факторов риска (см. ниже) очень важно обучить навыкам самообследования, так как это поможет раннему выявлению ГОЯ	В
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	В
Нужно предлагать биопсию яичка мужчинам с микрокальцинатами, которые входят в одну из групп высокого риска: бесплодие и двусторонние микрокальциматы, опухоль яичка, атрофия яичек, крипторхизм, наличие ГОЯ в анамнезе и микрокальциматы в контралатеральном яичке	
При обнаружении или подозрении на опухолевые очаги при физикальном обследовании или УЗИ у пациентов с микрокальцинатами и сопутствующими поражениями следует выполнять биопсию яичка или орхэктомия	В
У мужчин с ГОЯ повышен риск развития гипогонадизма и сексуальной дисфункции, в связи с чем им требуется длительное наблюдение	В

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 [247]. Истинная анэякуляция обычно связана с нормальным чувством оргазма и всегда вызвана нарушением функции центральной нервной системы или токсическим влиянием лекарственных препаратов [248] (табл. 11.6).

Таблица 11.6. Этиология анэякуляции и ретроградной эякуляции

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	Несостоятельность шейки мочевого пузыря
• Симпатэктомия или операции на аорте или подвздошных артериях	Врожденные аномалии/дисфункция треугольника мочевого пузыря
• Операции на толстой или прямой кишке	Экстрофия мочевого пузыря
• Болезнь Паркинсона	Резекция шейки мочевого пузыря (ТУР простаты)
Заболевания уретры	Простатэктомия
Эктопическое уретероцеле	
Стриктура уретры	
Клапаны уретры или гиперплазия семенного бугорка	
Врожденная недостаточность бета-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 [247]. Отсроченную эякуляцию можно рассматривать как легкую форму аноргазмии. Отсроченная эякуляция могут носить психологический или органический характер (неполное повреждение спинного мозга [250] и ятрогенное повреждение нервов полового члена [250]) или развиваться вследствие приема лекарственных препаратов (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, антигипертензивные и антипсихотические препараты [251]).

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. 11.6).

5.11.1.5. Астеническая эякуляция

Астеническая эякуляция характеризуется нарушением пропульсивной фазы эякуляции без нарушения ее выделительной фазы [251]. 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, характеризующаяся 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 повы-

шения количества лейкоцитов в эякуляте также выполняется посев эякулята или анализ биохимических маркеров инфекции [252].

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 [253]. Кроме того, необходимо проводить лечение урогенитальных инфекций (например, в случаях болезненной эякуляции) [252]. 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 применяются селективный ингибитор обратного захвата серотонина (СИ-ОЗС), 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. 11.7). В качестве альтернативы пациент может поддерживать нормальную (антеградную) эякуляцию при наполненном мочевом пузыре, когда шейка мочевого пузыря закрыта в достаточной степени [255].

Таблица 11.7. Медикаментозная терапия ретроградной эякуляции

Препарат	Режим дозирования	Ссылка
Эфедрина сульфат	10–15 мг 4 раза в день	[256]
Псевдоэфедрин	60 мг 4 раза в день	[257]
Мидодрин	7,5–15 мг в день	[257]
Имипрамин	25 мг 2 раза в день	[257]
Бромфенирамина малеат	8 мг 2 раза в день	[258]
Дезипрамин	50 мг каждый второй день	[259]

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 можно проводить 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 [260], 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 [261]. При неэффективности или невозможности применения трансректальной электростимуляции эякуляции сперматозоиды могут быть выделены путем аспирации из семявыносящего протока [252] (см. раздел 5.3) или смывом из его просвета [263]. Кроме того, можно использовать TESE [252, 264]. Для профилактики анэякуляции после операций по поводу рака яичка или прямой кишки можно выполнять одностороннюю лимфаденэктомию или применять нервосберегающие методики соответственно [264].

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	В
Для лечения расстройств эякуляции необходимо назначать дапоксетин в режиме «по требованию» (СИОЗС короткого действия, который является единственным препаратом, зарегистрированным для лечения преждевременной эякуляции) или безрецептурно применять другие антидепрессанты, например ежедневный прием СИОЗС и кломипрамина, которые не подходят для приема «по требованию»	А
В качестве альтернативы можно использовать топические анестетики или трамадол	А

5.12. Криоконсервация сперматозоидов

Криоконсервация – это хранение биологических материалов при температуре, близкой к абсолютному нулю, например -80 или -196 °С (температура кипения жидкого азота), при которой биохимические процессы клеточного метаболизма замедляются или прекращаются. При температуре -196 °С 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 [265];
- 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 супероуляции 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 снижает 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 криоконсервации, 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 [266–269]. Кроме этого, повреждение может быть вызвано контаминацией образцов микроорганизмами и высокой концентрацией свободных радикалов кислорода [270, 271]. 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 [272, 273]: в течение 10 минут образцы предварительно держат в парах жидкого азота перед их непосредственным погружением в жидкий азот;
- медленный или многошаговый метод [274]: постепенное замораживание в паровой фазе жидкого азота в течение около 40 минут. Применяется программное автоматическое замораживание путем снижения температуры со скоростью 1–10 °С/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 микроTESE 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 размораживания. Более эффективна заморозка сперматозоидов в форме шариков (микросфер) [275] или в микроконтейнере [276].

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 [277]. 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 по хранению 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 [278] и морфология [279, 280], включая митохондриальные акросомальные повреждения и повреждения хвоста сперматозоидов [273]. После заморозки у 31% сперматозоидов снижается подвижность, у 36% – митохондриальная активность, а морфологическое разрушение наступает в 37% случаев [273]. 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 [275].

5.12.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по криоконсервации эякулята

Выводы	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	А
Если показана биопсия яичка, настоятельно рекомендуется криоконсервация эякулята	А
Если криоконсервация недоступна в клинике пребывания, пациентам следует рекомендовать обратиться или передать материал в ближайший центр криоконсервации до начала лечения	С
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	С

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.

Рекомендации 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

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
2.3. Будущие цели	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	7
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)	7
3.4.3. Мужской гипогонадизм из-за смешанной дисфункции гипоталамуса/гипофиза и гонад (гипогонадизм во взрослом возрасте)	8
3.4.4. Мужской гипогонадизм из-за нарушений в органах-мишенях андрогенов	8
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	11
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
Сексуальная дисфункция и ГЗТ	15
5.3. Выбор терапии	16
5.3.1. Формы дозирования	16
5.3.1.1. Тестостерона ундеcanoат	16
5.3.1.2. Тестостерона ципионат и энантат	16
5.3.1.3. Трансдермальный тестостерон	16
5.3.1.4. Будущие перспективы	16
5.4. Гипогонадизм и вопросы фертильности	17
5.5. Рекомендации по гормон-заместительной терапии	18
5.6. Факторы риска при гормон-заместительной терапии	18
5.6.1. Рак грудной железы	18
5.6.2. Рак предстательной железы	18

5.6.3. Сердечно-сосудистые заболевания	19
5.6.4. Обструктивное апноэ во сне	20
5.6.5. Гипогонадизм, связанный с анаболическими стероидами	20
5.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по факторам риска гормон-заместительной терапии	21
6. Наблюдение	21
6.1. Мониторинг пациентов, получающих гормон-заместительную терапию	21
6.2. Уровень тестостерона	21
6.3. Минеральная плотность костей	22
6.4. Гематокрит	22
6.5. Безопасность предстательной железы	22
6.6. Сердечно-сосудистая система	22
6.7. Рекомендации по наблюдению	22
7. ЛИТЕРАТУРА	22
8. КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ	22

1. Введение

1.1. Цель

Андрогены играют ключевую 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.

1.3. 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 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

Использованная в тексте литература оценивалась по уровню доказательности (УД), а рекомендации градируют по степени (СР) согласно системе, модифицированной из классификации Оксфордского центра медицинских исследований, основанной на доказательствах [1]. 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.

Представленные ниже рекомендации основаны на систематическом литературном поиске и обзоре, выполненных членами рабочей группы в 2016 г. При анализе баз данных MedLine, Embase и Кохрана отбирались оригинальные и обзорные статьи. При поиске в базе использовался словарь предметных медицинских рубрик (MeSH) в дополнение к протоколу свободного текста, с введением комбинации фразы «мужской гипогонадизм» со следующими терминами: «диагностика», «эпидемиология», «методы исследования», «лечение», «тестостерон», «андрогены» и «гипогонадизм».

Для обновления 2017 г. проведен обширный поиск, охватывающий все вопросы рекомендаций по поисковым терминам «гипогонадизм», «эугонадный или гипогонадизм или гипогонадный или гонадный» и «низкий или сниженный уровень тестостерона» за период с 2011 г. по апрель 2016 г. Поиск проводился в базах данных Embase, Medline и центральном реестре контролируемых исследований Кохрана с включением обзоров, метаанализов или метаанализов рандомизированных контролируемых исследований. Всего найдены 2252 публикации, которые оценивались по клиническому значению, из них в анализ включена 51 публикация. 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 2018 г. будут включены результаты проводимых в настоящее время и новых систематических обзоров. В настоящее время проводятся следующие систематические обзоры:

- риски серьезных сердечно-сосудистых явлений на фоне заместительной терапии тестостероном [2];
- преимущества и недостатки заместительной терапии тестостероном при мужской сексуальной дисфункции [3].

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 [4]. Диагноз мужского гипогонадизма устанавливается при сохранении клинических симптомов и биохимическом подтверждении дефицита тестостерона.

Распространенность андрогенной недостаточности увеличивается с возрастом и у здоровых мужчин [5, 6]. У мужчин среднего возраста встречаемость биохимического гипогонадизма варьирует от 2,1 до 12,8% [7]. У мужчин в возрасте 40–79 лет встречаемость низкого уровня тестостерона и симптомов гипогонадизма составляет 2,1–5,7% [6, 7]. 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 [8].

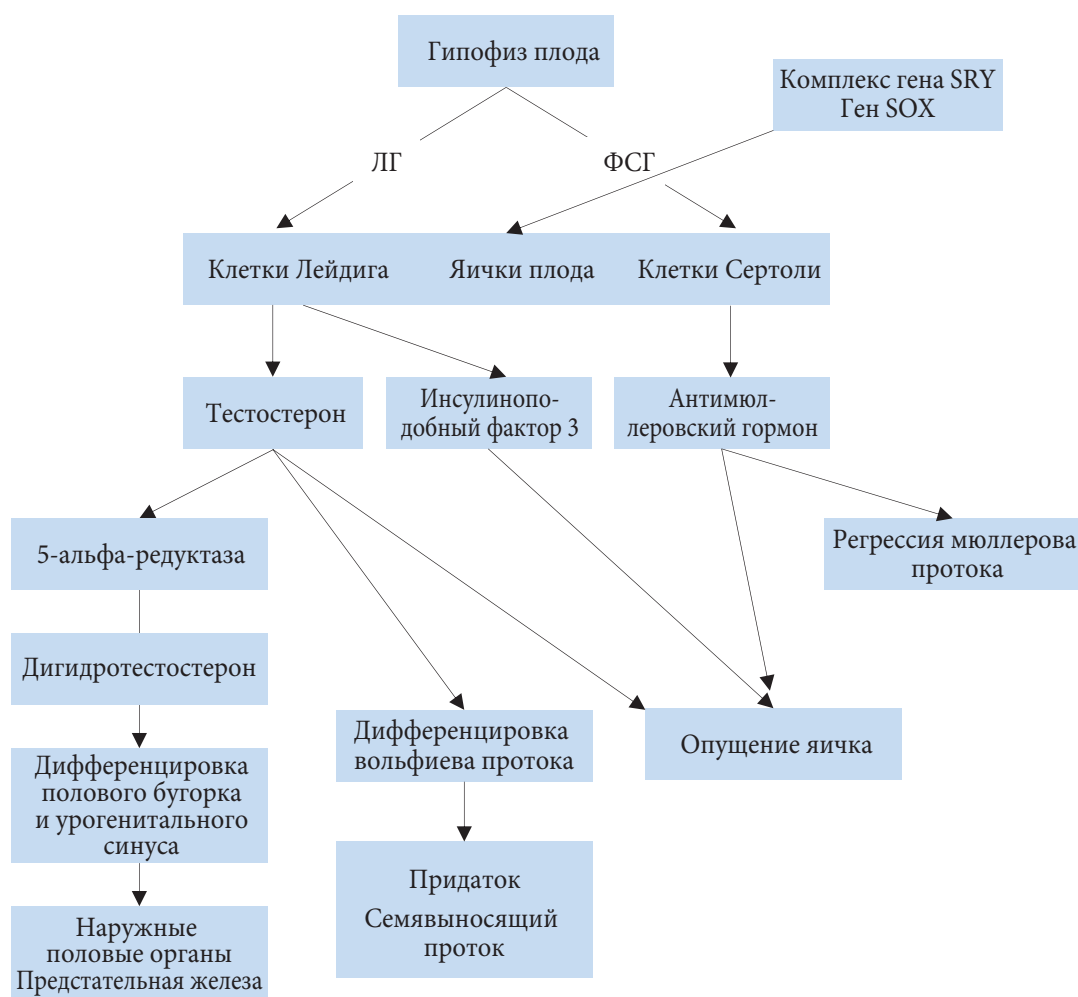
3.2. Физиология

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 пол-определяющий регион гена Y (генный комплекс SRY) и SOX-ген на хромосоме 17 [9]. Фетальные яички вырабатывают три гормона: тестостерон, инсулиноподобный пептид 3 и антимюллеровский гормон. Тестостерон необходим для развития вольфова протока, который дает начало придатку, семявыносящему протоку и семенным пузырькам. Активность антимюллеровского гормона приводит к регрессии мюллерова протока (рис. 12.1). Инсулиноподобный пептид 3 и антимюллеровский гормон регулируют опущение яичка.

Под влиянием интратестикулярного тестостерона за внутриутробный период число гоноцитов на один каналец увеличивается в три раза [10]. 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 [11].

Интраэпидидимальный тестостерон необходим для поддержания сперматогенеза и ингибирования апоптоза герминогенных клеток [12]. 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 [13]. Полное ингибирование интраэпидидимального тестостерона приводит к полному прекращению мейоза выше уровня сперматид [14, 15]. Тестостерон не действует напрямую на половые клетки, его функция опосредована клетками Сертоли, экспрессирующими рецептор андрогенов, и влиянием на микроокружение в семяпродуцирующих канальцах [15]. 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 [16]. 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 взрослых и сохраняется в течение нескольких месяцев (минипубертатный 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 [17]. На рис. 12.1 показано развитие мужской репродуктивной системы.

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. 12.1. 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 [11, 16]. Ген рецептора андрогенов расположен на X-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 [18]. В экзоне 1 гена трансактивация домена включает три-нуклеотидный повтор (цитозин-аденин-гуанин, CAG-повтор) различной длины. Длина CAG-повтора в экзоне 1 гена рецептора андрогенов может влиять на чувствительность к андрогенам [18]. Меньшая длина связана с повышенным риском заболеваний предстательной железы, а большая – с уменьшением влияния тестостерона в ряде тканей-мишеней [19]. Длина CAG-повтора может определять фенотипическое влияние андрогенов даже при нормальном уровне тестостерона [20].

3.3. Этиология

Гипогонадизм развивается из-за тестикулярной недостаточности или при нарушении на одном или нескольких уровнях гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси (рис. 12.2).

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. 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 [21]. Синдром связан с отсутствием расхождения стволовых клеток отца и матери во время мейотического деления [22].
- 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 [23–25].

Другие причины первичной тестикулярной недостаточности представлены в табл. 12.1.

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 гипотиреозидизм. При этом наличие пролактиномы не обязательно сопровождается снижением уровня тестостерона [26];
- 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 [27, 28]. Наиболее важным признаком для дифференциальной диагностики является конституциональная задержка пубертатного возраста, и это наиболее частая причина задержки пубертатного развития (pubertas tarda) [29]. Другие редкие формы вторичного гипогонадизма представлены в табл. 12.2.

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 [26, 27].

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; бульбо-спинальную мышечную атрофию (болезнь Кеннеди), а также недостаточность 5-альфа-редуктазы (для обзора см. Nieschlag et al., 2010) [33].

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 [34, 35]. Тщательное обследование позволяет выявить опухоли гипофиза, яичек или системные заболевания. 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.

Таблица 12.1. Наиболее частые формы первичного гипогонадизма

Заболевание	Причины недостаточности
Крипторхизм или эктопия яичек	Нарушение опущения яичек, неправильное развитие яичек
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 одном 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-гидроксистероиддегидрогеназы)
Дисгенезия гонад (синдром «недифференцированных гонад»)	XY-дисгенезия гонад может быть вызвана мутациями различных генов
46,XX мужской синдром (распространенность 1 на 10 000–20 000)	Наличие 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 10 000–20 000)	Из-за мутации клетки Лейдига неспособны развиваться [36]

Таблица 12.2. 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 Калмана (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; гормон-неактивные аденомы гипофиза; метастазы опухолей гипофиза или гипофизарного тракта
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 X-хромосомой, в большинстве случаев связано с мутацией гена DAX1
Синдром Пасквуалини	Изолированная недостаточность ЛГ

Рекомендации	УД	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	1b	B

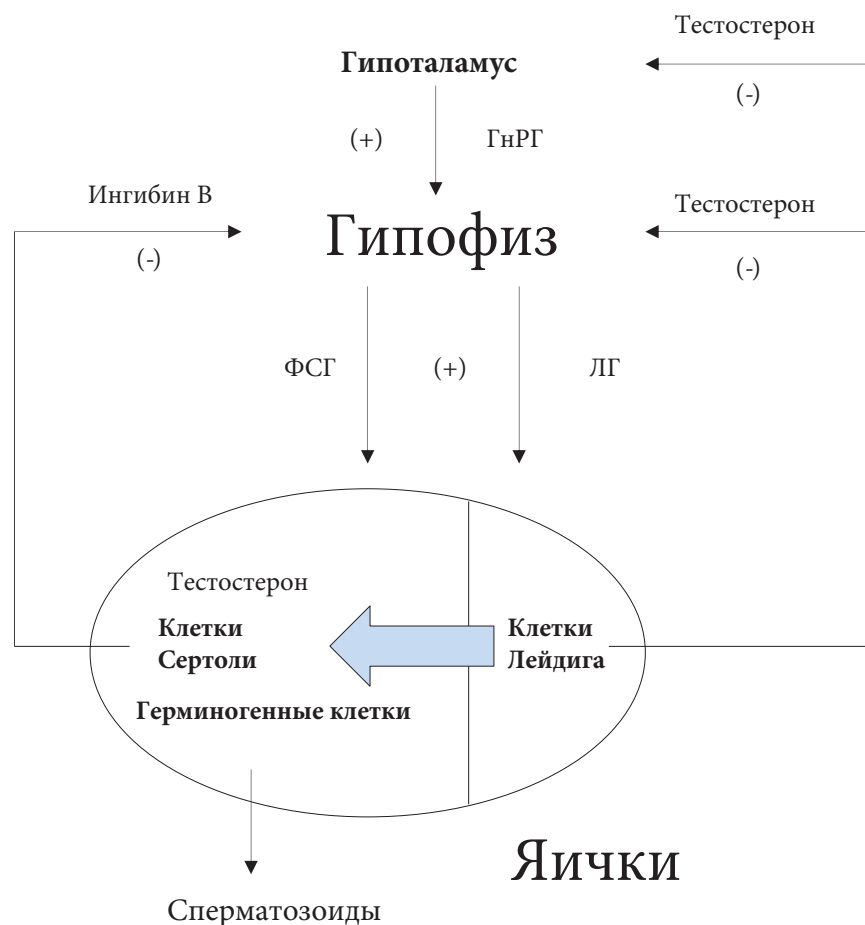


Рис. 12.2. Гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось

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 [7, 37–40]. 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 (ГЗТ) была назначена пациентам без диагностированных заболеваний гипоталамуса или гипофиза [41].

4.1. Клинические симптомы

Низкий уровень циркулирующих андрогенов может проявляться различными признаками и симптомами (табл. 12.3) [7, 42, 43].

Таблица 12.3. 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 [7, 43]. Другие факторы, связанные с низким уровнем тестостерона, включают ожирение и плохое общее состояние здоровья [7]. 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 [44]. Симптомы, предполагающие наличие гипогонадизма [7, 43], представлены в табл. 12.3. 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 [45, 46]. 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 [47].

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 [48]. 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 он 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 [49].

4.2. Сбор анамнеза и опросники

Симптомы гипогонадизма представлены в табл. 12.3 и 12.4. 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 высокая, они не позволяют эффективно выявлять гипогонадизм [50–53]. 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 и алкоголь, тестостерон или анаболические стероиды [54, 55].

4.3. Физикальное исследование

Необходимо определить индекс массы тела (ИМТ), отношение талии к бедру (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	УД	СР
Диагноз дефицита тестостерона устанавливается только мужчинам с сохраняющимися симптомами гипогонадизма (табл. 12.3 и 12.4)	3	С
Уровень тестостерона измеряется натощак, в утреннее время до 11.00	2	А
Необходимо повторить два раза оценку общего уровня тестостерона достоверным методом. Кроме того, следует измерять уровень свободного тестостерона у мужчин: <ul style="list-style-type: none"> с уровнем общего тестостерона, близким к нижней границе нормы (8–12 нмоль/л); для более достоверной оценки; подозрением или подтвержденным изменением уровня ГСПГ 	1	А

Рекомендации	УД	СР
<p>Уровень тестостерона необходимо определять при наличии заболеваний или приеме препаратов, при которых часто встречается дефицит тестостерона, в том случае, если может быть показано лечение.</p> <p>Следует рассматривать следующие причины:</p> <ul style="list-style-type: none"> • сексуальная дисфункция; • сахарный диабет 2 типа; • метаболический синдром; • ожирение; • опухоль 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 	2	В
Для дифференцировки первичного и вторичного гипогонадизма необходимо определять уровень ЛГ	2	А

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 может привести к нарушению развития половых органов, начиная 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, увеличению размера полового члена, увеличению мышечной массы, размера и массы костей, индукции скачка роста и окончательному закрытию эпифизов.

Кроме того, тестостерон оказывает психосексуальное влияние, включая повышение либидо. Задержка пубертатного развития определяется как отсутствие увеличения яичек в возрасте 14 лет [56]. 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. 12.4), 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 ГЗТ. В более легких случаях андрогенной недостаточности, например у пациентов с синдромом Клайнфельтера, пубертатное развитие может быть неполным или отсроченным, 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 [57].

Таблица 12.4. 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. 12.3. Большинство из них по своей этиологии мультифакторны и могут появляться при физиологическом старении у мужчин с нормальным уровнем тестостерона [5]. В результате этого признаки и симптомы возрастного гипогонадизма могут быть неспецифическими, и поэтому при подозрении на гипогонадизм обязательно 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 [43, 58]. 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 [59, 60].

4.5.4. Гипогонадизм при сахарном диабете 2 типа

У мужчин с сахарным диабетом 2 типа часто встречается гипогонадизм [61–63]. 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 [64]. В рандомизированных исследованиях с длительностью ГЗТ шесть месяцев описано статистически значимое улучшение сексуального влечения, но не эректильной функции [65–67] у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, хотя в другом исследовании не описано влияния на сексуальное влечение [68].

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 [65, 69, 70]. 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.

4.5.4.1. Рекомендации по скринингу мужчин взрослого возраста на гипогонадизм

Рекомендации	УД	СР
Скрининг на недостаточность тестостерона рекомендуется только у взрослых мужчин с длительными и в особенности несколькими признаками и симптомами, приведенными в табл. 12.3	3	С
Необходимо проводить скрининг молодых пациентов с тестикулярной дисфункцией и мужчин старше 50 лет с низким уровнем тестостерона на сопутствующий остеопороз	2	В

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. 12.5 представлены основные показания для ГЗТ. В табл. 12.6 отражены основные противопоказания к ГЗТ.

Таблица 12.5. Показания к ГЗТ

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. 12.3)
Гипопитуитаризм
Тестикулярная дисфункция и гипогонадизм
Сахарный диабет 2 типа с гипогонадизмом

Таблица 12.6. Противопоказания к ГЗТ

Местнораспространенный или метастатический рак предстательной железы
Рак грудной железы
Мужчины, планирующие детей
Показатель гематокрита > 0,54
Тяжелая хроническая сердечная недостаточность/класс IV по NYHA

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 [35, 71, 72]. Если после индукции пубертатного периода мужчине не требуется сохранение фертильности, рекомендуется пожизненная ГЗТ [73].

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 [74а, 74б].

ГЗТ эффективна в отношении строения тела, метаболического контроля и психологических и сексуальных параметров. 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 [42, 75–77]. 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 [78]. 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 [76, 79–81]. У пациентов с синдромом Клайнфельтера описано увеличение минеральной плотности костной ткани и структуры костей [82]. У мужчин с гипогонадизмом ГЗТ влияет на строение тела, со снижением массы жировой ткани и увеличением мышечной массы [76, 83]. 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 [84].

В ряде исследований на основании опыта применения тестостерона ундеcanoата выявлено статистически значимое уменьшение жировой массы на туловище и талии, с явным снижением окружности талии [85–87]. В этих же исследованиях применение тестостерона ундеcanoата коррелировало со снижением массы тела, ИМТ и липидного профиля после трех месяцев терапии [85].

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 [88–94]. Предполагается, что низкий уровень тестостерона является биомаркером плохого состояния здоровья, а также маркером повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний [95]. Следует отметить, что ГЗТ (подкожная форма) не изменяет динамику развития атеросклеротических бляшек в сонных артериях по сравнению с плацебо [96].

Сексуальная дисфункция и ГЗТ

Симптомы сексуальной дисфункции являются наиболее прогнозируемым определяющим признаком возможного мужского гипогонадизма: он выявляется у 23–36% пациентов с сексуальной дисфункцией [97]. ГЗТ вызывает умеренное повышение сексуальной функции при гипогонадизме [98]. В крупном рандомизированном исследовании на фоне ГЗТ отмечалось статистически значимое улучшение сексуального возбуждения, интереса и влечения [99]. В двух рандомизированных исследованиях показано, что ГЗТ улучшает сексуальную функцию у мужчин с сахарным диабетом 2 типа [65, 100]. По данным недавно проведенного метаанализа рандомизированных исследований по ГЗТ и сексуальной функции, тестостерон обладает положительным влиянием на сексуальную функцию только у мужчин с тяжелым гипогонадизмом ($T < 8$ нмоль/л) [66]. 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 [101], 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 [102]. 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 [103]. В небольшом рандомизированном исследовании показано, что препараты тестостерона не улучшают когнитивную функцию, но оказывают положительное влияние на вербальную память и симптомы депрессии [104]. В рандомизированном исследовании у мужчин, получавших тестостерона ундеcanoат, наблюдалось статистически значимое уменьшение депрессивных симптомов [67]. В метаанализе данных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований показано статистически значимое положительное влияние тестостерона на настроение [105]. В недавно проведенном обзоре авторы пришли к выводу, что у уязвимых мужчин с низким уровнем тестостерона ГЗТ улучшает качество жизни и физическое функционирование [46].

Резюме по данным литературы	УД
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	2а

Рекомендации	УД	СР
Перед началом ГЗТ рекомендуется изменение образа жизни, снижение веса при ожирении и лечение сопутствующих заболеваний	3	С
У пациентов с гипогонадизмом и эректильной дисфункцией первой линией терапии являются ингибиторы ФДЭ-5, а при их неэффективности рекомендуется ГЗТ	2	А
Мужчинам с гипогонадизмом и сахарным диабетом показана ГЗТ	2	В

5.3. Выбор терапии

Цель ГЗТ – восстановить уровень тестостерона у мужчин с гипогонадизмом до физиологических пределов [106]. Доступно несколько форм дозирования (табл. 12.7), которые отличаются путем введения, фармакокинетикой и нежелательными явлениями, и выбор должен проводиться совместно пациентом и врачом [107]. В начальной фазе лечения предпочтительными являются препараты короткого действия, поскольку позволяют наблюдать развитие побочных эффектов и при необходимости приостановить терапию [108]. 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 ундеканонат

Тестостерона ундеканонат – это наиболее часто применяемый и безопасный пероральный препарат. Он редко приводит к подъему уровня тестостерона выше средних показателей и поэтому редко вызывает побочные эффекты [106]. При пероральном приеме всасывание зависит от употребления жирной пищи. Тестостерона ундеканонат также доступен в виде препарата длительного действия для в/м введения (с интервалом до трех месяцев). Длительный период действия обеспечивает нормальный уровень тестостерона в течение всего времени, но относительно долгий период вымывания может вызывать проблемы при развитии осложнений [109]. В недавно проведенное исследование IPASS вошло 1438 мужчин по всему миру, которым в течение 9–12 месяцев вводили тестостерона ундеканонат. 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 [87].

5.3.1.2. Тестостерона ципионат и энантат

Тестостерона ципионат и энантат доступны в виде в/м формы дозирования короткого действия (с интервалом две-три недели) и представляют собой безопасный препарат 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 [110, 111]. Кроме того, они чаще вызывают эритроцитоз.

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 [112, 113]. В последнее время стало популярным топическое применение 2% тестостерона на область ахиллова сухожилия: в международном исследовании с открытым приемом показано, что он имеет хороший профиль безопасности и эффективности, и он одобрен к применению в США и Европе [114–116]. Необходимо отметить, что пациентам с высоким индексом массы тела необходимо увеличивать дозу, поскольку ожирение влияет на фармакокинетику трансдермальных форм тестостерона [117, 118].

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 рецептурным показаниям для лечения мужского гипогонадизма [119–122].

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), поскольку монотерапия ХГЧ может подавлять секрецию ФСГ (по механизму отрицательной обратной связи).

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 [71, 73]. Антиэстрогены и ингибиторы ароматазы представляют собой альтернативные варианты лечения для больных с гипогонадизмом, которые хотят сохранить фертильность, хотя в литературе опубликовано недостаточно данных [123].

Таблица 12.7. Препараты тестостерона для заместительной терапии

Препарат	Форма дозирования	Преимущества	Недостатки
Тестостерона ундеканат	Перорально; 2–6 капсул каждые 6 часов	Всасывается через лимфатическую систему с уменьшением прохождения через печень	Различные уровни тестостерона выше и ниже средних показателей [106]. 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 [110]
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 [109, 110]
Тестостерона ундеканат	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 [111]
Трансдермальный тестостерон	Гель; ежедневное применение	Стабильный уровень тестостерона без колебаний	Раздражение кожи в месте аппликации и риск попадания к партнеру [112, 113]
Подкожные депо	Подкожные импланты каждые 5–7 месяцев	Препарат длительного действия со стабильным уровнем тестостерона	Риск инфекции и удаления имплантов [106, 124, 125]

5.5. Рекомендации по гормон-заместительной терапии

Рекомендации	УД	СР
Необходимо полностью информировать больного об ожидаемых преимуществах и побочных эффектах каждого из препаратов. Выбор формы дозирования должен осуществляться совместно информированным пациентом и врачом	3	A
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	3	B
Не используйте тестостерон у пациентов с бесплодием и необходимостью сохранения фертильности, поскольку он может подавлять сперматогенез	1b	A
Препараты ХГЧ рекомендуются только пациентам с гипогонадотропным гипогонадизмом в качестве одновременного лечения бесплодия	1b	B
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	1	A

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 [126]. Встречаемость выше у пациентов с синдромом Клайнфельтера. ГЗТ противопоказана мужчинам с наличием рака грудной железы в анамнезе [31]. Корреляция между ГЗТ и развитием рака грудной железы убедительно не доказана, хотя опубликовано несколько исследований с небольшим числом пациентов [127].

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 [128, 129]. 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 [130, 131]. В обсервационных исследованиях обнаружено, что ГЗТ не повышает риск развития рака предстательной железы и более агрессивных опухолей [87, 130, 132, 133].

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 [134, 135]. 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 [136]. На момент составления настоящих рекомендаций не проводилось рандомизированных и плацебоконтролируемых исследований, которые бы подтверждали отдаленную безопасность лечения в данной группе больных [106]. 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 [137]. 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 [138].

Больным с раком предстательной железы низкого риска, которым проводились брахитерапия и наружная лучевая терапия, при наличии гипогонадизма также можно с осторожностью назначать ГЗТ с проведением тщательного наблюдения на предмет рецидива [136, 138, 139], 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 и от сердечно-сосудистых заболеваний, хотя не обязательно выступают их причиной [140]. Уровень эндогенного тестостерона в пределах средненормальных показателей связан с наименьшим риском смертности [92].

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 [141, 142]. То, что гипогонадизм и эректильная дисфункция являются маркерами сердечно-сосудистых заболеваний, свидетельствует 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 [143]. У мужчин с ангиографически подтвержденными изменениями, ишемической болезнью сердца и низким уровнем тестостерона повышен риск смертности [144, 145]. За многие годы, которые прошли с момента появления ГЗТ, ни в одном из клинических исследований не показано повышения риска серьезных сердечно-сосудистых явлений, кроме сердечной недостаточности [146]. 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 [147] и два обсервационных [148, 149]) 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» [150]. Эти результаты поддерживаются письмом в ответ на публикацию Vigen et al. [151]. Противоречия обострились после публикации результатов метаанализа, проведенного Xu et al. [152], 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 [153, 154]. Тем не менее в других исследованиях обнаружено, что ГЗТ по крайней мере не стимулирует атерогенез в широком диапазоне доз [155]. Чтобы преодолеть ряд ограничений метаанализа Xu et al., Soropa et al. 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 серьезные неблагоприятные кардиологические явления, MACE). Результаты анализа не подтвердили причинно-следственную связь между ГЗТ и нежелательными сердечно-сосудистыми явлениями [89].

В недавно проведенных исследованиях описано влияние ГЗТ на сердечно-сосудистые явления. По данным крупного ($n = 83\ 010$, 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 [156]. 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 [157]. 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 [94]. 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, который пришел 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 плацебоконтролируемых исследований авторы пришли к выводу об отсутствии причинной связи между ГЗТ и нежелательными сердечно-сосудистыми явлениями [89]. 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 [69, 158]. 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 [159].

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 средне-нормальных 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 [161], который недавно был подтвержден в другом исследовании [162]. Этот показатель также соответствует доказанному повышению риска тромбоза при врожденном состоянии, идиопатическом эритроцитозе [163]. Большинство пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями получают антитромбоцитарную терапию. Перед назначением ГЗТ пациентам с гипогонадизмом можно выполнить ЭКГ.

В двух крупных ретроспективных исследованиях не выявлено повышения риска венозной тромбозии на фоне терапии тестостероном [164, 165]. В одном исследовании в группе ГЗТ отмечалось 42 случая венозной тромбозии, из которых 40 развились у пациентов с тромбофилией (включая недостаточность V фактора Лейдига, мутации протромбина, гомоцистинурию), а 39 из них были диагностированы после события [166]. Высокий уровень эндогенного тестостерона и/или эстрадиола не связан с повышенным риском венозной тромбозии [164, 165, 167]. 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 [75, 168, 169]. Если планируется лечение гипогонадизма мужчинам 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 [93].

5.6.4. 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 [170].

5.6.5. 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) [171] до полного восстановления функции репродуктивной эндокринной оси.

5.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по факторам риска гормон-заместительной терапии

Резюме по данным литературы	УД
В клинических случаях 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 ГЗТ оказывает положительное влияние на сердечно-сосудистые риски [89]	1b

Рекомендации	УД	СР
Перед началом терапии необходимо провести гематологическое и сердечно-сосудистое обследование, а также оценку грудной железы и заболеваний предстательной железы	1a	A
Во время ГЗТ рекомендуется проводить оценку гематокрита и гемоглобина, уровня ПСА	3	A
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	3	B
Перед назначением ГЗТ необходимо оценить сердечно-сосудистые факторы риска и оптимизировать вторичную профилактику у мужчин с выявленными сердечно-сосудистыми заболеваниями	1a	A
Следует с осторожностью проводить ГЗТ мужчинам с гипогонадизмом и сердечно-сосудистыми заболеваниями, или венозной тромбоемболией, 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	1b	A

6. Наблюдение

6.1. Мониторинг пациентов, получающих гормон-заместительную терапию

Необходимо проводить регулярное наблюдение пациентов, получающих ГЗТ, поскольку на ее фоне могут развиваться андрогензависимые 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 три недели после начала лечения, с достижением плато через шесть недель [76]. Для улучшения эректильной функции и эякуляции может потребоваться до шести месяцев [76]. Влияние на качество жизни и депрессивное настроение становится ощутимым в течение месяца, но максимальный эффект развивается через более длительное время [76].

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 шести месяцев терапии наблюдается повышение минеральной плотности в поясничном отделе позвоночника, и оно может сохраняться в течение более трех лет [76].

6.4. Гематокрит

При заборе крови для оценки гематокрита важно создавать совсем небольшую компрессию вен или брать кровь без компрессии [163]. 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 [167]. Влияние на эритропоэз определяется лабораторно, начиная с трех месяцев, с максимальным эффектом через 12 месяцев [76].

6.5. Безопасность предстательной железы

ГЗТ приводит к увеличению уровня ПСА и объема предстательной железы с наступлением плато через 12 месяцев [76]. Прошлые опасения об увеличении риска рака предстательной железы опровергнуты рядом метаанализов [107, 139, 134, 172]. 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 [168, 169]. 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	УД	СР
Эффективность лечения необходимо оценивать через 3, 6 и 12 месяцев после начала терапии и далее ежегодно	4	C
Необходимо оценивать уровень гематокрита через 3, 6 и 12 месяцев после начала терапии и 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	4	C
Необходимо оценивать состояние предстательной железы при пальцевом ректальном исследовании и по уровню ПСА до начала ГЗТ. Уровень ПСА определяют через 3, 6 и 12 месяцев после начала терапии и далее ежегодно	4	C
Перед назначением ГЗТ необходимо обследовать мужчин с сердечно-сосудистыми заболеваниями и проводить тщательную динамическую оценку состояния сердечно-сосудистой системы на фоне терапии	1b	A

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.

Рекомендации по урологическим инфекциям

G. Bonkat (сопредседатель), R. Pickard (сопредседатель), R. Bartoletti,
F. Bruyère, S.E. Geerlings, F. Wagenlehner, B. Wullt

Помощники в составлении рекомендаций: T. Cai, B. Köves, A. Pilatz,
B. Pradere, R. Veeratterapillay

Перевод: Т.С. Перепанова

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	6
3.	РЕКОМЕНДАЦИИ	7
3.1.	Классификация	7
3.2.	Стратегия рационального использования антибактериальных препаратов	7
3.3.	Бессимптомная бактериурия у взрослых	8
3.3.1.	Вопрос	8
3.3.2.	Введение	8
3.3.3.	Эпидемиология, этиология и патогенез	8
3.3.4.	Диагностика	8
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	9
3.3.6.3.1.	Эффективно ли лечение бессимптомной бактериурии у беременных женщин?	9
3.3.6.3.2.	Какая должна быть длительность антибактериальной терапии при бессимптомной бактериурии у беременных?	10
3.3.6.3.2.1.	Однократный прием или короткий курс	10
3.3.6.4.	Пациенты с известными факторами риска	10
3.3.6.4.1.	Сахарный диабет	10
3.3.6.4.2.	Бессимптомная бактериурия у женщин постменопаузального возраста	11
3.3.6.4.3.	Пациенты пожилого возраста, находящиеся в домах престарелых	11
3.3.6.4.4.	Пациенты после трансплантации почки	11
3.3.6.4.5.	Пациенты с нарушением функции нижних мочевыводящих путей и/или после реконструкции	11
3.3.6.4.6.	Пациенты с катетерами	12
3.3.6.4.7.	Пациенты с бессимптомной бактериурией, которым планируется установка/замена катетера	12
3.3.6.4.8.	Больные с иммунодефицитом и тяжелыми сопутствующими заболеваниями, кандидурией	12
3.3.6.5.	Перед урологическими вмешательствами	12
3.3.6.6.	Перед ортопедическими операциями	12
3.3.6.7.	Фармакологическое лечение	12
3.3.7.	Наблюдение	13
3.3.8.	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	13
3.4.3.1.	Клиническая диагностика	13
3.4.3.2.	Дифференциальная диагностика	13
3.4.3.3.	Лабораторная диагностика	14
3.4.3.4.	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.	Рекомендации по антибактериальной терапии неосложненного цистита	15
3.4.5.	Наблюдение	16
3.5.	Рецидивирующие (неосложненные) инфекции мочевыводящих путей у женщин	16
3.5.1.	Введение	16
3.5.2.	Диагностика	16
3.5.3.	Антибактериальное лечение и наблюдение	16
3.5.3.1.	Изменения образа жизни	16
3.5.3.2.	Неантимикробные меры профилактики	16
3.5.3.2.1.	Гормональная терапия	17
3.5.3.2.2.	Профилактика иммуноактивными препаратами	17
3.5.3.2.3.	Профилактика пробиотиками (штаммы лактобактерий)	17
3.5.3.2.4.	Профилактика клюквенным соком	17
3.5.3.2.5.	Профилактика D-маннозой	17
3.5.3.2.6.	Внутрипузырные инстилляции	17
3.5.3.3.	Антибактериальная профилактика рецидивирующих ИМВП	17
3.5.3.3.2.	Самодиагностика и самолечение	17
3.5.4.	Рекомендации по диагностике и лечению рецидивирующих ИМВП	18
3.6.	Острый неосложненный пиелонефрит	18
3.6.1.	Диагностика	18
3.6.1.1.	Клиническая диагностика	18
3.6.1.2.	Дифференциальная диагностика	18
3.6.1.3.	Лабораторная диагностика	18
3.6.1.4.	Инструментальная диагностика	18
3.6.2.	Рекомендации по диагностике неосложненного пиелонефрита	18
3.6.3.	Лечение	19
3.6.3.1.	Амбулаторное лечение	19
3.6.3.2.	Стационарное лечение	19
3.6.3.2.1.	Рекомендации по эмпирической пероральной антибактериальной терапии при неосложненном пиелонефрите	19
3.6.3.2.2.	Рекомендации по эмпирической парентеральной антибактериальной терапии при неосложненном пиелонефрите	19
3.6.4.	Наблюдение	20
3.7.	Осложненные инфекции мочевыводящих путей	20
3.7.1.	Введение	20
3.6.3.2.2.	Рекомендации по эмпирической парентеральной антибактериальной терапии при неосложненном пиелонефрите	20
3.7.2.	Диагностика	21
3.7.2.1.	Клиническая картина	21
3.7.2.2.	Культуральное исследование мочи	21
3.7.3.	Микробиология возбудителей и резистентность к антибиотикам	21
3.7.4.	Основные принципы лечения осложненных ИМВП	21
3.7.4.1.	Выбор антибиотиков	21
3.7.4.2.	Продолжительность антибактериальной терапии	22
3.7.5.	Рекомендации по лечению осложненных ИМВП	22
3.8.	Катетер-ассоциированные инфекции мочевыводящих путей	22
3.8.1.	Введение	22
3.8.2.	Эпидемиология, этиология и патогенез	22
3.8.3.	Диагностика	23
3.8.3.1.	Клиническая диагностика	23
3.8.3.2.	Лабораторная диагностика	23
3.8.3.3.	Рекомендации по диагностике катетер-ассоциированных ИМВП	23
3.8.4.	Лечение	23
3.8.4.1.	Рекомендации по лечению и профилактике катетер-ассоциированных ИМВП	24
3.8.5.	Наблюдение	24

3.9.	Уросепсис	24
3.9.1.	Введение	24
3.9.2.	Эпидемиология, этиология и патогенез	25
3.9.3.	Диагностика	25
3.9.4.	Физиология и биохимические маркеры	25
3.9.4.1.	Цитокины как маркеры воспалительного ответа	26
3.9.4.2.	Прокальцитонин и среднерегиональный проадреномедуллин	26
3.9.5.	Лечение	26
3.9.5.1.	Профилактика	26
3.9.5.1.1.	Профилактические мероприятия с доказанной или высоковероятной эффективностью	26
3.9.5.1.2.	Адекватная периоперационная антибиотикопрофилактика	27
3.9.5.2.	Лечение	27
3.9.5.2.1.	Антимикробная терапия	27
3.9.5.2.1.1.	Рекомендации по парентеральной терапии уросепсиса	27
3.9.5.2.2.	Устранение обструкции	27
3.9.5.2.3.	Дополнительные мероприятия	27
3.10.	Уретрит	29
3.10.1.	Введение	29
3.10.2.	Эпидемиология, этиология и патогенез	29
3.10.3.	Диагностика	29
3.10.3.1.	Рекомендации по диагностике уретрита	29
3.10.4.	Лечение	29
3.10.4.1.	Рекомендации по антибактериальной терапии уретрита [211, 212]	29
3.10.4.1.	Рекомендации по антибактериальной терапии уретрита [211, 212]	30
3.10.5.	Наблюдение	30
3.11.	Бактериальный простатит	30
3.11.1.	Введение	30
3.11.2.	Эпидемиология, этиология и патогенез	31
3.11.3.	Диагностика	31
3.11.3.1.	Анамнез и симптомы	31
3.11.5.	Рекомендации по диагностике бактериального простатита	32
3.11.3.2.	Опросники для оценки симптомов	32
3.11.4.	Клинические проявления	32
3.11.4.1.	Культуральное исследование мочи и секрета предстательной железы	32
3.11.4.2.	Биопсия предстательной железы	32
3.11.4.3.	Другие тесты	32
3.11.4.4.	Дополнительные методы исследования	32
3.11.4.4.1.	Анализ эякулята	32
3.11.4.4.2.	Простатспецифический антиген	32
3.11.6.	Лечение	33
3.11.6.1.	Антибиотики	33
3.11.6.2.	Рекомендации по лечению бактериального простатита	33
3.11.6.2.	Рекомендации по лечению бактериального простатита	34
3.11.6.3.	Введение антибиотиков в предстательную железу	34
3.11.6.4.	Дренирование и хирургическое лечение	34
3.11.7.	Наблюдение	34
3.12.	Острый инфекционный эпидидимит	34
3.12.1.	Вопрос по данным литературы	34
3.12.2.	Эпидемиология, этиология и патогенез	34
3.12.3.	Диагностика	35
3.12.4.	Лечение	35
3.12.5.	Резюме по данным литературы	35
3.12.6.	Рекомендации по лечению острого инфекционного эпидидимита	36
3.13.	Гангрена Фурнье	37
3.13.1.	Введение	37
3.13.2.	Диагностика	37
3.13.2.1.	Микробиология	37

3.13.3. Лечение	38
3.13.3.1. Рекомендации по лечению гангрены Фурнье	38
3.14. Диагностика бактериурии перед урологическими вмешательствами	38
3.14.1. Вопрос по данным литературы	38
3.14.2. Введение	38
3.14.3. Резюме по данным литературы	38
3.14.3.1. Анализ мочи полосками с реагентом (тест-полоски)	39
3.14.3.2. Автоматическая микроскопия	39
3.14.3.3. Исследование методом dip-slide	39
3.14.3.4. Проточная цитометрия	39
3.15. Периоперационная антибиотикопрофилактика в урологии	39
3.15.1. Введение	39
3.15.2. Факторы риска	39
3.15.3. Принципы антибактериальной профилактики	40
3.15.3.1. Время начала	40
3.15.3.2. Путь введения	40
3.15.3.3. Длительность профилактики	40
3.15.3.4. Выбор антибиотика	40
3.15.4. Режимы профилактики при определенных процедурах	40
3.15.4.1. Диагностические процедуры	40
3.15.4.1.1. Трансректальная биопсия предстательной железы	40
3.15.4.1.2. Цистоскопия	40
3.15.4.2. Эндоурологические лечебные вмешательства (с инвазией в мочевыводящие пути)	40
3.15.4.2.1. Трансуретральная резекция мочевого пузыря	40
3.15.4.2.2. Трансуретральная резекция предстательной железы	40
3.15.4.2.3. Уретероскопия	41
3.15.4.2.4. Чрескожная нефролитотрипсия	41
3.15.4.2.5. Дистанционная литотрипсия	41
3.15.4.3. Лапароскопические операции	41
3.15.4.4. Нефрэктомия, адреналэктомия	41
3.15.4.5. Простатэктомия	41
3.15.4.6. Цистэктомия с кишечной пластикой	41
3.15.4.7. Послеоперационное дренирование мочевыводящих путей	41
3.15.4.8. Имплантация протезов: яичка, полового члена и искусственного сфинктера	41
3.15.5. Рекомендации по предоперационной антибактериальной профилактике для урологических процедур	42
3.16. Биопсия предстательной железы	43
3.16.1. Вопрос по данным литературы	43
3.16.2. Эпидемиология, этиология и патогенез	43
3.16.3. Диагностика	43
3.16.4. Лечение	43
3.16.5. Резюме по данным литературы	43
3.16.6. Неантибактериальная профилактика	43
3.16.6.1. Количество биоптатов	43
3.16.6.2. Перипростатическое введение местных анестетиков	43
3.16.6.3. Вид биопсии	43
3.16.6.4. Подготовка прямой кишки	43
3.16.6.5. Другие вмешательства	44
3.16.7. Антибактериальная профилактика	44
4. ЛИТЕРАТУРА	44
5. КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ	44

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.

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, представили 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. 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. Рекомендации 2016 г. включают первые завершённые разделы полностью новых рекомендаций, составленных по обновленной методологии ЕАУ. Рекомендации 2017 г. представляют собой объединение рекомендаций 2015 и 2016 гг. и будут обновлены в течение следующего года, чтобы охватить все ключевые вопросы, связанные с инфекциями мочевыводящих путей (ИМВП).

2. МЕТОДЫ

2.1. Введение

В клинических рекомендациях 2017 г. отдельные разделы были обновлены на основании результатов систематических обзоров по темам и вопросам, выбранным рабочей группой в качестве приоритетных. Эти обзоры были проведены по стандартной методологии Кохрана: <http://www.cochranelibrary.com/about/about-cochrane-systematic-reviews.html>.

В настоящие рекомендации 2017 г. включены результаты систематических обзоров по следующим вопросам:

Какое наиболее эффективное лечение пациентов с бессимптомной бактериурией [3]?

Какая оптимальная стратегия антибактериальной профилактики для снижения риска инфекционных осложнений биопсии предстательной железы [4]?

Использованная в тексте литература оценивалась по уровню доказательности (УД), а рекомендации градируют по степени (СР) согласно системе, модифицированной из классификации Оксфордского центра медицинских исследований, основанной на доказательствах [5]. 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 в 2015 и 2016 гг.

3. РЕКОМЕНДАЦИИ

3.1. Классификация

Существуют различные системы классификаций ИМВП. Наиболее часто используются классификации 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. 13.1). В 2011 г. EAU/отдел EAU по инфекциям в урологии предложили систему классификации ORENUC, основанную на клинической картине ИМВП, категоризации факторов риска и доступности соответствующей антибактериальной терапии [11].

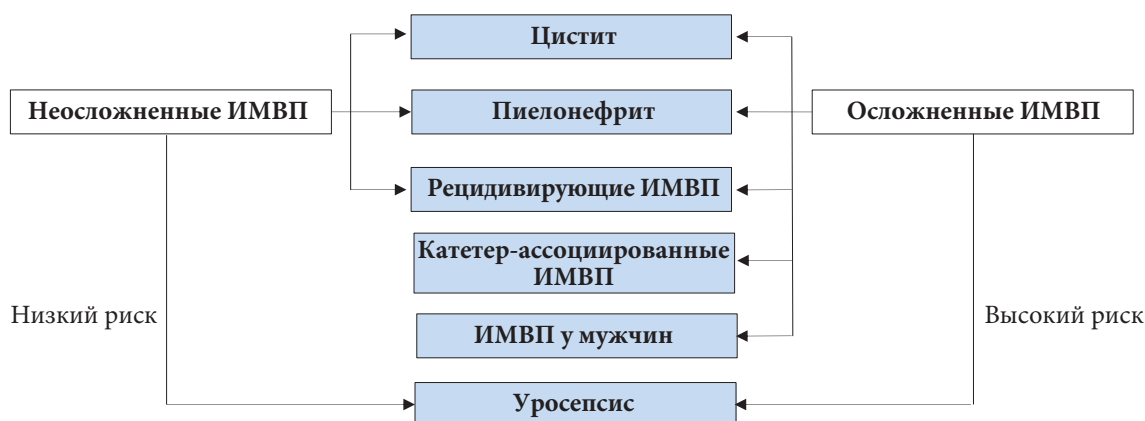


Рис. 13.1. Концепция неосложненных и осложненных ИМВП

В рекомендациях по инфекциям в урологии адаптирована следующая классификация ИМВП:

Неосложненные ИМВП	Острые, спорадические или рецидивирующие инфекции нижних (неосложненный цистит) и/или верхних (неосложненный пиелонефрит) мочевыводящих путей у небеременных женщин репродуктивного 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 шести месяцев
Катетер-ассоциированные ИМВП	Развиваются у пациентов с установленным катетером или которым проводилась катетеризация в течение последних 48 часов
Уросепсис	Патологический системный ответ организма на инфекцию мочевыводящих путей и/или мужских половых органов. Уросепсис сопровождается признаками системного воспаления, симптомами органной дисфункции и стойкой гипотензией, связанной с аноксией тканей

3.2. Стратегия рационального использования антибактериальных препаратов

Цели программы рационального использования антибактериальных препаратов включают оптимизацию результатов профилактики и лечения инфекции наряду с уменьшением избыточного и неправильного использования антибактериальных препаратов [12–16]. Критерии эффективности включают регулирование назначения антибиотиков, снижение частоты нозокомиальных инфек-

ций, например *Clostridium difficile*, и появления резистентных штаммов [16]. В урологии программа рационального использования антибактериальных препаратов должна включать ряд мер для обеспечения правильного, основанного на доказательствах применения антибиотиков с целью профилактики и лечения инфекции мочевыводящих путей и мужских половых органов, а также другие стратегии лечения. Программа требует многопрофильного подхода, включая урологов, специалистов по инфекционным заболеваниям, микробиологов и клинических фармакологов или фармацевтов [13–16].

Наиболее важные компоненты стратегии рационального использования антибактериальных препаратов включают [14]:

- регулярное обучение персонала оптимальному применению антибактериальных препаратов;
- соблюдение местных, национальных или международных рекомендаций;
- регулярный мониторинг и консультации со специалистом по инфекционным заболеваниям с аудитом;
- оценку результатов лечения;
- мониторинг и регулярную обратную связь со специалистами в отношении назначения антибактериальных препаратов и местных показателей резистентности возбудителей.

В ряде исследований в условиях клиник показано, что регулярный мониторинг и аудит врача-инфекциониста позволяют значительно снизить общее использование антибактериальных препаратов за счет более короткой длительности терапии, раннего перехода на пероральные препараты и отказа от антибиотиков, если это не влияет на исход заболевания [16, 17]. В настоящее время отсутствуют исследования, в которых специфически оценивали урологическую популяцию, но в исследованиях типа «случай – контроль» отмечалось снижение применения антибиотиков и резистентности возбудителей у госпитализированных урологических пациентов при соблюдении рекомендаций EAU по периоперационной профилактике, что не сопровождалось ростом числа осложнений [18].

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 [19]. 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 [20, 21]. 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% [22].

У молодых мужчин бессимптомная бактериурия встречается редко, но при ее выявлении необходимо исключить хронический бактериальный простатит. Спектр бактерий при бессимптомной бактериурии аналогичен спектру возбудителей неосложненных или осложненных ИМВП в зависимости от наличия факторов риска (см. разделы 3.4 и 3.7).

3.3.4. Диагностика

Бессимптомная бактериурия у пациентов без клинических проявлений определяется как концентрация бактерий в средней порции мочи $\geq 10^5$ КОЕ/мл в двух последовательных анализах у женщин [23] и одном анализе у мужчин [24]. Истинная бактериурия в моче, получаемой при катетеризации, диагностируется при концентрации $> 10^2$ КОЕ/мл как у мужчин, так и у женщин [22, 25]. 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 исключить образование камней верхних мочевыводящих путей [26]. 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 сентябрь 2016 г., при котором найдены 2853 публикации, из них 218 отобрано для анализа полного текста, а 61 включена в окончательный документ [21, 27–83].

Для подгрупп беременных женщин, пациентов, которым планируются урологические вмешательства, женщин постменопаузального возраста и пациентов пожилого возраста, которые живут в домах престарелых, включены только результаты рандомизированных контролируемых исследований, по которым проведен метаанализ. Для остальных подгрупп также включены результаты нерандомизированных исследований. В систематический обзор не вошли следующие подгруппы: пациенты с иммунодефицитом, кандидурией, нарушением функции нижних мочевыводящих путей и/или после реконструкции и с постоянным катетером.

3.3.6. Лечение

3.3.6.1. Пациенты без выявленных факторов риска

Бессимптомная бактериурия не вызывает болезни или повреждения почек [84]. Только в одном проспективном нерандомизированном исследовании изучали влияние бессимптомной бактериурии у взрослых небеременных женщин без сахарного диабета [61], 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 одном рандомизированном исследовании изучали влияние лечения бессимптомной бактериурии у женщин с рецидивирующими ИМВП без выявленных факторов риска [21]. 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. Тем не менее в ряде случаев целесообразно проводить эрадикацию бактерий, которые могут быть причиной рецидивирующих эпизодов ИМВП. У мужчин с рецидивирующими симптоматическими ИМВП и бессимптомной бактериурией необходимо исключить хронический бактериальный простатит и при выявлении проводить его лечение (см. раздел 3.11).

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 [27, 29, 38, 39, 42, 44, 45, 48, 50, 54, 55, 57] с использованием различных доз и схем терапии. В 11 рандомизированных исследованиях (n = 2002) описаны показатели симптоматических ИМВП [27, 29, 33, 38, 42, 44, 45, 48, 50, 54, 55]. Антибактериальная терапия статистически значимо снижает число симптоматических ИМВП по сравнению с плацебо или наблюдением (среднее ОР 0,20; 95% ДИ 0,10–0,39).

В шести рандомизированных исследованиях представлены данные по разрешению бактериурии [38, 39, 42, 44, 50, 55]. Антибактериальная терапия эффективна в устранении бактериурии по сравнению с плацебо (среднее ОР 2,99; 95% ДИ 1,65–5,39; n = 716). В восьми рандомизированных исследованиях описаны показатели рождения детей с низкой массой тела [27, 33, 38, 42, 44, 45, 54, 57]. Антибактериальная терапия уменьшает риск по сравнению с плацебо или наблюдением (среднее ОР 0,58; 95% ДИ 0,36–0,94; n = 1689). В четырех рандомизированных исследованиях представлены показатели преждевременных родов [33, 54, 55, 57]. 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 проводились 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

[33]. По этой причине рекомендуется обращаться к национальным рекомендациям по лечению бессимптомной бактериурии у беременных женщин.

3.3.6.3.2. *Какая должна быть длительность антибактериальной терапии при бессимптомной бактериурии у беременных?*

В 16 рандомизированных исследованиях сравнивали эффективность различных режимов антибактериальной терапии у беременных женщин с бессимптомной бактериурией [28, 32, 34–37, 40, 41, 43, 46, 47, 49, 51–53, 56]. Характер исследований значительно отличался. В них сравнивали различные режимы антибактериальной терапии или различную длительность введения одного препарата. Длительность варьировала от однократной дозы до непрерывного лечения (до родов). С практической точки зрения режимы антибактериальной терапии были разделены согласно ранее опубликованному обзору базы данных Кокрана, проведенному Widmer et al., с некоторыми модификациями [85]. Проводилось сравнение следующих режимов:

- 1) однократная доза (в первый 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 [28, 34, 35, 40, 41, 46, 47, 49, 53], в одном исследовании – однократную дозу и длительный курс [52], а еще в одном – длительный курс и непрерывную терапию [56]. 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 рандомизированных исследованиях описаны показатели симптоматических ИМВП [34, 40, 46] без статистически значимых различий между двумя режимами (среднее ОР 1,00; 95% ДИ 0,58–1,71; $n = 891$). В девяти рандомизированных исследованиях представлены показатели разрешения бессимптомной бактериурии [28, 34, 35, 40, 41, 46, 47, 49, 53] также без статистически значимых различий между двумя режимами (среднее ОР 0,95; 95% ДИ 0,90–1,01; 1268 женщин). В шести публикациях оценивали частоту побочных эффектов [34, 35, 40, 41, 49, 53], которая была ниже при однократном введении антибиотика по сравнению с коротким курсом (среднее ОР 0,34; 95% ДИ 0,19–0,62; 458 женщин). В трех исследованиях сравнивали показатели преждевременных родов [34, 46, 51] без статистически значимых различий между двумя режимами (среднее ОР 1,15; 95% ДИ 0,75–1,76; 814 женщин). В одном исследовании представлены показатели рождения детей с низкой массой [46], 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 [86]. В рандомизированном исследовании 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 [87]. Скрининг и лечение бессимптомной бактериурии при компен-

сированном 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 [88]. В четырех рандомизированных исследованиях сравнивали антибактериальную терапию при бессимптомной бактериурии у женщин постменопаузального возраста с плацебо-контролем и наблюдением с различными дозами и схемами лечения [65–67, 70]. Эти исследования включали в основном больных, требующих постороннего ухода, что может исказить результаты анализа. В трех рандомизированных исследованиях 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) [34, 40, 46], 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% [89]. Дифференциальная диагностика симптоматической ИМВП у пациентов с многочисленными заболеваниями и ментальными нарушениями затруднительна и, возможно, приводит к ненужной антибактериальной терапии [90, 91]. В семи рандомизированных исследованиях сравнивали антибактериальную терапию при бессимптомной бактериурии с плацебо-терапией и наблюдением у пожилых пациентов с различными дозами и схемами лечения [63, 65–67, 70, 72, 73]. В трех рандомизированных исследованиях описаны показатели симптоматических ИМВП [63, 65, 67]. 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 рандомизированных исследованиях оценивали устранение бактериурии [63, 65, 67, 70, 72, 73]. 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 рандомизированном исследовании сравнивали показатели недержания мочи в этой группе больных до и после эрадикации бессимптомной бактериурии, и результаты свидетельствуют о неэффективности антибактериальной терапии [71]. По этой причине скрининг и лечение бессимптомной бактериурии в этой группе пациентов не рекомендуются.

3.3.6.4.4. Пациенты после трансплантации почки

В одном рандомизированном, одном проспективном нерандомизированном и двух ретроспективных исследованиях сравнивали влияние антибактериальной терапии и наблюдение у пациентов после трансплантации почки [74–76, 80]. Ни в одном из исследований не показана эффективность антибактериальной терапии в снижении частоты бессимптомной бактериурии или симптоматических ИМВП. Кроме того, отсутствуют различия в показателях потери функции трансплантата или изменении функции почки при длительном наблюдении [74–76, 80]. 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 (например, гиперактивным мочевым пузырем вследствие рассеянного склероза, повреждением спинного мозга, неполным опорожнением мочевого пузыря, после формирования нового мочевого пузыря или илеоцистопластики, при проведении чистой периодической катетеризации, наличии подвздошного кондуита, ортотопического мочевого пузыря и «сухой» уростомы) часто развивается колонизация микроорганизмами [92, 93]. В исследованиях не показана эффективность лечения бессимптомной бактериурии в этой группе [92, 94]. Более того, у пациентов с дисфункцией НМП, у которых спонтанно не развивается бессимптомная бактериурия, преднамеренная колонизация штаммами (*Escherichia coli* 83972) обладает протективным эффектом против симптоматических рецидивов [95, 96]. 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 возбудителей 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 [97]. 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 проведения скрининга или лечения [98]. Напротив, при планировании установки/замены нефростомы и мочеточникового стента длительного стояния бессимптомная бактериурия представляет собой фактор риска инфекционных осложнений [99]. 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 сопутствующих патологических изменений лечение бессимптомной кандидурии не рекомендуется [100].

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 рандомизированных исследованиях [78, 81] и двух проспективных нерандомизированных исследованиях [82, 83] сравнивали влияние антибактериальной терапии с отсутствием лечения перед трансуретральной резекцией предстательной железы или опухоли мочевого пузыря. По данным метаанализа двух рандомизированных исследований, антибактериальная терапия статистически значимо снижала число симптоматических ИМВП по сравнению с контролем (среднее ОР 0,19; 95% ДИ 0,05–0,82; 167 пациентов). В этих же исследованиях показатели фебрильной температуры и септицемии в послеоперационном периоде были ниже в группе антибактериальной терапии. По этой причине перед такими вмешательствами необходимо выполнять посев мочи и при выявлении бессимптомной бактериурии проводить лечение. Рекомендации по антибактериальной профилактике перед различными урологическими операциями представлены в разделе 3.15.

3.3.6.6. Перед ортопедическими операциями

В литературе опубликовано одно рандомизированное и одно многоцентровое когортное исследование, в которых сравнивали лечение бессимптомной бактериурии с отсутствием лечения перед ортопедическими операциями (замена тазобедренного сустава/гемиартропластика или полное замещение коленного сустава) [101, 102]. В них не показано эффективности антибактериальной терапии в отношении инфицирования искусственных суставов. В другом исследовании оценивали частоту симптоматических ИМВП в послеоперационном периоде и также не выявили статистически значимых различий между антибактериальной терапией и отсутствием лечения [102]. 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. На основании клинического опыта, если больные с бессимптомной бактериурией предъявляют жалобы на неприятный запах мочи и легкую дизурию, можно назначить метенамина гиппурат 1 г два-три раза в сутки и/или рекомендовать увеличение объема потребляемой жидкости.

3.3.7. Наблюдение

В литературе не опубликовано исследований по наблюдению после лечения бессимптомной бактериурии. Тем не менее, если разрешение бессимптомной бактериурии имеет клиническое значение (например, при беременности), рекомендуется наблюдение с выполнением контрольного посева мочи для подтверждения лечебного эффекта.

3.3.8. Рекомендации по лечению бессимптомной бактериурии

Рекомендации	УД	СР
В следующих ситуациях не рекомендуется проводить скрининг и лечение бессимптомной бактериурии: <ul style="list-style-type: none">• 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	2a	A*
Перед урологическими вмешательствами с нарушением слизистой оболочки рекомендуется проводить скрининг и лечение бессимптомной бактериурии	1a	A
Рекомендуется проводить скрининг бессимптомной бактериурии у беременных женщин с использованием стандартного короткого курса антибактериальной терапии	1a	A
Для подтверждения разрешения бессимптомной бактериурии после лечения необходимо выполнять посев мочи на стерильность	4	C

* Степень рекомендаций повышена на основании консенсуса рабочей группы.

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 треть женщин хотя бы один раз перенесла острый цистит [103]. Факторы риска включают половой акт, нового полового партнера, использование спермицидов, анамнез ИМВП у матери и эпизод ИМВП в детском возрасте. При неосложненном цистите и пиелонефрите наблюдается аналогичный спектр возбудителей: *E. coli* составляет 70–95% случаев, а *Staphylococcus saprophyticus* – 5–10%. В редких случаях выделяются другие энтеробактерии, включая *P. mirabilis* и *Klebsiella* spp. [104].

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 urgenность) и отсутствии отделяемого из влагалища или раздражения [105, 106]. У женщин пожилого возраста симптомы со стороны органов мочеполовой системы не всегда связаны с циститом [107].

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

Анализ мочи тест-полосками как альтернатива микроскопии мочевого осадка – разумная альтернатива общему анализу мочи для постановки диагноза острого неосложненного цистита [108, 109]. Посев мочи на стерильность рекомендован в следующих случаях:

- при подозрении на острый пиелонефрит;
- симптомах, которые не купируются или рецидивируют в течение 2–4 недель после окончания лечения;
- атипичных симптомах [110, 111];
- беременности;
- у мужчин с подозрением на ИМВП.

На основании бактериурии свыше 10^3 КОЕ уропатогена/мл в СПМ можно поставить микробиологический диагноз у женщин с клиникой острого неосложненного цистита [112]. Женщинам с атипичными симптомами острого неосложненного цистита или симптомами острого неосложненного пиелонефрита, а также тем, кто не отвечает на соответствующую антибактериальную терапию, необходимо применять дополнительные методы исследования.

3.4.3.4. Рекомендации по диагностике неосложненного цистита

Рекомендации	УД	СР
Диагностика неосложненного цистита основана: <ul style="list-style-type: none">• на тщательном сборе анамнеза симптомов нарушенного мочеиспускания (дизурия, учащенное мочеиспускание и urgenность);• отсутствии выделений из влагалища или раздражения у женщин без других факторов риска осложненных ИМВП	2a	B
В качестве альтернативы посеву мочи для диагностики острого неосложненного цистита можно использовать тест-полоски	2a	B
В следующих ситуациях рекомендуется выполнять посев мочи: <ul style="list-style-type: none">• подозрение на острый пиелонефрит;• отсутствие положительной динамики или рецидив симптомов в течение 2–4 недель после завершения лечения;• женщины с атипичными симптомами;• беременные женщины	4	B*

* Степень рекомендаций повышена на основании консенсуса рабочей группы.

3.4.4. Лечение

Рекомендуется проведение антибактериальной терапии, потому что клиническая эффективность намного выше у тех женщин, которые получали антибиотики, по сравнению с плацебо [113]. При выборе антибактериальной терапии следует руководствоваться следующим [105]:

- 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), пивмециллиам (по 400 мг в течение трех дней) и макрокристаллы нитрофурантоина (100 мг два раза в день в течение пяти дней) [114–116].

В качестве альтернативы можно использовать триметоприм (ТМП) в режиме монотерапии или в комбинации с сульфаниламидами. Ко-тримоксазол в дозе 160/800 мг два раза в день в течение трех дней или ТМП по 200 мг два раза в день в течение пяти дней могут применяться как терапия первой линии в тех областях, где резистентность *E. coli* < 20% [117, 118]. 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 [119, 120].

3.4.4.1. Цистит при беременности

Для лечения цистита при беременности рекомендуется короткий курс антибактериальной терапии [121], и не все препараты разрешены к применению. В целом допустимо назначать пенициллины, цефалоспорины, фосфомицин, нитрофурантоин (кроме случаев недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы 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 семи дней, предпочтительно с назначением триметоприма/сульфаметоксазола или фторхинолонов при наличии чувствительности (см. раздел 3.4.4.4) [122].

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 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 [122].

3.4.4.4. Рекомендации по антибактериальной терапии неосложненного цистита

Антибиотик	Ежедневная доза	Продолжительность терапии	Комментарии	УД	СР
<i>Первая линия</i>					
Фосфомицина трометамол	3 г однократно	1 день	Рекомендуется только для женщин	1	А
Макрокристаллы нитрофурантоина	100 мг 2 раза в день	5 дней			
Пивмециллинам	400 мг 4 раза в день	3–5 дней			
<i>Альтернативные препараты</i>					
Цефалоспорины (например, цефадроксил)	500 мг 2 раза в день	3 дня	Или эквивалентные препараты	1b	В
<i>Если локальная резистентность E. coli < 20%</i>					
ТМР	200 мг 2 раза в день	5 дней	Кроме первого триместра беременности	1b	В
ТМР/сульфаметоксазол	160/800 мг 2 раза в день	3 дня	Кроме первого триместра беременности		
<i>Лечение у мужчин</i>					
ТМР/сульфаметоксазол	160/800 мг 2 раза в день	7 дней	У мужчин применение ограничено. Можно использовать фторхинолоны в соответствии с данными чувствительности	4	С

3.4.5. Наблюдение

Рутинное выполнение общего анализа мочи (ОАМ) или культуральное исследование мочи у бессимптомных пациентов не показано [123]. У женщин, у которых симптомы не проходят к концу лечения, разрешаются, но рецидивируют в течение двух недель, следует провести культуральное исследование мочи с определением чувствительности выделенных возбудителей к антибиотикам [124]. В этой ситуации следует предположить, что этиологически значимый уропатоген нечувствителен к применяемому антибиотику, поэтому необходимо провести повторную терапию другим препаратом в течение семи дней [124].

3.5. Рецидивирующие (неосложненные) инфекции мочевыводящих путей у женщин

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 шести последних месяцев. Хотя рецидивирующие ИМВП включают поражение нижних мочевыводящих путей (цистит) и верхних мочевыводящих путей (пиелонефрит), повторное развитие пиелонефрита требует исключения осложненного характера процесса.

3.5.2. Диагностика

Рецидивирующие ИМВП встречаются часто. Факторы риска представлены в табл. 13.1.

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, однако их необходимо проводить при нетипичной клинической картине, например при подозрении на обструкцию или камни почек.

Таблица 13.1. Возрастные факторы риска рецидивирующих ИМВП у женщин [89, 107, 126]

Молодые женщины и женщины пременопаузального возраста	Женщины постменопаузального и пожилого возраста
Половой акт	Анамнез ИМВП в пременопаузальном возрасте
Использование спермицидов	Недержание мочи
Новый половой партнер	Атрофический вагинит вследствие дефицита эстрогенов
Анамнез ИМВП у матери	Цистоцеле
Анамнез ИМВП в детском возрасте	Увеличение объема остаточной мочи
Группа крови: статус секретора	Группа крови: антиген-секреторный статус
	Катетеризация мочевого пузыря и нарушение функционального статуса у женщин пожилого возраста, живущих в домах престарелых

3.5.3. Антибактериальное лечение и наблюдение

Профилактика рецидивирующих ИМВП включает консультацию по избеганию факторов риска, неантимикробным мероприятиям и антибактериальной профилактике [124]. 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. Изменения 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 ИМП, но в исследованиях не была показана их эффективность [124].

3.5.3.2. Неантимикробные меры профилактики

Доступно много методов неантимикробной профилактики рецидивирующих ИМВП, но только некоторые из них изучались в хорошо спланированных исследованиях [127, 128].

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 [127, 129].

3.5.3.2.2. Профилактика иммуноактивными препаратами

Эффективность ОМ-89 (Уро-Ваксом) хорошо описана, в ряде рандомизированных исследований показаны его превосходство над плацебо и хороший профиль безопасности, в связи с чем он может быть рекомендован для иммунопрофилактики у женщин с рецидивирующими ИМВП [127, 130–132]. Необходимо установить его эффективность в других группах пациентов и его эффективность относительно антибиотиков.

Вагинальная вакцина Уровак незначительно снижает риск рецидива ИМВП. Первая иммунизация с дополнительным назначением бустерного (закрепляющего) цикла позволяет увеличить время до повторного инфицирования [127].

3.5.3.2.3. Профилактика пробиотиками (штаммы лактобактерий)

В объединенных данных недавно проведенного метаанализа не показана эффективность препаратов лактобактерий для профилактики рецидивирующих ИМВП [133]. 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 МВП у женщин [134, 135]. Однако в метаанализе, включавшем 24 исследования и 4473 пациентов, показано, что продукты, содержащие клюкву, статистически значимо не снижают частоту симптоматических ИМВП у женщин [137]. Учитывая противоречивые результаты, нельзя дать рекомендации 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 [137]. 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 инстилляци

Внутрипузырные инстилляци гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата используют для восстановления гликозаминогликанового слоя при лечении интерстициального цистита, гиперактивного мочевого пузыря, постлучевого цистита и для профилактики рецидивирующих ИМВП [138]. В обзоре 27 исследований авторы пришли к выводу о срочной необходимости крупных исследований, в которых бы оценивали эффективность данных внутрипузырных инстилляций [139]. По этой причине в настоящее время нельзя дать рекомендации.

3.5.3.3. Антибактериальная профилактика рецидивирующих ИМВП

Антибактериальная профилактика может проводиться непрерывно в течение длительного периода времени (3–6 месяцев) или в режиме однократного применения после полового акта, поскольку оба режима позволяют снизить частоту рецидивов [140]. Посткоитальная антибактериальная профилактика должна применяться только после консультирования и поведенческой терапии, когда другие методы лечения неэффективны. Режимы включают нитрофурантоин 50 мг или 100 мг один раз в сутки, фосфомицина трометамол 3 г каждые 10 дней, а во время беременности – цефалексин 125 мг или 250 мг или цефаклор 250 мг один раз в сутки [124]. Посткоитальная профилактика для снижения риска рецидива показана беременным женщинам, у которых были частые обострения ИМВП до беременности [141].

3.5.3.3.2. Самодиагностика и самолечение

При хорошей комплаентности допустимы самодиагностика и самолечение коротким курсом антибиотика [142]. Выбор препаратов аналогичен таковому при спорадических острых неосложненных ИМВП (см. раздел 3.4.4.4).

3.5.4. Рекомендации по диагностике и лечению рецидивирующих ИМВП

Рекомендации	УД	СР
Женщинам с рецидивирующими ИМВП без факторов риска не обязательно проводить обширные диагностические процедуры	2a	B
Рекомендуйте пациентам изменения образа жизни, которые могут снижать риск рецидива ИМВП	3	C
Для профилактики рецидивирующих ИМВП у женщин постменопаузального возраста рекомендуются вагинальные эстрогены	1b	A
Для снижения риска рецидивирующих ИМВП у женщин всех возрастов рекомендуется иммуоактивная профилактика	1a	A
При неэффективности изменений образа жизни для профилактики рецидивирующих ИМВП рекомендуется непрерывная антибактериальная терапия или посткоитальная профилактика, однако необходимо предупреждать пациентов о возможных побочных эффектах	2b	B
При хорошей комплаентности допустимо самолечение короткими курсами антибактериальной терапии	2b	A*

* Степень рекомендаций повышена на основании консенсуса рабочей группы.

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 °С) или болезненность при пальпации в области реберно-позвоночного угла. Пиелонефрит может протекать без признаков цистита [143]. Беременные женщины с острым пиелонефритом требуют особого внимания, поскольку ИМВП могут оказывать неблагоприятное влияние не только на женщин с анемией, почечной и дыхательной недостаточностью, но также и на плод, с увеличением частоты преждевременных родов [144].

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 [145]. 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 МВП или мочекаменной болезни следует провести ультразвуковое исследование (УЗИ) [146]. При сохранении у пациента лихорадки более 72 часов от начала терапии следует провести дополнительные исследования, такие как спиральная компьютерная томография (КТ) без болюсного усиления, экскреторная урография или сканирование с димеркаптоянтарной кислотой [146]. Для диагностики отягощающих факторов у беременных женщин предпочтительно использовать УЗИ или магнитно-резонансную томографию (МРТ) во избежание риска облучения плода [146].

3.6.2. Рекомендации по диагностике неосложненного пиелонефрита

Рекомендации	УД	СР
Для рутинной диагностики необходимо выполнить общий анализ мочи (например, анализ тест-полосками), включая оценку эритроцитов, лейкоцитов и нитритов	4	A*
Пациентам с пиелонефритом необходимо выполнять посев мочи с определением чувствительности к антибиотикам	4	A*
Для исключения обструктивного пиелонефрита необходимо выполнить УЗИ верхних мочевыводящих путей	4	A*

Рекомендации	УД	СР
При сохранении фебрильной температуры на фоне лечения более 72 часов или подозрении на осложнения, например сепсис, необходимо провести дополнительную диагностику, включая КТ без контрастирования	4	А*

* Степень рекомендаций повышена на основании консенсуса рабочей группы.

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, чем внутривенные препараты. Локальная устойчивость к фторхинолонам не должна превышать 10%.

Следует избегать использования таких препаратов, как нитрофурантоин, фосфомицин и пивмециллин, поскольку они не создают достаточную концентрацию в ткани почки [147]. 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 с расширенным спектром действия, пенициллины с расширенным спектром действия или карбапенем [148]. 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 [149]. После улучшения состояния, когда пациенты могут пить воду, их можно переводить на пероральные препараты [150].

3.6.3.2.1. Рекомендации по эмпирической пероральной антибактериальной терапии при неосложненном пиелонефрите

Антибиотик	Ежедневная доза	Длительность терапии	УД	СР	Комментарии
Ципрофлоксацин	500–700 мг 2 раза в день	7–10 дней	1b	В	Резистентность к фторхинолонам не должна превышать 10%
Левифлоксацин	750 мг 1 раз в день	5 дней	1b	В	
Триметоприм-сульфаметоксазол	160/800 мг 2 раза в день	7–14 дней	1b	В	При эмпирическом использовании этих препаратов вначале необходимо внутривенно вводить антибиотики длительного действия (например, цефтриаксон)
Цефподоксим	200 мг 2 раза в день	10 дней	4	В*	
Цефтибутен	400 мг 1 раз в день	10 дней	(24)	В*	

* Степень рекомендаций повышена на основании консенсуса рабочей группы.

3.6.3.2.2. Рекомендации по эмпирической парентеральной антибактериальной терапии при неосложненном пиелонефрите

Антибиотик	Ежедневная доза	УД	СР	Комментарии
Ципрофлоксацин	400 мг 2 раза в день	1b	В	
Левифлоксацин	750 мг 1 раз в день	1b	В	
Цефотаксим	2 г 3 раза в день	2	А*	Не исследовались для монотерапии при остром неосложненном пиелонефрите
Цефтазидим	1–2 г 3 раза в день	2	А*	

3.6.3.2.2. Рекомендации по эмпирической парентеральной антибактериальной терапии при неосложненном пиелонефрите

Антибиотик	Ежедневная доза	УД	СР	Комментарии
Ко-амоксиклав	1,5 г 3 раза в день	2	С	Не исследовался для монотерапии при остром неосложненном пиелонефрите. Преимущество при грамположительной флоре
Цефтриаксон	1–2 г 1 раз в день	1b	A*	Изучалось применение более низкой дозы, но рекомендуется использовать более высокую дозу. Одинаковый режим для острого неосложненного пиелонефрита и осложненной ИМВП (стратификация не всегда возможна)
Цефепим	1–2 г 2 раза в день	1b	B	
Пиперациллин/ тазобактам	2,5–4,5 г 3 раза в день	1b	A*	
Цефтолозан/ тазобактам	1,5 г 3 раза в день	1b	B	Не исследовались для монотерапии при остром неосложненном пиелонефрите Одинаковый режим для острого неосложненного пиелонефрита и осложненной ИМВП (стратификация не всегда возможна)
Цефтазидим/ авибактам	2,5 г 3 раза в день	1b	B	
Гентамицин	5 мг/кг 1 раз в день	1b	B	
Амикацин	15 мг/кг 1 раз в день	1b	B	
Эртапенем	1 г 1 раз в день	1b	B	
Импипенем/ циластатин	0,5/0,5 г 3 раза в день	1b	B	
Меропенем	1 г 3 раза в день	2	B	
Дорипенем	0,5 г 3 раза в день	1b	B	

* Степень рекомендаций повышена на основании консенсуса рабочей группы.

Беременным женщинам с пиелонефритом при легкой степени выраженности симптомов и доступности хорошего наблюдения следует рассмотреть возможность амбулаторного лечения соответствующими антибиотиками [151, 152]. 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 [153].

3.6.4. Наблюдение

Рутинное выполнение ОАМ или культуральное исследование мочи у бессимптомных пациентов не показано, кроме беременных женщин, если выявлялась бессимптомная бактериурия (см. раздел 3.3.6.3).

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 детрузорно-сфинктерной дисфункции) затрудняют эрадикацию инфекции по сравнению с неосложненными ИМВП [154–156]. В табл. 13.2 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 [157].

Таблица 13.2. 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). Клиническая картина осложненных ИМВП может варьировать от тяжелого обструктивного острого пиелонефрита с угрозой развития уросепсиса до послеоперационных катетер-ассоциированных ИМВП, которые могут разрешаться самостоятельно после удаления катетера. Следует также иметь в виду, что симптомы, особенно симптомы нарушенного мочеиспускания (СНП), 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) [158, 159]. *E. coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp., *Serratia* spp. и энтерококки – наиболее распространенные возбудители, которые выделяются у пациентов с осложненными ИМВП. Преобладающими патогенами являются представители семейства *Enterobacteriaceae* (60–75%) [6–8], 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 [160].

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

В недавно обновленных рекомендациях IDSA по лечению неосложненных ИМВП установлено, что для назначения препарата в качестве эмпирической терапии инфекции нижних мочевыводящих путей процент резистентности возбудителя должен составлять < 20%, а верхних мочевыводящих путей – < 10%. Учитывая современные показатели резистентности к амоксициллину, ко-амоксиклаву, триметоприму и триметоприму/сульфаметоксазолу, можно заключить, что эти препараты не подходят для эмпирической терапии неосложненного пиелонефрита, а следовательно, и для лечения всех осложненных ИМВП [161]. Это также относится к ципрофлоксацину и другим фторхинолонам у урологических больных [161].

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 [157]. Выбор между этими препаратами проводится с учетом локальных данных по резистентности, а режим терапии выбирают по результатам анализа чувствительности [147]. 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 те-

рапии, особенно если больной получал ципрофлоксацин в последние шесть месяцев [162]. Фторхинолоны рекомендуются в качестве эмпирической терапии только в случае нетяжелого течения, если можно начинать лечение с пероральных препаратов, или при аллергических реакциях на бета-лактамы 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. Рекомендации по лечению осложненных ИМВП

Рекомендации	УД	СР
Для эмпирической терапии осложненных ИМВП не рекомендуется использовать амоксициллин, ко-амоксиклав, триметоприм и триметоприм/сульфаметоксазол	2	A
Рекомендуется комбинация: <ul style="list-style-type: none"> • амоксициллина и аминогликозидов; • цефалоспорины второго поколения и аминогликозида; • в/в цефалоспорины третьего поколения в виде эмпирической терапии осложненных ИМВП с системными проявлениями 	2	A
Ципрофлоксацин можно использовать только в том случае, если показатели местной резистентности составляют < 10%, когда: <ul style="list-style-type: none"> • весь курс терапии проводится перорально; • пациентам не требуется госпитализация; • имеется аллергия на бета-лактамы антибиотики 	2	A
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 шести месяцев	2	A
При показателях резистентности к фторхинолонам > 10% и отсутствии результатов анализа чувствительности вначале необходимо однократно ввести внутривенно антибиотик длительного действия, например цефалоспорин третьего поколения или аминогликозид	2	A
Если показатели резистентности к фторхинолонам превышают 10%, а у пациента имеются противопоказания к цефалоспорины третьего поколения или аминогликозидам, в качестве эмпирической терапии неосложненного пиелонефрита у женщин можно использовать ципрофлоксацин	2	A
В случае аллергии на пенициллины допустимо назначать цефалоспорины третьего поколения, за исключением системных анафилактических реакций в анамнезе	2	A
У пациентов с ИМВП с системными проявлениями эмпирическая терапия должна перекрывать бета-лактамазы расширенного спектра только у больных, у которых выделены бактерии, вырабатывающие эти ферменты. Эмпирическая терапия зависит от характера их резистентности	2	A

3.8. Катетер-ассоциированные инфекции мочевыводящих путей

3.8.1. Введение

Катетер-ассоциированные ИМВП развиваются у пациентов с установленным катетером или которым 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 «катетер-ассоциированные ИМВП», описывая катетер-ассоциированную бессимптомную бактериурию [158]. Настоящие рекомендации основаны на рекомендациях Немецкой рабочей группы по антибактериальной политике (Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB)) [157], а также рекомендациях IDSA [158].

3.8.2. Эпидемиология, этиология и патогенез

Катетер-ассоциированные ИМВП являются основной причиной вторичной нозокомиальной бактериемии, примерно 20% случаев которой связаны с мочевыводящими путями. Смертность у таких больных составляет около 10% [163]. Встречаемость бактериурии, связанной с постоянными катетерами, достигает 3–8% в день [164–168]. Длительность катетеризации, возможно, является наибо-

лее важным фактором риска развития катетер-ассоциированных ИМВП [169, 170]. Катетеризация нарушает защитные механизмы и упрощает доступ уропатогенов в мочевой пузырь. Постоянный катетер облегчает колонизацию уропатогенами, обеспечивая поверхность для прикрепления клеток хозяина, 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 [171]. Катетер-ассоциированные ИМВП часто имеют полимикробную этиологию и вызываются полирезистентными уропатогенами.

3.8.3. Диагностика

3.8.3.1. Клиническая диагностика

Признаки и симптомы катетер-ассоциированных ИМВП 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, urgentное или учащенное мочеиспускание, боль или болезненность в надлонной области [157]. Наличие или отсутствие запаха мочи или мутной мочи у пациентов с катетером само по себе не позволяет дифференцировать катетер-ассоциированную бессимптомную бактериурию и катетер-ассоциированные ИМВП [157, 158].

3.8.3.2. Лабораторная диагностика

Микробиологически катетер-ассоциированная ИМВП определяется как концентрация одного или более штаммов $\geq 10^3$ КОЕ/мл в одном анализе мочи, полученном 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 катетер-ассоциированной ИМВП. Наличие, отсутствие или выраженность пиурии не является дифференциальным признаком катетер-ассоциированной бессимптомной бактериурии и катетер-ассоциированных ИМВП. Пиурию, сопровождающую катетер-ассоциированную бессимптомную бактериурию, не следует рассматривать в качестве показателя для назначения антибактериальной терапии. Отсутствие пиурии у больных с клиническими симптомами исключает диагноз катетер-ассоциированной ИМВП [158].

3.8.3.3. Рекомендации по диагностике катетер-ассоциированных ИМВП

Рекомендации	УД	СР
При отсутствии симптомов у пациентов с катетером не обязательно выполнять посев мочи на стерильность	1a	A
Пиурия не является показателем катетер-ассоциированной ИМВП	2	A
Наличие, отсутствие или выраженность пиурии не является дифференциальным признаком катетер-ассоциированной бессимптомной бактериурии и катетер-ассоциированных ИМВП	2	A
Наличие или отсутствие запаха мочи или мутной мочи само по себе не является дифференциальным признаком катетер-ассоциированной бессимптомной бактериурии и катетер-ассоциированных ИМВП		C

3.8.4. Лечение

Вследствие широкого спектра возможных возбудителей и более высокой вероятности резистентности к антибиотикам перед началом антибактериальной терапии по поводу предполагаемой катетер-ассоциированной ИМВП необходимо взять мочу на посев после установки нового катетера [158].

Рекомендуемая длительность терапии у больных с катетер-ассоциированными ИМВП при своевременном разрешении симптомов составляет семь дней, а при позднем ответе – от двух до 14 дней вне зависимости от того, остается ли у пациента катетер [158]. Больным с нетяжелым течением катетер-ассоциированных ИМВП можно назначить левофлоксацин на пять дней. В литературе опубликовано недостаточно данных по другим фторхинолонам, чтобы дать рекомендации.

У женщин в возрасте ≤ 65 лет с катетер-ассоциированными ИМВП после удаления постоянного катетера при отсутствии симптомов пиелонефрита рекомендуется трехдневный курс антибиотиков. Если на момент развития ИМВП катетер стоит более 12 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 [158].

3.8.4.1. Рекомендации по лечению и профилактике катетер-ассоциированных ИМВП

Рекомендации	УД	СР
Перед началом антибактериальной терапии у пациентов, которым удаляется уретральный катетер, необходимо выполнять посев мочи на стерильность	3	A*
Катетер-ассоциированная бессимптомная бактериурия в целом не требует лечения	1a	A
Перед травматическими урологическими вмешательствами (например, трансуретральной резекцией предстательной железы) необходимо проводить лечение катетер-ассоциированной бессимптомной бактериурии	1a	A
Перед началом антибактериальной терапии рекомендуется заменить или удалить постоянный катетер	4	B*
Не рекомендуется наносить местные антисептики или антибиотики на катетер, уретру или меатус	1a	A
Для профилактики катетер-ассоциированных ИМВП не рекомендуется назначать антибиотики	1a	A
Длительность катетеризации должна быть минимальной	2a	B
После неврологических операций необходимо удалять уретральный катетер в тот же день	1b	B
Замена длительно установленных катетеров проводится с индивидуально подобранными интервалами	3	C

* Степень рекомендаций повышена на основании консенсуса рабочей группы.

3.8.5. Наблюдение

Выполнение общего анализа или посева мочи у бессимптомных пациентов не обязательно.

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 (рис. 13.2). При развитии тяжелого сепсиса или септического шока летальность резко возрастает.

Лечение уросепсиса состоит из адекватных мероприятий по поддержанию жизни, своевременной и соответствующей антибиотикотерапии, дополнительной терапии и оптимального лечения нарушений со стороны МВП [172]. Устранение любой обструкции МВП является необходимым первоочередным лечебным мероприятием [172]. 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 избежать 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.

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 [173]; для уросепсиса, как правило, они ниже, чем для сепсиса другой этиологии [174]. Сепсис чаще развивается у мужчин, чем у женщин [175]. За последние годы частота развития сепсиса увеличивалась на 8,7% в год [175], 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%) [176]. 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 [177, 178].

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, пациенты после трансплантации), пациенты, получающие противоопухолевые химиопрепараты или кортикостероиды. Уросепсис также зависит от местных факторов, таких как наличие конкрементов в МВП, обструкция МВП на любом уровне, врожденные уropатии, нейрогенный мочевого пузыря или эндоскопические вмешательства. Однако любой пациент может оказаться инфицированным бактериями, способными вызвать воспаление в МВП.

3.9.3. Диагностика

Клиническая диагностика ИМВП базируется на симптомах, результатах физикального обследования, УЗИ и рентгенологического исследования, а также лабораторных данных, таких как бактериурия и лейкоцитурия. В табл. 13.3 представлены современные критерии диагностики сепсиса и септического шока.

Таблица 13.3. Определения и критерии сепсиса и септического шока [179–181]

Состояние	Определение
ССВО	Ответ организма на целый ряд клинических поражений как инфекционного происхождения, таких как сепсис, так и неинфекционной этиологии (например, ожоги, панкреатит). Этот системный ответ проявляется двумя показателями и более: <ul style="list-style-type: none">• температура > 38 °С или < 36 °С;• ЧСС > 90 уд/мин;• ЧД > 20 в минуту или PaCO₂ < 32 мм рт. ст. (< 4,3 кПа);• количество лейкоцитов > 12 × 10⁹/л, или < 4 × 10⁹/л, или > 10% незрелых форм
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. Чаще всего уросепсис развивается у иммунокомпрометированных пациентов (больные, получающие иммуносупрессивную терапию), 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 [174]. 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 уничтожить 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 [174].

3.9.4.2. Прокальцитонин и среднерегиональный проадреномедуллин

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 [182]. 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 [183]. 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 [185]. Кроме того, лактат крови представляет собой маркер органной дисфункции, который связан со смертностью при сепсисе [185]. 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 [174]. 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 [186, 187]:

- 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 antimicrobных препаратов должен основываться на данных о преобладающих в данном лечебном учреждении возбудителях инфекции;
- 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 [188]. 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 МВП до момента стабилизации состояния пациента.

3.9.5.1.2. Адекватная периоперационная антибиотикопрофилактика

Принципы периоперационной антибиотикопрофилактики представлены в разделе 3.15. Перед назначением антибиотиков с профилактической целью следует учесть возможные нежелательные реакции.

3.9.5.2. Лечение

В течение первых шести часов интенсивной терапии проводится коррекция гипотензии, связанной с сепсисом, для достижения следующих показателей:

- центральное венозное давление 8–12 мм рт. ст.;
- среднее артериальное давление 65–90 мм рт. ст.;
- сатурация центральной венозной крови (CVO₂) > 70%; гематокрит > 30%;
- объем диуреза > 0,5 мл/кг/ч.

В рандомизированном контролируемом одноцентровом исследовании показано, что ранняя цель – направленная интенсивная терапия улучшает выживаемость больных в неотложном отделении, поступающих с септическим шоком [189]. Однако в недавно проведенных исследованиях с более качественным оказанием реанимационных мероприятий эта стратегия не приносила положительного результата [190–192].

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 [172]. Дозы антибактериальных препаратов имеют неопределимое значение у пациентов с сепсис-синдромом, они должны быть высокими, за исключением пациентов с почечной недостаточностью [172]. Антибиотики обязательно необходимо назначать не позднее чем через час после постановки клинического диагноза «сепсис» (см. рис. 13.2) [172].

3.9.5.2.1.1. Рекомендации по парентеральной терапии уросепсиса

Антибиотик	Ежедневная доза	УД	СР	Комментарии
Цефотаксим	2 г 3 р/сут	2	A*	Не изучались в виде монотерапии при остром неосложненном пиелонефрите
Цефтазидим	1–2 г 3 р/сут	2	A*	
Цефтриаксон	1–2 г 1 р/сут	1b	A*	Изучались более низкие дозы, но рекомендуются более высокие дозы. Одинаковый протокол при остром неосложненном пиелонефрите и осложненных ИМВП (стратификация не всегда возможна)
Цефепим	1–2 г 2 р/сут	1b	B	
Пиперациллин/тазобактам	2,5–4,5 г 3 р/сут	1b	A*	
Цефтолозан/тазобактам	1,5 г 3 р/сут	1b	B	
Цефтазидим/авибактам	2,5 г 3 р/сут	1b	B	
Гентамицин	5 мг/кг 1 р/сут	1b	B	Не изучались в виде монотерапии при остром неосложненном пиелонефрите
Амикацин	15 мг/кг 1 р/сут	1b	B	
Эртапенем	1 г 1 р/сут	1b	B	Одинаковый протокол при остром неосложненном пиелонефрите и осложненных ИМВП (стратификация не всегда возможна)
Имипенем/циластатин	0,5/0,5 г 3 р/сут	1b	B	
Меропенем	1 г 3 р/сут	2	B	
Дорипенем	0,5 г 3 р/сут	1b	B	

* Степень рекомендаций повышена на основании консенсуса рабочей группы.

3.9.5.2.2. Устранение обструкции

Устранение любой обструкции МВП 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 [172]:

- инфузионная терапия кристаллоидами или альбумином, если кристаллоидов недостаточно для повышения артериального давления;
- 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 [172, 193]. Раннее выявление симптомов позволяет снизить смертность благодаря своевременному лечению нарушений со стороны МВП, 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.

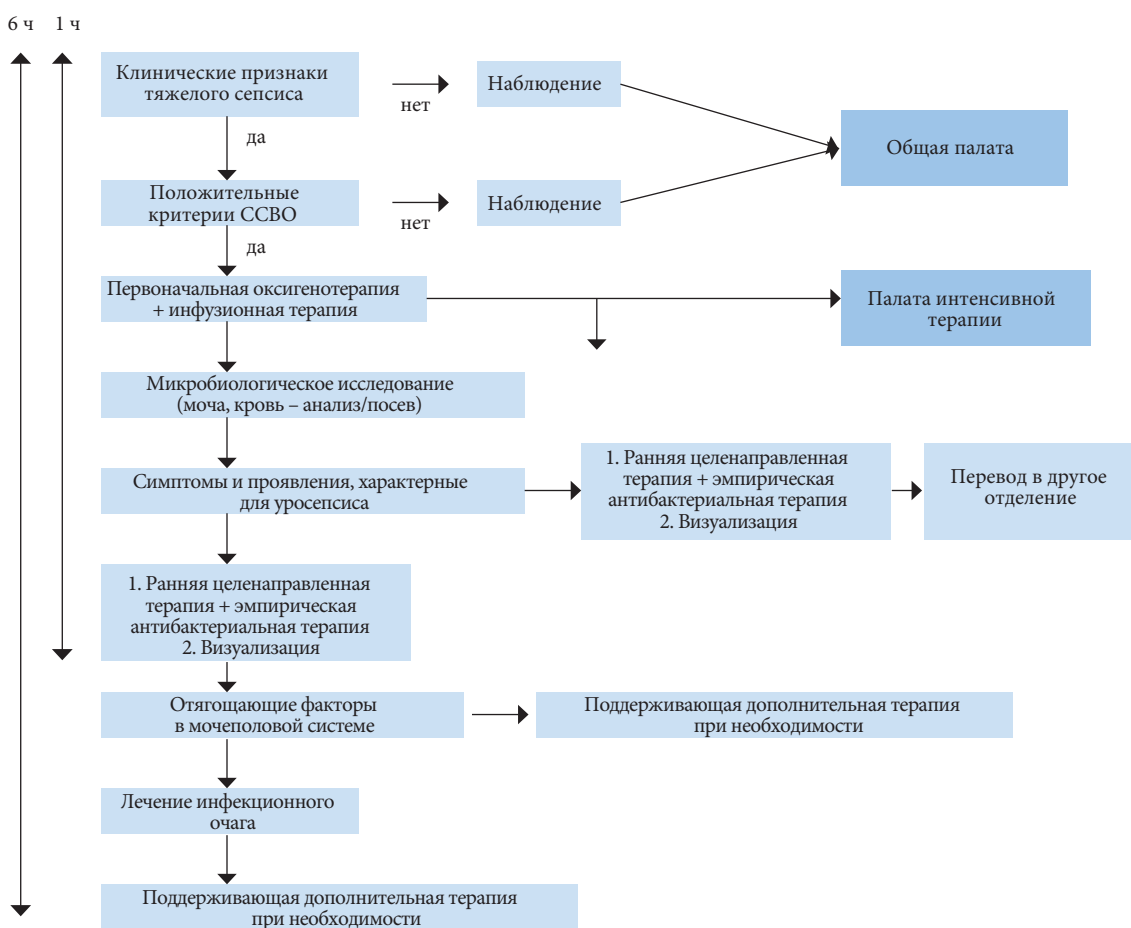


Рис. 13.2. Алгоритм лечения уросепсиса

3.10. Уретрит

3.10.1. Введение

Воспаление уретры, как правило, начинается с симптомов нарушенного мочеиспускания, 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 [194–197].

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* [198–203]. 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% случаев выявлено несколько патогенов, а в 29,2% возбудитель не определен [198]. Лишь в отдельных публикациях показана роль *Mycoplasma hominis* в развитии уретрита [204, 205]. 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 [206–208].

Симптомами уретрита являются болезненность при мочеиспускании и слизисто-гнойное или гнойное отделяемое из уретры. Тем не менее во многих случаях инфекция уретры 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 [209]. 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 [210]. 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 [208].

3.10.3.1. Рекомендации по диагностике уретрита

Рекомендации	УД	СР
Для предварительной диагностики гнойного уретрита проводится микроскопическое исследование отделяемого из уретры или мазка из уретры с окраской по Граму	3	В
Для диагностики хламидийной и гонококковой инфекции рекомендуется использовать валидированные методы амплификации нуклеиновых кислот	3	В

3.10.4. Лечение

После диагностики можно начинать эмпирическую терапию препаратами широкого спектра с последующей коррекцией на основании результатов посева.

3.10.4.1. Рекомендации по антибактериальной терапии уретрита [211, 212]

Патоген	Антибиотик	Доза и длительность терапии	УД	СР	Альтернативный режим
Гонококк	Цефтриаксон	500 мг 1 р/сут	1а	А	Цефиксим 400 мг внутрь, однократно или азитромицин 1,0–1,5 г внутрь однократно
	Азитромицин	500 мг 2 р/сут			
	Цефиксим	2 г 1 р/сут			

3.10.4.1. Рекомендации по антибактериальной терапии уретрита [211, 212]

Патоген	Антибиотик	Доза и длительность терапии	УД	СР	Альтернативный режим
Негонококковые инфекции (невыявленные патогены)	Доксициклин	4,5 г 3 р/сут	1b	A	Азитромицин 0,5 г внутрь в 1-й день, по 250 мг внутрь со 2-го по 5-й день
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Азитромицин	2 г 2 р/сут	1b	A	Доксициклин 100 мг 2 р/сут внутрь 7 дней
<i>Mycoplasma genitalium</i>	Азитромицин	500 мг 1 р/сут	2a	B	Моксифлоксацин 400 мг 1 р/сут 5 дней, однако из-за описанной неэффективности ряд экспертов рекомендуют курс 10–14 дней
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	Доксициклин	500 мг 2 р/сут или 1000 мг 1 р/сут	1b	A	Азитромицин 1,0–1,5 г внутрь однократно или кларитромицин 500 мг 2 р/сут 7 дней (возможна резистентность против макролидов)
<i>Trichomonas vaginalis</i>	Метронидазол	200 мг 2 р/сут	1a	A	В случае сохранения симптомов 0,4 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 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-венерологами, 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, локализирующихся 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. 13.4) [213–215].

Таблица 13.4. 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
IIIА	Воспалительный СХТБ (наличие лейкоцитов в семенной жидкости/секрете ПЖ/третьей порции мочи)
IIIВ	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. Эпидемиология, этиология и патогенез

Возбудитель выделяется стандартными методами только в 5–10% случаев [216], при которых имеется рациональная основа для проведения антибактериальной терапии [217, 218]. Лечение остальных пациентов проводится эмпирически с использованием многочисленных лекарственных препаратов и физических методов. Однако последние усовершенствования классификации и появление современных методов диагностики, в том числе молекулярно-биологических методов, должны способствовать надлежащей систематизации лечения [218–219]. Ведущими возбудителями острого бактериального простатита являются энтеробактерии, в частности *E. coli* [220]. При хроническом бактериальном простатите спектр возбудителей шире [218]. 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 immitis*, *Blastomyces dermatitidis* и *Histoplasma capsulatum* [221]. Значение внутриклеточных микроорганизмов, таких как *Chlamydia trachomatis*, остается неясным [222], однако в двух исследованиях описана их роль в качестве возбудителя хронического бактериального простатита [223, 224].

3.11.3. Диагностика

3.11.3.1. Анамнез и симптомы

В зависимости от длительности симптомов простатит классифицируют на острый и хронический; при хроническом простатите (ХП) симптомы сохраняются более трех месяцев [225–227]. Ведущими симптомами простатита являются боль различной локализации (табл. 13.5) и симптомы со стороны нижних отделов МВП, включая учащенное мочеиспускание, затрудненное мочеиспускание (слабая струя мочи и необходимость натуживания) и появление или усиление боли при мочеиспускании [213–215]. Хронический бактериальный простатит – наиболее частая причина рецидивирующих ИМВП у мужчин [228].

Таблица 13.5. Локализация боли при симптомах, подозрительных на простатит [215]

Локализация боли	Доля пациентов, %
ПЖ/промежность	46
Мошонка и/или яички	39
Половой член	6
Мочевой пузырь	6
Нижняя часть спины	2

Острый бактериальный простатит (ОБП) может протекать как серьезная инфекция. Обычно требуется парентеральное введение высоких доз бактерицидных антибиотиков, которыми могут быть пенициллины широкого спектра, цефалоспорины третьего поколения или фторхинолоны. В качестве стартовой терапии все эти препараты могут применяться в комбинации с аминогликозидом. Аминогликозиды не проникают в секрет и ткань ПЖ и не накапливаются в них в терапевтических концентрациях при традиционных способах введения (*прим. ред. русского перевода*). Лечение необходимо проводить до нормализации температуры тела и исчезновения признаков инфекции (УД 3, СР В). В менее тяжелых случаях можно применять фторхинолоны перорально в течение 10 дней (УД 3, СР В).

При хроническом бактериальном простатите и выраженном подозрении на инфекцию у пациентов с СХТБ после установления первичного диагноза назначается фторхинолон или ТМР перорально в течение двух недель. После этого проводится повторная оценка состояния пациента, и антибиотикотерапия продолжается только при положительном результате культурального исследования материала, взятого до лечения, и/или если пациент отмечает выраженное улучшение состояния на фоне лечения антибиотиками. Рекомендуемая общая продолжительность лечения составляет 4–6 недель (УД 3, СР В).

Лечение пациентов с СХТБ проводится эмпирически с использованием многочисленных лекарственных препаратов и физических методов. Лечение болевого синдрома и других сопутствующих симптомов освещено в рекомендациях по хронической тазовой боли [1], с изменениями по Zermann et al. [6].

Таблица 10.3. Симптомы со стороны нижних отделов МВП при простатите и СХТБ

Частые позывы к мочеиспусканию
Затрудненное мочеиспускание, т.е. слабая струя и необходимость натуживания
Боль или ее усиление при мочеиспускании

С изменениями по Alexander et al. [8].

3.11.3.2. Опросники для оценки симптомов

Симптомы заболевания имеют все основания быть использованными в качестве классификационного параметра при бактериальном простатите [229]. В связи с этим для количественной оценки симптомов простатита были разработаны специальные опросники [229, 230]. К ним относится индекс симптомов ХП (CPSI), недавно разработанный Международным обществом по изучению простатита (IPCN) по инициативе NIH [231]. Он содержит четыре вопроса, касающиеся боли или дискомфорта, два вопроса, касающиеся мочеиспускания, и три вопроса, связанные с качеством жизни.

3.11.4. Клинические проявления

При остром простатите при проведении пальцевого ректального исследования можно обнаружить отечную и болезненную ПЖ. Массаж ПЖ противопоказан. В остальных случаях ПЖ при пальпации не изменена. 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 олиоспермии и гематоспермии у пациентов в эндемичных регионах или туберкулеза в анамнезе необходимо исключить поражение мочеполовой системы [218].

3.11.4.1. Культуральное исследование мочи и секрета предстательной железы

Наиболее важными исследованиями при обследовании пациентов с ОБП являются культуральное исследование СПМ [232]. При наличии у пациента клинических признаков инфекции кровотока рекомендуется взять посев крови на стерильность согласно локальным протоколам. При хроническом бактериальном простатите необходимые методы включают количественное культуральное исследование и микроскопию разных порций мочи и секрета ПЖ, полученного после массажа, в соответствии с методикой, описанной Meares и Stamey [217].

3.11.4.2. Биопсия предстательной железы

Промежностную биопсию ПЖ стоит проводить только в научных целях, и ее нельзя рекомендовать для повседневной клинической практики. Трансректальная биопсия не рекомендуется при бактериальном простатите [232].

3.11.4.3. 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 [233].

3.11.4.4. Дополнительные методы исследования

3.11.4.4.1. Анализ эякулята

Не рекомендуется проводить культуральное исследование семенной жидкости из-за его низкой чувствительности и специфичности по сравнению с двух- и трехстаканной пробой [232]. Однако анализ эякулята часто входит в диагностический алгоритм при инфекциях мужских половых органов. Во всех случаях следует исключать инфравезикальную обструкцию и стриктуру уретры с помощью урофлоуметрии, ретроградной уретрографии или эндоскопического исследования.

3.11.4.4.2. Простатспецифический антиген

Уровень ПСА часто повышается при остром бактериальном простатите и других урологических заболеваниях. При наличии у пациента повышенного уровня ПСА и признаков воспаления в ПЖ уровень ПСА будет возвращаться к норме в течение четырех недель после лечения антибиотиками примерно у 50% пациентов [234]. Повторное определение ПСА следует отложить минимум на три месяца – срок, в течение которого стабилизируется уровень ПСА. Измерение общего уровня ПСА и уровня свободного ПСА при простатите не дает дополнительной диагностической информации [235].

3.11.5. Рекомендации по диагностике бактериального простатита

Рекомендации	УД	СР
Для оценки состояния предстательной железы необходимо выполнить пальцевое ректальное исследование	4	A*
При симптомах острого простатита для диагностики и планирования лечения рекомендуется выполнять посев средней порции мочи на стерильность	3	A*

Рекомендации	УД	СР
Пациентам с хроническим бактериальным простатитом проводится четырехстаканная проба Meares и Stamey	2b	B
Больным с хроническим бактериальным простатитом рекомендуется микробиологическое исследование на атипичные возбудители, включая <i>Chlamydia trachomatis</i> или <i>Mycoplasma spp.</i>	2b	B
Трансректальное ультразвуковое исследование показано лишь в отдельных случаях для исключения абсцесса, кальцификатов и расширения семенных пузырьков	3	B
Рутинное выполнение анализа эякулята и определение уровня ПСА не рекомендуются в связи с высокой частотой ложноположительных результатов	3	B

* Степень рекомендаций повышена на основании консенсуса рабочей группы.

3.11.6. Лечение

3.11.6.1. Антибиотики

Антибиотики являются жизненно необходимым лечением при ОБП, рекомендуются при хроническом бактериальном простатите.

ОБП может протекать как тяжелая инфекция с лихорадкой, выраженной локальной болью и общими симптомами. В подобных ситуациях может применяться парентеральное введение высоких доз бактерицидных антибиотиков, таких как пенициллины широкого спектра, цефалоспорины третьего поколения или фторхинолоны [232]. В качестве стартовой терапии эти препараты могут применяться в комбинации с аминогликозидом [218, 232]. После нормализации температуры и исчезновения параметров воспаления пациент может быть переведен на пероральную терапию, общая длительность которой составляет около 2–4 недель [236].

Препаратами выбора считаются фторхинолоны, такие как цiproфлоксацин и левофлоксацин, поскольку они обладают выгодными фармакокинетическими свойствами [237], хорошим профилем безопасности и активностью в отношении грамотрицательных возбудителей, включая *P. aeruginosa*. Более того, левофлоксацин действует на грамположительные и атипичные возбудители, такие как *C. trachomatis* и *Mycoplasma genitalium*.

Длительность антибактериальной терапии основывается на опыте и мнении экспертов и подтверждается данными многих клинических исследований [238]. При хроническом бактериальном простатите после установления первичного диагноза следует назначать прием антибиотиков в течение 4–6 недель [218, 232]. Предпочтительной является пероральная терапия, при этом необходимо применять относительно высокие дозы антибиотиков [237, 238]. В случае выделения или подозрения на наличие внутриклеточных микроорганизмов следует назначать тетрациклины или эритромицин [237, 239].

3.11.6.2. Рекомендации по лечению бактериального простатита

Рекомендации					
Антибиотик	Ежедневная доза	Длительность терапии	УД	СР	Комментарии
Острый бактериальный простатит с симптомами и фебрильной температурой					
Левофлоксацин	500 мг 1 р/сут	Препараты назначаются парентерально до нормализации клинического состояния 7–14 дней 10 дней	2	B	Все эти препараты можно назначить в комбинации с аминогликозидами, например гентамицином (5 мг/кг 1 р/сут) или амикацином (15 мг/кг 1 р/сут). Резистентность к фторхинолонам не должна превышать 10%. При эмпирическом использовании этих препаратов вначале необходимо внутривенно вводить антибиотики длительного действия (например, цефтриаксон)
Цiproфлоксацин	500 мг 2 р/сут				
Цефтриаксон	2 г 1 р/сут				
Пиперацillin/тазобактам	4,5 3 р/сут				
Цефепим	2 г 2 р/сут				

3.11.6.2. Рекомендации по лечению бактериального простатита

Рекомендации					
Антибиотик	Ежедневная доза	Длительность терапии	УД	СР	Комментарии
Острый бактериальный простатит с симптомами без фебрильной температуры или после улучшения состояния					
Левифлоксацин	500 мг 1 р/сут	2–4 недели	2	В	
Ципрофлоксацин	500 мг 2 р/сут или 1000 мг 1 р/сут	2–4 недели			
ГМП	200 мг 2 р/сут	2–4 недели			
Ко-тримоксазол	960 мг 2 р/сут	2–4 недели			
Доксициклин	100 мг 2 р/сут	10 дней	2	В	Только при инфекции <i>Chlamydia trachomatis</i> или микоплазме
Хронический бактериальный простатит					
Левифлоксацин	500 мг 1 р/сут	4–6 недель	3	В	
Ципрофлоксацин	500 мг 2 р/сут или 1000 мг 1 р/сут	4–6 недель			
ГМП	200 мг 2 р/сут	4–6 недель			
Ко-тримоксазол	960 мг 2 р/сут	4–6 недель			
Доксициклин	100 мг 2 р/сут	10 дней	2	В	Только при инфекции <i>Chlamydia trachomatis</i> или микоплазме

3.11.6.3. Введение антибиотиков в предстательную железу

Этот метод лечения не оценивался в контролируемых исследованиях, и его применение не рекомендуется [240, 241].

3.11.6.4. Дренирование и хирургическое лечение

Примерно у 10% больных с острым простатитом развивается острая задержка мочеиспускания [242], которую можно разрешить цистостомой, периодической катетеризацией или установлением постоянного катетера. Как правило, рекомендуется выведение цистостомой. Катетеризация мочевого пузыря у пациентов без острой задержки мочеиспускания повышает риск прогрессирования до хронического простатита [243]. Также рекомендуется применять альфа-блокаторы, хотя недостаточно клинических данных, показывающих их эффективность [218, 232]. При наличии абсцесса простаты показана эффективность дренирования и консервативного лечения [244]. 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 [245].

3.11.7. Наблюдение

Бессимптомным пациентам после лечения не обязательно выполнять общий анализ мочи и/или посев мочи на стерильность. При сохранении симптомов необходимо повторить четырехстаканную пробу Meares и Stamey. У пациентов с сохраняющимися симптомами и повторным положительным результатом на инфекции, передаваемые половым путем, рекомендуется обследование партнера(ов) [218, 232].

3.12. Острый инфекционный эпидидимит

3.12.1. Вопрос по данным литературы

Какова оптимальная стратегия антибактериальной терапии для клинического излечения и эрадикации патогена у мужчин с острым эпидидимитом?

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 [246]. Клинически острый эпидидимит характеризуется болью, отеком и повышением температуры придатка. Возможно изменение яичка и кожи мошонки. Как правило, эпидиди-

мит 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* [247]. У мужчин, которые совершают анальные половые контакты, или при наличии патологии мочевыводящих путей повышен риск развития эпидидимита, вызванного микроорганизмами семейства *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 возбудителям эпидидимита относятся *Brucella* и *Candida* spp.

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*, используют ПЦР-диагностику с исследованием первой порции мочи. При подозрении на гонорею проводится мазок или соскоб из уретры для окраски по Граму. 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 патологические изменения 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 [248]. Кроме того, проводятся 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 *Chlamydia trachomatis* и *Enterobacteriaceae*, с последующей коррекцией терапии после получения результатов посева. У пациентов с подозрением на *Chlamydia trachomatis* 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 *Chlamydia trachomatis*, но отсутствуют данные об их накоплении в придатке. Фторхинолоны остаются эффективными для перорального лечения *Enterobacteriaceae*, несмотря на рост локальной резистентности, в связи с чем необходимо обращаться к местным рекомендациям. Фторхинолоны неэффективны при гонорее. В таких случаях показано однократное введение высокой дозы цефалоспорины 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, основанные на систематическом обзоре [36–38] с датами поиска декабрь 2009 г., март 2012 г. и апрель 2013 г. соответственно. При структурированном поиске с января 2010 г. по март 2015 г. мы нашли 553 публикации, из которых было выбрано 45 для анализа полного текста, а пять были включены в анализ [252–256]. Данные крупных сравнительных серий случаев (УД 3) 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 [256].

Ниже представлены режимы эмпирической антибактериальной терапии (УД 3), указанные в рекомендациях [249–251], 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:

- А. Фторхинолоны, активные против *Chlamydia trachomatis*, внутрь один раз в сутки 10–14 дней*
- В. оксиквлин, первая доза 200 мг внутрь, далее по 100 мг два раза в сутки 10–14 дней*

в сочетании с антибиотиком, активным против микроорганизмов семейства *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 два раза в сутки 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 один раз в сутки 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 [252].

В когортном исследовании обнаружено изменение параметров эякулята на фоне эпидидимита, которые восстанавливаются после успешного лечения [255]. Результаты сравнительных когортных исследований свидетельствуют о плохом соблюдении клинических рекомендаций по диагностике и лечению эпидидимита, в частности урологами по сравнению с андрологами [253] и врачами первичного звена [254].

3.12.6. Рекомендации по лечению острого инфекционного эпидидимита

Рекомендации	УД	СР
Для выявления патогена проводится исследование первой и средней порции мочи	3	A*
Молодым, сексуально активным мужчинам рекомендуется вначале назначить один или комбинацию двух антибиотиков, активных против <i>Chlamydia trachomatis</i> и <i>Enterobacteriaceae</i> ; у пожилых пациентов без половых факторов риска при выборе препарата следует учитывать только <i>Enterobacteriaceae</i>	3	A*
При гонорейной инфекции показано однократное введение цефтриаксона в/м (500 мг) в сочетании с антибиотиком, активным против <i>Chlamydia trachomatis</i>	3	A*
После выявления патогена необходимо скорректировать антибактериальную терапию, а ее длительность зависит от клинического ответа	3	A*
Соблюдайте национальные руководства по отчетности и выявлению/лечению ИППП у половых партнеров	3	A*

* Степень рекомендаций повышена на основании консенсуса рабочей группы.

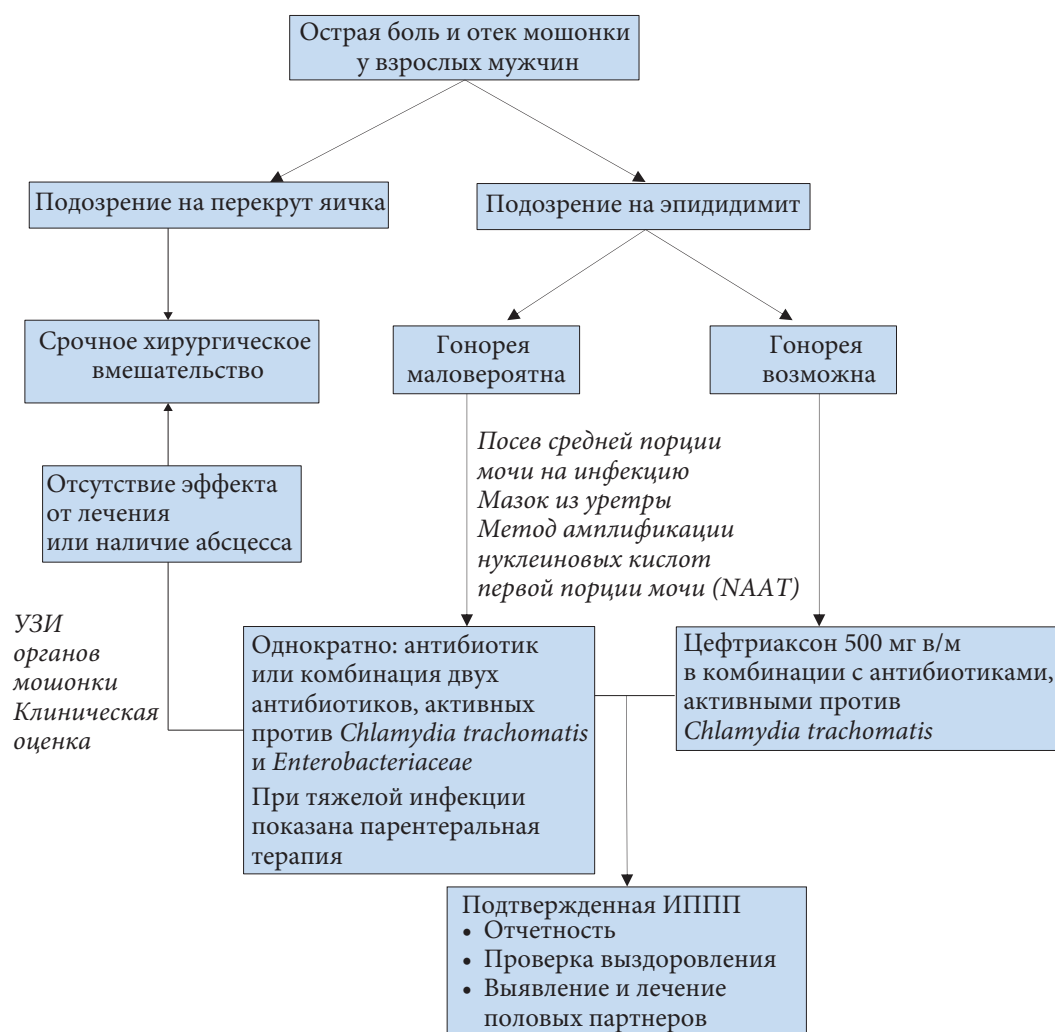


Рис. 13.3. Алгоритм диагностики и лечения острого эпидидимита у взрослых мужчин

3.13. Гангрена Фурнье

3.13.1. Введение

Гангрена Фурнье – агрессивная и часто фатальная полимикробная инфекция мягких тканей промежности, перианальной области и наружных половых органов [257]. Она представляет собой анатомическую разновидность некротизирующего фасциита, с которым ее объединяют общая этиология и подходы к лечению. Данные по исследованию и лечению получены преимущественно из серий наблюдений.

3.13.2. Диагностика

Гангрена Фурнье остается редким заболеванием, но ее встречаемость повышается в связи со старением популяции и большей распространенностью сахарного диабета, а также с появлением полирезистентных штаммов микроорганизмов. Обычно развивается болезненный отек мошонки или промежности в сочетании с признаками тяжелого сепсиса [258]. При осмотре выявляются небольшие некротические буллы с эритемой и отеком окружающих тканей. При более запущенном процессе возникают крепитация при пальпации и экссудат со зловонным запахом [259]. Факторы риска включают иммуносупрессию, наиболее часто вызванную сахарным диабетом или нарушениями питания, а также наличие в анамнезе недавней катетеризации, введения инструментов или операции на промежности. Более чем в 40% случаев клиника менее выражена с недиагностированной болью, что часто приводит к запоздалому лечению [260, 261]. Требуется высокий уровень настороженности врача, тщательное обследование, особенно у полных и тучных пациентов.

3.13.2.1. Микробиология

Гангрена Фурнье – обычно первый тип некротизирующего фасциита, полимикробный по этиологии. Возбудители включают *S. aureus*, *Streptococcus* spp., *Klebsiella* spp., *E. coli* и анаэробные бактерии;

в настоящее время все реже встречается *Clostridium* spp. [258, 260, 262]. Эти микроорганизмы выделяют эндотоксины, которые вызывают некроз ткани и тяжелое поражение сердечно-сосудистой системы. Последующая воспалительная реакция приводит к полиорганной недостаточности и летальному исходу при отсутствии лечения.

3.13.3. Лечение

Границы внутреннего некроза намного шире, чем это может казаться по внешним признакам, и адекватная, повторная хирургическая некрэктомия – необходимое для спасения жизни пациента лечение [263]. Балльные системы тяжести не превосходят стандартные системы оценки реанимационных больных и их рутинное применение [264–266]. КТ или МРТ позволяют определить вовлечение параректальной клетчатки, что предполагает необходимость выведения колостомы [267]. 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 [268]. Одновременно необходимо назначать парентеральные антибиотики, которые охватывают всех наиболее вероятных возбудителей и способны проникать в воспалительную ткань. Терапию можно затем скорректировать на основании данных культурального исследования тканей. Остается неясным польза от введения внутривенного иммуноглобулина и гипербарической оксигенации, и их рутинное применение не рекомендуется [267, 269, 270]. При раннем агрессивном хирургическом лечении показатели выживаемости составляют > 70% в зависимости от группы, в которую входит пациент, и доступности неотложной помощи [271]. После выздоровления необходима реконструкция с использованием кожных лоскутов [272–275].

3.13.3.1. Рекомендации по лечению гангрены Фурнье

Рекомендации	УД	СР
В течение 24 часов после диагностики проводится полное и при необходимости повторное хирургическое лечение	3	B
После диагностики необходимо назначить антибиотики широкого спектра, с последующей коррекцией на основании результатов посева и клинического ответа	3	A*
Не используйте дополнительную терапию, включая нормальный иммуноглобулин и гипербарическую оксигенацию, вне рамок клинических исследований	3	A*

* Степень рекомендаций повышена на основании консенсуса рабочей группы.

3.14. Диагностика бактериурии перед урологическими вмешательствами

3.14.1. Вопрос по данным литературы

Какова диагностическая точность альтернативных методов исследования по сравнению с посевом мочи в диагностике бактериурии перед урологическими вмешательствами?

3.14.2. Введение

Целью выявления бактериурии перед диагностическими и терапевтическими вмешательствами является снижение риска инфекционных осложнений путем лечения любой инфекции и оптимизации антибактериальной профилактики. Однако отсутствие бактериурии само по себе не является защитой от инфекционных осложнений и антимикробная профилактика рекомендуется согласно разделу 3.15.

Стандартный лабораторный метод – посев образца мочи занимает много времени и требует сложной логистики. Разработаны альтернативные быстрые методы, включая анализ тест-полоской с реагентом, автоматическую микроскопию, проточную цитометрию и метод dip-slide, но их диагностическая точность остается неясной.

3.14.3. Резюме по данным литературы

При систематическом поиске литературы за период до февраля 2015 г. выявлены 3033 публикации, из которых 210 было выбрано для анализа полного текста. В 18 исследованиях изучали диагностическую точность различных индексных тестов с посевом мочи в качестве стандарта сравнения [276–293]. Ни в одном из исследований не был сделан акцент на урологической популяции.

3.14.3.1. Анализ мочи полосками с реагентом (тест-полоски)

В 16 исследованиях оценивали анализ мочи тест-полосками с использованием различных критериев положительного ответа [276–284, 287–289]. Единственным критерием, который связан с самой высокой диагностической точностью, был положительный результат теста, определяемый как не менее одного выявленного показателя (нитриты и лейкоцитарная эстераза), однако низкая чувствительность (0,8) ограничивает его клиническое применение в условиях оценки бактериурии перед урологическими вмешательствами.

3.14.3.2. Автоматическая микроскопия

В двух исследованиях оценивали автоматическую микроскопию осадка мочи после центрифугирования [285, 289]. Хотя метод имеет высокую чувствительность (0,98), ему не хватает специфичности для применения в клинической практике (0,59); кроме того, не определен оптимальный диагностический порог.

3.14.3.3. Исследование методом dip-slide

В литературе опубликовано два исследования по технологии dip-slide с использованием различных сред [286, 293]. В одном исследовании показана высокая диагностическая точность (0,98), хотя из анализа были исключены контаминированные образцы [31]. По результатам другого исследования, чувствительность метода ниже, чем необходимо для клинического применения [286]. В настоящее время технология dip-slide не подходит для рутинного использования перед урологическими вмешательствами, и требуется провести больше исследований для определения оптимальной комбинации культурных сред.

3.14.3.4. Проточная цитометрия

Рабочая группа не нашла исследований по этой технологии, которые бы соответствовали всем критериям включения. Плохое качество исследований подтверждено в недавно проведенном метаанализе [294]. В заключение, посев мочи на стерильность остается стандартным методом для определения наличия и отсутствия клинически значимой бактериурии.

Рекомендации	УД	СР
Для определения наличия и отсутствия клинически значимой бактериурии перед урологическими вмешательствами рекомендуется выполнять посев мочи на стерильность	3	B

3.15. Периоперационная антибиотикопрофилактика в урологии

3.15.1. Введение

Целью антибиотикопрофилактики в хирургической урологии является снижение концентрации микроорганизмов в хирургическом поле на момент проведения операции для предотвращения инфекционных осложнений после диагностических и лечебных вмешательств. В то же время количество данных по антибиотикам выбора и режимам профилактики ограничено.

Поскольку резистентность бактерий значительно возросла, появилась острая необходимость в изменении неподтвержденных парадигм. В отсутствие данных высокого качества по эффективности антибактериальной профилактики перед определенными вмешательствами группа экспертов рекомендует в каждом случае подходить к этому вопросу индивидуально. Важно помнить о том, что антибактериальная профилактика является одним из нескольких мероприятий для предотвращения инфекции и не может компенсировать несоблюдение правил стерильности и техники операции. CDC определила критерии, которые в настоящее время являются наиболее полными и рекомендуются для оценки инфекционных осложнений [295]. Эти критерии также используют в глобальном исследовании распространенности инфекции в урологии (Global Prevalence Study on Infections in Urology (GPIU)) [296].

3.15.2. Факторы риска

Риск инфекции варьирует в зависимости от типа вмешательства. Широкий спектр операций и последние изменения в малоинвазивных подходах еще сильнее усложняют составление рекомендаций. Более того, бактериальная нагрузка, длительность и сложность операции, опыт хирурга и кровотечение в периоперационном периоде могут влиять на риск инфицирования [295, 297, 298]. Для

элективных урологических вмешательств необходимо учитывать общие и специфические для моче-выводящих путей факторы риска (бактериурия, обструкция).

3.15.3. Принципы антибактериальной профилактики

3.15.3.1. Время начала

Как правило, первую дозу препарата рекомендуется вводить за 60 минут до разреза. Ванкомицин и фторхинолоны назначают за 120 минут до разреза, поскольку эти препараты требуют длительной инфузии [299, 300].

3.15.3.2. Путь введения

Предпочтительный путь введения варьирует в зависимости от типа вмешательства, однако в большинстве случаев идеальным вариантом является внутривенное введение, поскольку оно создает быструю, достоверную и прогнозируемую концентрацию препарата в крови и тканях [299, 300].

3.15.3.3. Длительность профилактики

Для большинства процедур продолжительность антибактериальной терапии не установлена, поэтому редко может быть рекомендован какой-либо определенный режим. В целом продолжительность периоперационной профилактики должна быть минимальной и в идеале ограничиваться однократным введением антибиотика перед операцией.

3.15.3.4. Выбор антибиотика

К сожалению, нельзя дать четких рекомендаций по выбору антибиотика из-за значительных различий как спектра возбудителей, так и их чувствительности к антибиотикам в разных регионах Европы. В связи с этим при разработке местных рекомендаций необходимо обязательно учитывать локальные данные по наиболее распространенным возбудителям, их вирулентности и чувствительности к антибиотикам. Также крайне важно определить ведущих возбудителей инфекционных осложнений для каждого вида процедур. При выборе антибиотика следует учитывать специфические факторы риска, связанные с предстоящим вмешательством, степень бактериальной нагрузки, органы, на которых будет проводиться вмешательство, и роль местного воспаления.

3.15.4. Режимы профилактики при определенных процедурах

3.15.4.1. Диагностические процедуры

3.15.4.1.1. Трансректальная биопсия предстательной железы

В разделе 3.16 представлены результаты недавно проведенного систематического обзора по вопросу эффективности стратегий снижения риска инфекционных осложнений у мужчин, которым проводится биопсия предстательной железы.

3.15.4.1.2. Цистоскопия

Частота инфекционных осложнений после цистоскопии, стандартного уродинамического исследования и простой диагностической уретероскопии у пациентов со стерильной мочой низкая [301–303]. Ввиду очень большого числа цистоскопий, низкого риска развития инфекционных осложнений и потенциального негативного влияния на чувствительность к антибиотикам в стандартных случаях профилактическая антибактериальная профилактика не рекомендуется. Однако также следует учитывать такие факторы риска, как бактериурия, наличие постоянного катетера и ИМВП в анамнезе [304–317].

3.15.4.2. Эндоурологические лечебные вмешательства (с инвазией в мочевыводящие пути)

3.15.4.2.1. Трансуретральная резекция мочевого пузыря

В настоящее время преимущества антибиотикопрофилактики при ТУР мочевого пузыря недостаточно убедительны. В исследованиях не дифференцируют простую фульгурацию (цистоскопия) и удаление крупных или множественных опухолей или наличие/отсутствие некротических масс.

По этой причине в настоящих рекомендациях указано, что выбор схемы антибактериальной профилактики зависит от характеристик опухоли (см. раздел 3.15.5) [303, 318–320].

3.15.4.2.2. Трансуретральная резекция предстательной железы

Наиболее хорошо изученным урологическим вмешательством является ТУР ПЖ. К настоящему времени опубликовано не менее двух метаанализов большого количества проспективных РКИ

с участием нескольких тысяч пациентов, в которых показано преимущество антибиотикопрофилактики со снижением относительного риска бактериурии и бактериемии на 65 и 77% соответственно [303, 318–320].

3.15.4.2.3. Уретероскопия

К настоящему времени не проводилось исследований, в которых бы оценивали риск развития инфекции после уретероскопии. Тем не менее целесообразно различать процедуры с низким риском, такие как простые диагностические и вмешательства для лечения камней дистального отдела мочеочника у пациентов без факторов риска, и процедуры с более высоким риском, такие как удаление проксимальных вколоченных камней при наличии обструкции. При выборе режима профилактики рекомендуется учитывать степень тяжести, локализацию камня и факторы риска, которые изучались в анализе крупной базы данных [321].

3.15.4.2.4. Чрескожная нефролитотрипсия

Операция связана с высоким риском инфекции, и антибактериальная профилактика статистически значимо снижает частоту развития инфекционных осложнений [99, 322–329]. При этом однократное введение антибиотика считается достаточным [330]. Ретроградная интравенальная хирургия имеет аналогичный профиль риска [321].

3.15.4.2.5. Дистанционная литотрипсия

Стандартная антибиотикопрофилактика не требуется. Однако контроль бактериурии и профилактика рекомендуются у пациентов с повышенной бактериальной нагрузкой (например, при наличии постоянного катетера, нефростомы, инфицированных камней) [331–340].

3.15.4.3. Лапароскопические операции

В литературе отсутствуют исследования с достаточной статистической мощностью, посвященные лапароскопическим операциям. Однако считается оправданным применять к этим операциям те же принципы, что и к соответствующим открытым операциям.

3.15.4.4. Нефрэктомия, адреналэктомия

Стандартная антибактериальная профилактика не рекомендуется, однако ее можно рассмотреть в особых случаях [341–345].

3.15.4.5. Простатэктомия

Открытая аденомэктомия связана с особенно высоким риском послеоперационных инфекционных осложнений, поэтому рекомендуется антибактериальная профилактика [346]. Поскольку не проводилось исследований антибактериальной профилактики перед радикальной простатэктомией, ее назначают по выбору врача.

3.15.4.6. Цистэктомия с кишечной пластикой

Рекомендуется однократное введение или однодневная профилактика, хотя при большой длительности операции и другихотягощающих факторах риска показана превентивная антибактериальная терапия длительностью < 72 часов. При выборе препаратов следует учитывать необходимость покрытия аэробной и анаэробной флоры. В литературе представлены данные по операциям на толстом кишечнике, но опыт в отношении отдельных урологических вмешательств ограничен [347–350].

3.15.4.7. Послеоперационное дренирование мочевыводящих путей

Если после операции продолжается дренирование МВП, то увеличение длительности антибиотикопрофилактики не рекомендуется. Бессимптомная бактериурия не требует лечения.

3.15.4.8. Имплантация протезов: яичка, полового члена и искусственного сфинктера

Развитие инфекционных осложнений при операциях, связанных с имплантацией искусственных материалов, обычно представляет проблему, при этом обычно требуется удаление протеза. Специфическим фактором риска развития таких инфекций считается сахарный диабет. В большинстве случаев возбудителями являются стафилококки, колонизирующие кожу. Выбор антибиотика определяется его активностью в отношении этих микроорганизмов [351–354].

3.15.5. Рекомендации по предоперационной антибактериальной профилактике для урологических процедур

Процедура	Комментарии	Антибактериальная профилактика	УД	СР
<i>Диагностические процедуры</i>				
Цистоскопия	Низкая частота развития инфекций. Необходимо учитывать индивидуальные факторы риска ИМВП (бессимптомная бактериурия, фебрильные ИМВП в анамнезе)	Нет	1b	A
Уродинамические исследования	Низкая частота развития инфекций. Необходимо учитывать индивидуальные факторы риска ИМВП (бессимптомная бактериурия, фебрильные ИМВП в анамнезе)	Нет	1b	A
Трансректальная биопсия ПЖ под ТРУЗИ-контролем	Высокий риск инфекции	Фторхинолоны Триметоприм ± сульфаметоксазол Альтернативные варианты – по результатам посева мочи	1b	A
Диагностическая уретероскопия	В литературе нет опубликованных исследований	По выбору	4	C
<i>Основные эндоурологические/эндоскопические терапевтические процедуры (примеры)</i>				
Фульгурация небольших опухолей мочевого пузыря	Низкая частота развития инфекций	По выбору	2b	C
ТУР мочевого пузыря	Недостовверные данные. Нет единого мнения в отношении характеристик опухоли, ее размера, мультифокальности, наличия некроза	Триметоприм ± сульфаметоксазол Аминопенициллины/ ингибиторы бета-лактамазы	2b	C
ТУР ПЖ	Высокий риск инфекции	Цефалоспорины второго или третьего поколения	1a	A
ДЛТ	Низкая частота развития инфекций		1a	A
Уретероскопия по поводу камней	Удаление камней дистального отдела мочеточника		2b	B
Чрескожное удаление камня	Высокий риск инфекции		1b	A
<i>Основные открытые и/или лапароскопические операции</i>				
Нефрэктомия ± уретерэктомия Адреналэктомия Радикальная простатэктомия	Катетер-ассоциированные инфекции плохо описаны	По выбору	3	C
Плановые операции на мошонке, вазэктомия, варикоцелеэктомия	Противоречивые данные	Нет	3	C
Имплантация протезов, искусственного сфинктера	Ограниченные данные	Аминопенициллины/ ингибиторы бета-лактамазы Пиперациллин/ тазобактам	3	B
Пластика лоханочно-мочеточникового сегмента		По выбору	4	C
Резекция мочевого пузыря		По выбору	3	C
Цистэктомия с отведением мочи	Высокий риск инфекции	Цефуросим Аминопенициллины/ ингибиторы бета-лактамазы + метронидазол	2a	B

3.16. Биопсия предстательной железы

3.16.1. Вопрос по данным литературы

Какие неантибактериальные стратегии эффективны в снижении частоты инфекционных осложнений после биопсии предстательной железы?

3.16.2. Эпидемиология, этиология и патогенез

Основным методом диагностики рака предстательной железы является гистологическое исследование материала, полученного при игольчатой биопсии. В развитых странах биопсия проводится часто, например, в Англии в 2013 г. выполнено около 32 000 биопсий [355], что составляет около 2,6/1000 мужчин в год. В настоящее время биопсия под контролем трансректального ультразвукового исследования является стандартной техникой, хотя также проводится промежностная биопсия [256]. Инфекционные осложнения относятся к самым частым проблемам после биопсии и включают инфекцию мочевых путей, простатит и уросепсис. По данным литературы, наблюдается повышение частоты осложнений [357]. Инфекция, как правило, связана с имплантацией комменсалов прямой кишки в предстательную железу, уретру или кровяток во время введения иглы. Тяжесть инфекции зависит от типа бактерий, вирулентности и состояния иммунитета.

3.16.3. Диагностика

Посев мочи на стерильность перед биопсией предстательной железы не имеет убедительной прогностической значимости [358].

3.16.4. Лечение

Акцент сделан на профилактике инфекционных осложнений. Возможные стратегии включают антибактериальную профилактику и другие стратегии, эффективность которых обсуждается в настоящем разделе. При диагностированной инфекции проводится стандартное лечение [355].

3.16.5. Резюме по данным литературы

При систематическом обзоре литературы за период до марта 2015 г. найдено 1556 публикаций, из которых 189 выбраны для анализа полного текста, включая 93 рандомизированных исследования [359–453].

3.16.6. Неантибактериальная профилактика

3.16.6.1. Количество биоптатов

В метаанализе семи исследований, в которые вошло 1290 мужчин, не выявлено увеличения частоты осложнений при выполнении расширенной биопсии (> 6–24 точек) по сравнению со стандартной схемой (> 6–12 точек) (ОР 1,71; 95% ДИ 0,70–4,16) [359–365].

3.16.6.2. Перипростатическое введение местных анестетиков

В метаанализе 25 рандомизированных исследований, включавших 3533 пациентов, не показано, что перипростатическое введение местных анестетиков приводит к увеличению частоты инфекционных осложнений по сравнению с контролем [366–370, 372–388, 429, 430, 434]. В четырех других рандомизированных исследованиях (n = 497), в которых изучали различные техники введения, также не выявлено повышения риска инфекционных осложнений (ОР 1,51; 95% ДИ 0,26–8,97) [405–408].

3.16.6.3. Вид биопсии

В трех рандомизированных исследованиях, в которые входили 656 мужчин, сравнивали трансректальную и промежностную биопсию. После промежностной биопсии инфекционные осложнения развились у двух пациентов (0,4%) по сравнению с пятью после трансректальной биопсии (1,1%) (ОР 0,45; 95% ДИ 0,10–1,97). Исследования отличались по дизайну, в них не указан метод оценки инфекционных осложнений, а пациенты разных групп получали различные препараты для антибактериальной профилактики.

3.16.6.4. Подготовка прямой кишки

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) [400, 447, 450].

В метаанализе шести исследований, которые включали 1373 мужчин, выявлено, что подготовка прямой кишки повидон-йодом перед биопсией в сочетании с антибактериальной про-

филакстикой позволяет снизить частоту инфекционных осложнений (ОР 0,53; 95% ДИ 0,43–0,76) [392–397]. В другом рандомизированном исследовании не показано эффективности дезинфекции перианальной кожи [398], но описано преимущество подготовки прямой кишки повидон-йодом перед биопсией перед введением препарата после биопсии [453].

3.16.6.5. Другие вмешательства

Объединенные данные двух рандомизированных исследований, включавших 253 пациентов, показывают, что при использовании отдельных игл для взятия каждого биоптата развилось девять инфекционных осложнений по сравнению с 22 в группе, где использовали одну иглу для одного пациента. Различие не достигло статистической значимости (ОР 0,51; 95% ДИ 0,24–1,08) [402, 403]. В другом рандомизированном исследовании не подтверждено, что дезинфекция биопсийной иглы между уколами позволяет снизить частоту осложнений [404]. Еще в одной работе оценивали размер игл, и авторы не выявили статистически значимых различий между иглами 16 G и 18 G [446].

Рекомендации	УД	СР
Перед трансректальной биопсией необходимо проводить дезинфекцию прямой кишки повидон-йодом	1a	B*

* Степень рекомендаций понижена, поскольку в исследовании самого высокого уровня, включенном в метаанализ, не показано преимущества [391].

3.16.7. Антибактериальная профилактика

В метаанализе 11 исследований, которые включали 1753 пациентов, 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) [393, 397, 413, 423, 431, 433, 437, 442, 447, 448, 452]. Таким образом, настоятельно рекомендуется проводить антибактериальную профилактику. При этом ее схема и длительность до конца не определены. Чаще всего используют фторхинолоны [419, 421, 422, 431, 435, 451]. В связи с увеличением резистентности к фторхинолонам в последних исследованиях изучали альтернативные варианты, например фосфомицина трометамол [435] или таргетную антибактериальную профилактику по данным посева ректального содержимого [401]. Хотя в обзоре базы данных Кокрана 2011 г. предложена однодневная профилактика [454], в недавно проведенном систематическом анализе авторы сделали акцент на продленном режиме [455]. Рабочая группа продолжает метаанализ по этому вопросу, и он будет завершен в следующем году.

Рекомендации	УД	СР
Перед трансректальной биопсией необходимо проводить антибактериальную профилактику	1a	A

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.

Рекомендации по недержанию мочи

F.C. Burkhard (руководитель), M.G. Lucas, L.C. Berghmans, J.L.H.R. Bosch,
F. Cruz, G.E. Lemack, A.K. Nambiar, C.G. Nilsson, R. Pickard, A. Tubaro

Помощники в составлении рекомендаций: D. Bedretdinova, F. Farag,
B.B. Rozenberg

Перевод: К.А. Ширанов

Научное редактирование: Г.Р. Касян, З.К. Гаджиева

СОДЕРЖАНИЕ

1. ВВЕДЕНИЕ	7
1.1. Введение	7
1.2 Цели и задачи	7
1.3 Состав рабочей группы	7
1.4 Доступные публикации	7
1.5 История публикаций	7
2. МЕТОДЫ	8
2.1 Введение	8
2.2 Пересмотр	8
2.3 Терминология	8
3. ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ	8
3.1 Анамнез и физикальное исследование	8
3.2 Опросники пациентов	9
3.2.1 Вопросы	9
3.2.2 Данные литературы	9
3.3 Дневники мочеиспускания	10
3.3.1 Вопросы	11
3.3.2 Данные литературы	11
3.4 Общий анализ мочи и инфекция мочевых путей	11
3.4.1 Вопросы	11
3.4.2 Данные литературы	12
3.5 Объем остаточной мочи	12
3.5.1 Вопрос	12
3.5.2 Данные литературы	12
3.6 Комплексное уродинамическое исследование (КУДИ)	13
3.6.1 Вопрос	13
3.6.2 Данные литературы	13
3.6.2.1 Вариабельность	13
3.6.2.2 Диагностическая точность	13
3.6.2.3 Влияет ли уродинамическое исследование на эффективность консервативной терапии?	14
3.6.2.4 Влияет ли уродинамическое исследование на результаты хирургического лечения недержания мочи?	14
3.6.2.5. Помогает ли КУДИ в прогнозировании осложнений хирургического лечения недержания мочи?	14
3.6.2.6 Влияет ли КУДИ на результаты лечения недержания мочи после простатэктомии у мужчин?	14
3.6.3 Направление дальнейших исследований	15
3.7 Тест с прокладкой	15
3.7.1 Вопросы	16
3.7.2 Данные литературы	16
3.7.3 Направление дальнейших исследований	16
3.8 Методы визуализации	16
3.8.1 Вопросы у взрослых с недержанием мочи	17
3.8.2 Данные литературы	17
3.8.3 Направление дальнейших исследований	17
4. ЛЕЧЕНИЕ НЕДЕРЖАНИЯ МОЧИ	18
4.1 Консервативное лечение	18
4.1.1 Простые клинические мероприятия	18
4.1.1.1 Сопутствующие заболевания/когнитивные расстройства	18
4.1.1.1.1 Вопросы	18
4.1.1.1.2 Данные литературы	18

4.1.1.2	Коррекция приема других препаратов (не для лечения недержания мочи)	18
4.1.1.2.1	Вопросы	18
4.1.1.2.2	Данные литературы	19
4.1.1.3	Запоры	19
4.1.1.3.1	Вопросы	19
4.1.1.4	Данные литературы	19
4.1.1.4.1	Направление дальнейших исследований	20
4.1.1.5	Устройства для сбора мочи	20
4.1.1.5.1	Вопросы	20
4.1.1.5.2	Данные литературы	20
4.1.1.5.3	Вопросы	20
4.1.1.5.4	Данные литературы	20
4.1.1.5.5	Вопросы	20
4.1.1.5.6	Данные литературы	20
4.1.1.5.7	Вопросы	21
4.1.1.5.8	Данные литературы	21
4.1.1.5.9	Направление дальнейших исследований	21
4.1.2	Модификация образа жизни	21
4.1.2.1	Снижение потребления кофеина	22
4.1.2.1.1	Вопросы	22
4.1.2.1.2	Данные литературы	22
4.1.2.2	Физическая активность	22
4.1.2.2.1	Вопросы	22
4.1.2.2.2	Данные литературы	22
4.1.2.3	Потребление жидкости	22
4.1.2.3.1	Вопросы	23
4.1.2.3.2	Данные литературы	23
4.1.2.4	Ожирение и снижение веса	23
4.1.2.4.1	Вопросы	23
4.1.2.4.2	Данные литературы	23
4.1.2.5	Курение	23
4.1.2.5.1	Вопросы	24
4.1.2.5.2	Данные литературы	24
4.1.2.6	Рекомендации по изменению образа жизни	24
4.1.2.7	Направление дальнейших исследований	24
4.1.3	Поведенческая терапия и физиотерапия	24
4.1.3.1	Мочеиспускание по времени	24
4.1.3.2	Тренировка мочевого пузыря	25
4.1.3.2.1	Вопросы	25
4.1.3.2.2	Данные литературы	25
4.1.3.3	Тренировка мышц тазового дна	26
4.1.3.3.1	Вопросы	26
4.1.3.3.2	Данные литературы	26
4.1.3.3.3	Эффективность тренировки мышц тазового дна при стрессовом, ургентном и смешанном недержании мочи у женщин	26
4.1.3.3.4	Тренировка мышц тазового дна у пожилых пациентов	27
4.1.3.3.5	Тренировка мышц тазового дна и радикальная простатэктомия	27
4.1.3.3.6	Электростимуляция	28
4.1.3.3.7	Вопросы	28
4.1.3.3.8	Данные литературы	28
4.1.3.4	Стимуляция заднего большеберцового нерва	28
4.1.3.4.1	Вопрос	28
4.1.3.4.2	Данные литературы	28
4.1.3.5	Рекомендации по поведенческой и физиотерапии	29
4.1.4	Консервативная терапия при смешанном недержании мочи	30

4.1.4.1 Вопросы	30
4.1.4.2 Данные литературы	30
4.1.4.3 Рекомендации по консервативной терапии смешанного недержания мочи	30
4.2 Фармакологическое лечение	30
4.2.1 Антимускариновые препараты	30
4.2.1.1 Вопросы	30
4.2.1.2 Данные литературы	31
4.2.2 Сравнение антимускариновых препаратов	32
4.2.2.1 Вопросы	32
4.2.2.2 Данные литературы	32
4.2.3 Антимускариновые препараты и нелекарственная терапия	34
4.2.3.1 Вопросы	34
4.2.3.2 Данные литературы	34
4.2.3.3 Рекомендации по антимускариновым препаратам	34
4.2.4 Антимускариновые препараты: приверженность к лечению и постоянство приема	34
4.2.4.1 Вопросы	34
4.2.4.2 Данные литературы	34
4.2.5 Антимускариновые препараты, пожилые пациенты и когнитивные функции	35
4.2.5.1 Вопросы	35
4.2.5.2 Данные литературы	35
4.2.5.2.1 Оксибутинин	36
4.2.5.2.2 Солифенацин	36
4.2.5.2.3 Толтеродин	36
4.2.5.2.4 Дарифенацин	36
4.2.5.2.5 Троспия хлорид	36
4.2.5.2.6 Фезотеродин	36
4.2.5.2.7 Дулоксетин у пожилых пациентов	37
4.2.5.2.8 Мирабегрон	37
4.2.5.2.9 Применимость данных к общей популяции пожилых пациентов	37
4.2.5.2.10 Антихолинергическая нагрузка	37
4.2.5.2.11 Вопросы	37
4.2.5.2.12 Данные литературы	37
4.2.5.2.13 Дополнительные рекомендации по использованию антимускариновых препаратов у пожилых людей	37
4.2.5.3 Направление дальнейших исследований	38
4.2.6 Мирабегрон	38
4.2.7 Препараты для лечения стрессового недержания мочи	39
4.2.7.1 Вопросы	39
4.2.7.2 Данные литературы	39
4.2.8 Эстрогены	40
4.2.8.1 Вопросы	40
4.2.8.2 Данные литературы	40
4.2.9 Десмопрессин	41
4.2.9.1 Вопросы	41
4.2.9.2 Данные литературы	41
4.2.9.2.1 Уменьшение выраженности недержания мочи	41
4.2.9.2.2 Мониторинг гипонатриемии	42
4.2.10 Лекарственная терапия при смешанном недержании мочи	42
4.2.10.1 Вопросы	42
4.2.10.2 Данные литературы	42
4.3 Хирургическое лечение	43
4.3.1 Женщины с неосложненным стрессовым недержанием мочи	43
4.3.1.1 Синтетические слинги	43
4.3.1.1.1 Вопросы	43

4.3.1.1.2 Данные литературы	44
4.3.1.2 Регулируемые слинги	44
4.3.1.2.1 Вопросы	44
4.3.1.2.2 Данные литературы	44
4.3.1.3 Слинги одного разреза	44
4.3.1.3.1 Вопросы	44
4.3.1.3.2 Данные литературы	45
4.3.1.4 Открытое и лапароскопическое лечение стрессового недержания мочи у женщин	46
4.3.1.4.1 Вопросы	46
4.3.1.4.2 Данные литературы	47
4.3.1.5 Объемобразующие вещества	48
4.3.1.5.1 Вопросы	48
4.3.1.5.2 Данные литературы	48
4.3.2 Осложненное стрессовое недержание мочи у женщин	49
4.3.2.1 Кольпосуспензия или установка слинга после неэффективного хирургического лечения	49
4.3.2.1.1 Вопросы	49
4.3.2.1.2 Данные литературы	49
4.3.2.2 Наружные компрессионные устройства	50
4.3.2.2.1 Вопросы	50
4.3.2.2.2 Данные литературы	50
4.3.3 Женщины со стрессовым недержанием мочи и пролапсом ОМТ	52
4.3.3.1 Вопросы	52
4.3.3.2 Данные литературы	52
4.3.4 Дивертикулы уретры	54
4.3.4.1 Хирургическое лечение	54
4.3.5 Стрессовое недержание мочи у мужчин	55
4.3.5.1 Объемобразующие вещества у мужчин	55
4.3.5.1.1 Вопросы	55
4.3.5.1.2 Данные литературы	55
4.3.5.2 Фиксированные мужские слинги	55
4.3.5.2.1 Вопросы	56
4.3.5.2.2 Данные литературы	56
4.3.5.3 Регулируемые мужские слинги	56
4.3.5.3.1 Вопросы	56
4.3.5.3.2 Данные литературы	56
4.3.5.4 Компрессионные устройства для мужчин	57
4.3.5.4.1 Вопросы	57
4.3.5.4.2 Данные литературы	57
4.3.6 Хирургическое лечение резистентной гиперактивности детрузора	59
4.3.6.1 Введение ботулинического токсина типа А в стенку мочевого пузыря	59
4.3.6.1.1 Вопросы	59
4.3.6.1.2 Данные литературы	59
4.3.6.2 Стимуляция крестцового нерва (нейромодуляция)	60
4.3.6.2.1 Вопросы	60
4.3.6.2.2 Данные литературы	60
4.3.6.2.3 Направление дальнейших исследований	61
4.3.6.3 Цистопластика/деривация мочи	61
4.3.6.3.1 Аугментационная цистопластика	61
4.3.6.3.2 Миэктомия детрузора (аутоаугментация мочевого пузыря)	61
4.3.6.3.3 Деривация мочи	62
4.3.7 Хирургическое лечение пациентов со смешанным недержанием мочи	62
4.3.7.1 Вопросы	62
4.3.7.2 Данные литературы	62
4.3.7.3 Направление дальнейших исследований	63

4.3.8 Хирургическое лечение недержания мочи у пожилых пациентов	63
Приложение А:	
мочеполовые свищи (неакusherская патология)	66
А.1 Введение	66
А.2 Диагностика свищей	66
А.3 Лечение пузырно-влагалищных свищей	67
А.3.1 Консервативное лечение	67
А.3.2 Хирургическое лечение	67
А.3.2.1 Хирургические доступы	67
А.4 Лечение постлучевых свищей	67
А.5 Лечение мочеточниковых свищей	68
А.6 Лечение уретро-влагалищных свищей	68
А.6.1 Диагностика	68
А.6.2 Хирургическое лечение	68
А.6.2.1 Влагалищный доступ	68
А.6.2.2 Абдоминальный доступ	69
5. ЛИТЕРАТУРА	70
6. КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ	70

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 (EAU) 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 EAU 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 EAU [2, 3].

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, что в некоторых случаях нужно получить добровольное согласие. 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.

1.3. Состав рабочей группы

Рабочая группа EAU 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 EAU: <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. Это сокращенные версии, которые требуют обращения к полному тексту рекомендаций. В журнале *European Urology* опубликовано две научные статьи [4, 5]. Все документы доступны на сайте EAU: <http://www.uroweb.org/guideline/urinary-incontinence>.

1.5. История публикаций

EAU опубликовало первые рекомендации по недержанию мочи в 2001 г. с обновлением в 2012, 2013, 2014 и 2015 гг. В настоящем печатном издании 2016 г. сделаны следующие изменения:

- 4.1 Консервативное лечение;
- 4.2.8 Эстрогены;
- 4.3.6.1 Введение ботулинического токсина типа А в стенку мочевого пузыря.

2. МЕТОДЫ

2.1. Введение

В клинических рекомендациях 2016 г. по недержанию мочи посредством структурированного литературного поиска найдены, сопоставлены и оценены новые и клинически значимые данные.

Использованная в тексте литература оценивалась по уровню доказательности, а рекомендации градируют по степени согласно системе, модифицированной из классификации Оксфордского центра медицинских исследований, основанной на доказательствах [6]. 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.

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, поскольку при систематическом обзоре не найдено исследований по этому вопросу. По нашему мнению, в дальнейших исследованиях необходимо изучать ночное недержание мочи.

2.2. Пересмотр

Настоящий документ прошел рецензирование перед публикацией 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. Терминология

Раздел «Резюме данных литературы» представляют собой краткое описание доступных в настоящее время данных по отдельному клиническому вопросу. Они представлены в соответствии с уровнями доказательств, используемыми ЕАУ. Рекомендации сознательно написаны с указанием «возможных действий». В настоящем руководстве используются следующие слова или фразы.

Рассмотрите действие. Это слово подразумевает, что в литературе недостаточно данных, чтобы сказать, несет ли действие пользу или риск для пациента. Однако, по мнению рабочей группы, в ряде ситуаций действие может быть оправдано. Действие проводится по выбору.

Предлагайте действие. Этот термин обозначает, что есть хорошие доказательства эффективности или, по мнению рабочей группы, это оптимальное действие. Оно рекомендуется.

Проводите (выполняйте) действие. **Сделайте** что-то. Эта фраза используется при наличии убедительных данных о том, что это единственное наилучшее действие в определенной клинической ситуации. Действие обязательно.

Не проводить (избегайте) действия. Эта фраза подразумевает, что получены убедительные данные о неэффективности или вреде для пациента. Действие противопоказано.

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 и связь с другими симптомами нарушен-

ного мочеиспускания. 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 мочевых 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 исследования 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. Методология разработки опросников представлена в 5-м руководстве Международной консультативной группы по недержанию мочи 2012 г. [7].

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 симптомов нарушенного мочеиспускания или качества жизни?

3.2.2 Данные литературы

Хотя во многих исследованиях оценивали валидацию и достоверность опросников по симптомам и вопросам, особенно беспокоящих пациента, большинство из них включали популяцию без недержания мочи. Это ограничивает степень, с которой мы можем экстраполировать их результаты на пациентов с недержанием мочи. Ряд опросников (QUID, 3IQ) позволяют дифференцировать типы недержания мочи у женщин [8, 9]. У мужчин опросник ICIQ-UI-SF не дает такой возможности [10]. Другие опросники чувствительны к изменениям, и их можно использовать для оценки эффективности лечения, но информация по их чувствительности неубедительна [11–13].

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), с последними дополнениями. Критерии оценки опросников включают 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 [14].

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.

Таблица 1. Выдержка из обзора ICUD 2012 г.*

	Категория А (соответствует всем 3 критериям)**	Категория В (соответствует 2 критериям)**	Категория С (соответствует только 1 критерию)**
Оценивают симптомы и качество жизни, связанное со здоровьем	Краткая версия ICIQ-UI, ICIQFLUTS, ICIQ-MLUTS IIQ и IIQ-7, I-QOL (ICIQ-Uqol), ISS, KHQ, LIS (интервью), N-QoL, OAB-q SF, OAB-q (ICIQOABqol), PFDI и PFDI-20, PFIQ и PFIQ-7, PRAFAB, UISS	Contilife, EPIQ, шкала LUTS IOQ,YIPS	ABSST ISI, ISQ, UIHI, UIQ
Оценивают удовлетворенность пациента (субъективная оценка эффективности лечения)	BSW, OAB-S, OABSAT-q, TBS	PPQ	EPI, GPI, PSQ
Шкалы достижения цели		SAGA	
Скрининговые инструменты (используются для выявления пациентов с недержанием мочи)	B-SAQ, OAB-SS, OABV8, OAB-V3, QUID	ISQ, USP	3IQ, CLSS, MESA, PUF
Шкалы самооценки симптомов			
Оценка обеспокоенности симптомами и общей обеспокоенности	PPBC, UDI или UDI-6, LUSQ, PGI-I и PGI-S	PFBQ, SSI и SII	PMSES, POSQ, UI-4
Оценка влияния ургентности	IUSS, U-IIQ, шкала UU, U-UDI	PPIUS, SUIQ, шкала UPScore, шкала UPScale, UQ, USIQ-QOL, USIQ-S, USS	
Опросники по оценке сексуальной функции и симптомов нарушенного мочеиспускания		FSFI, ICIQ-VS, PISQ, SQoL-F	SFQ
Оценочные шкалы приверженности к лечению		MASRI	

* Расшифровка аббревиатур представлена в списке аббревиатур в приложении А. ** Критерии, по которым оценивались опросники, включали валидацию, достоверность и чувствительность к изменениям.

3.3 Дневники мочеиспускания

Определение частоты мочеиспускания и выраженности симптомов нарушенного мочеиспускания представляет собой важный шаг в оценке и лечении дисфункции нижних мочевых путей, включая недержание мочи. Дневники мочеиспускания относят к полубъективному 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, помогает в консультировании. Кроме

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	В*

того, объем мочеиспускания позволяет предположить такие диагнозы, как гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП) или ноктурия. 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 Вопросы

Какая 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 [15, 16]. 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 urgency 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 [17, 18]. В других исследованиях отмечена вариабельность показателей в течение 24 часов и приведено их сравнение с данными урофлоуметрии [19, 20]. В другом исследовании обнаружено, что ведение дневника мочеиспускания имеет терапевтический эффект [21].

В различных обсервационных исследованиях выявлена тесная корреляция между данными дневников мочеиспускания и стандартной оценкой симптомов [22–25].

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 отражают изменения в состоянии пациента и представляют собой достоверный критерий эффективности лечения	2b

Рекомендации	СР
Предлагайте пациентам с недержанием мочи заполнять дневники мочеиспускания	A
Используйте дневники длительностью от 3 до 7 дней	B

3.4 Общий анализ мочи и инфекция мочевых путей

Полоски с реагентом (тест-полоски) позволяют диагностировать ИМП, протеинурию, гематурию или глюкозурию, которые требуют дальнейшего обследования. За информацией о диагностике и лечении ИМП обратитесь к рекомендациям по урологическим инфекциям [26].

3.4.1 Вопросы

Какая 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 [27], 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 [28] или усиливаться на фоне ИМП [29]. У пациентов, получающих уход на дому, лечение бессимптомной бактериурии не влияет на количество эпизодов и выраженность недержания мочи [30].

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	A*
При наличии симптоматической ИМП у пациентов с недержанием мочи проведите повторное обследование после лечения	A*
Не проводите лечение бессимптомной бактериурии у пожилых пациентов на рутинной основе для уменьшения выраженности недержания мочи	B

* Рекомендации основаны на мнении экспертов.

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 мочевых путей и почечной недостаточностью. К появлению остаточной мочи приводят 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 определения 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 симптомами нарушенного мочеиспускания, 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 [31–36], позволили достичь консенсуса о предпочтительном использовании УЗИ вместо катетеризации.

У 95% женщин перименопаузального возраста без выраженных симптомов нарушенного мочеиспускания или пролапса ОМТ объем остаточной мочи составляет < 100 мл [37]. У женщин с ургентным недержанием мочи объем остаточной мочи > 100 мл встречается в 10% случаев [38]. В других исследованиях показано, что большой объем остаточной мочи коррелирует с пролапсом ОМТ, симптомами нарушенного мочеиспускания и отсутствием стрессового недержания мочи [37, 39–41].

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 [38].

Резюме по данным литературы	УД
При сочетании симптомов нарушенного мочеиспускания и недержания мочи чаще выявляется повышенный объем остаточной мочи по сравнению с бессимптомными пациентами	2

Рекомендации	СР
Для определения объема остаточной мочи используйте УЗИ	A
Определяйте объем остаточной мочи у пациентов с недержанием мочи и симптомами нарушенного мочеиспускания	B
Определяйте объем остаточной мочи у пациентов с осложненным недержанием мочи	C
Необходимо оценивать в динамике объем остаточной мочи у пациентов, получающих лечение, которое может вызвать или усилить выраженность симптомов нарушенного мочеиспускания, включая операции по поводу стрессового недержания мочи	A*

* Рекомендации основаны на мнении экспертов.

3.6 Комплексное уродинамическое исследование (КУДИ)

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

Какая 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 переменные результаты. В течение многих лет в различных популяциях проводились различные небольшие исследования многоканальной цистометрии. Хотя у здоровых женщин отмечена низкая воспроизводимость результатов [42], у пациентов с недержанием мочи она выглядит приемлемой [43]. Определение давления закрытия уретры слабо коррелирует с выраженностью недержания мочи [44]; также получены противоречивые данные по его воспроизводимости [45, 46]. Один метод записи давления закрытия уретры нельзя достоверно сравнить с другим [47].

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 [48]. 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 [49, 50], и у здоровых лиц могут выявляться уродинамические нарушения.

Диагностическая точность измерения профиля уретрального давления [44] и «ретроградного измерения уретральной резистентности» выглядит низкой [51]. Рефлектометрия уретры обладает более высокой точностью, но ее клиническая роль остается неопределенной [52].

Амбулаторное уродинамическое исследование позволяет выявить непрогнозируемые физиологические отклонения чаще, чем стандартная цистометрия, но клиническое значение ее результатов до конца не изучено [53, 54].

3.6.2.3 Влияет ли уродинамическое исследование на эффективность консервативной терапии?

В обзоре базы Кохрана, 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 [55]. В анализе подгрупп рандомизированных исследований, в которых сравнивали фезотеродин и плацебо [56, 57], не выявлено значения диагностики гиперактивности детрузора на КУДИ в прогнозировании ответа на лечение.

3.6.2.4 Влияет ли уродинамическое исследование на результаты хирургического лечения недержания мочи?

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 [58], через 12 месяцев после операции не было различий в частоте недержания мочи или других дополнительных показателях [59]. Другое аналогичное исследование было закрыто после включения всего 59 женщин [60], когда было показано отсутствие различий в результатах лечения. 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 [61].

В обсервационных исследованиях не выявлено достоверной корреляции между методами оценки функции уретры и эффективностью хирургического лечения стрессового недержания мочи [23, 25, 26, 62]. Это утверждение сделано после дополнительного анализа рандомизированных исследований [63].

Аугментационная цистопластика проводится только пациентам с уродинамическим диагнозом гиперактивности детрузора, поэтому нельзя сделать выводы по прогностическому влиянию КУДИ в этой группе [57].

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.

3.6.2.5. Помогает ли КУДИ в прогнозировании осложнений хирургического лечения недержания мочи?

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 [63], слинговых операций или кольпосуспензии.

Хотя низкая скорость мочеиспускания перед операцией коррелирует с нарушением мочеиспускания в послеоперационном периоде [64, 65], в дополнительном анализе двух хорошо спланированных исследований не обнаружено значения уродинамических параметров в прогнозировании симптомов нарушенного мочеиспускания после лечения в группе женщин с исходно низким объемом остаточной мочи [66, 67].

3.6.2.6 Влияет ли КУДИ на результаты лечения недержания мочи после простатэктомии у мужчин?

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 [68, 69].

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 эффективность консервативной или лекарственной терапии стрессового недержания мочи	1a
Выполнение КУДИ не повышает эффективность 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 urgency 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: <ul style="list-style-type: none"> • 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 	С
Говорите пациентам о том, что результаты КУДИ помогают в обсуждении вариантов лечения, хотя не получено достаточно данных о том, что они позволяют прогнозировать эффективность коррекции неосложненного недержания мочи	С
Не проводите КУДИ на рутинной основе при планировании лечения неосложненного недержания мочи	В
Выполняйте КУДИ, если его результаты могут повлиять на тактику инвазивного лечения	В
Не измеряйте профиль уретрального давления или давление точки утечки для оценки выраженности недержания мочи или прогнозирования результатов лечения	С
Врачи, проводящие КУДИ, должны следовать стандартам, определенным Международным обществом по удержанию мочи	С

3.6.3 Направление дальнейших исследований

Влияет ли какой-либо уродинамический тест или комбинация тестов на определение тактики или прогноз эффективности лечения недержания мочи?

3.7 Тест с прокладкой

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

Какая достоверность, диагностическая точность и прогностическая ценность теста с прокладкой 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 [70, 71]. Часовой тест с прокладкой 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 [72]. Тест с прокладкой со специфической дозированной нагрузкой также имеет диагностическое значение, но при отрицательном результате его необходимо повторять или повышать уровень нагрузки [73]. Значение теста с прокладкой в оценке выраженности недержания и прогнозировании результатов лечения не определено [70, 74], хотя его проведение в раннем послеоперационном периоде позволяет прогнозировать удержание мочи после радикальной простатэктомии [75]. Тест с прокладкой обладает чувствительностью к изменениям после эффективного лечения [76]. В литературе нет данных о превосходстве одного вида прокладочного теста над другим.

Резюме по данным литературы	УД
Тест с прокладкой 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 тесте с прокладкой позволяет оценить эффективность лечения	2

Рекомендации	СР
При проведении теста с прокладкой соблюдайте стандартную длительность и протокол нагрузки	В
При необходимости количественной оценки недержания мочи используйте тест с прокладкой	С
Для объективной оценки результатов лечения проводите повторный тест с прокладкой	С

3.7.3 Направление дальнейших исследований

Влияют ли результаты теста с прокладкой на выбор лечения и позволяют ли они прогнозировать эффективность лечения недержания мочи?

Влияет ли степень физической активности на результаты 24-часового с прокладкой, 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 мочевых путей и недержанием мочи и изучения взаимосвязи между данными визуализации нижних мочевых 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 мочевых 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 уретровезикальной подвижности не позволяет диагностировать недержание мочи [77]. Кроме того, увеличение подвижности уретры после родов не коррелирует с развитием стрессового недержания мочи [78].

Достигнут консенсус о том, что МРТ дает хорошую информацию о состоянии тазового дна, включая пролапс ОМТ, функцию дефекации и сохранность тазовой поддержки [79]. При этом наблюдаются большие различия в интерпретации данных МРТ между исследователями [80]. В литературе опубликовано мало данных по 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 [81]. Более широкое расстояние между лобковым симфизом и слингом после операции (по данным методов визуализации) коррелирует с риском сохранения стрессового недержания мочи [82].

В ряде исследований изучали взаимосвязь между объемом сфинктера и его функцией у женщин [83] и объемом сфинктера и результатами лечения у пациентов обоих полов [84, 85]. У мужчин после радикальной простатэктомии длина мембранозного отдела уретры до и после операции прямо пропорционально связана с частотой удержания мочи [86]. 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 толщины детрузора/стенки мочевого пузыря [87].

3.8.3 Направление дальнейших исследований

Необходимо провести больше исследований по взаимосвязи между положением слинга, определяемым с помощью методов визуализации, и результатами хирургического лечения.

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 по роли оценки толщины детрузора/стенки мочевого пузыря в лечении недержания мочи	3

Рекомендации	СР
Не проводить на рутинной основе визуализацию нижних или верхних мочевых путей при диагностике недержания мочи	A

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 симптомов нарушенного мочеиспускания. 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 Вопросы

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 [88].

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 [49]. Также следует помнить о риске того, что прекращение или изменение приема может привести к большему вреду, чем пользе.

4.1.1.2.1 Вопросы

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.

Резюме по данным литературы	УД
В литературе отсутствуют данные о том, что лечение сопутствующей патологии положительно влияет на недержание мочи	3

Рекомендации	СР
Пациентам с недержанием мочи и сопутствующей патологией необходимо проводить соответствующее лечение в соответствии со стандартами	A*

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	A
Проанализируйте новые препараты, которые вызвали или усилили недержание мочи	C

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 Вопросы

Влияет ли лечение запоров на недержание мочи?

4.1.1.4 Данные литературы

В 2 крупных срезовых популяционных исследованиях [89, 90] и 2 продольных исследованиях [91, 92] показано, что запоры представляют собой фактор риска симптомов нарушенного мочеиспускания. В наблюдательном 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 [93]. По результатам 1 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 [94].

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.

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	C

4.1.1.4.1 Направление дальнейших исследований

Влияет ли нормализация работы кишечника на недержание мочи у пациентов с запорами?

4.1.1.5 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 отдадут 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 [95–97]. Полезный ресурс для работников здравоохранения и пациентов представлен по адресу: www.continenceproductadvisor.org

4.1.1.5.1 Вопросы

Какой тип устройств по сбору мочи превосходит другие у взрослых с недержанием мочи?

4.1.1.5.2 Данные литературы

В 1 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 [98]. В другом исследовании сравнивали внешние устройства с постоянной катетеризацией в течение более 30 дней у пожилых мужчин, находящихся в госпиталях [99], и результаты не показали различий в бактериурии или симптоматических ИМП, хотя устройствам отдавалось предпочтение. В коротком (2 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 [100].

4.1.1.5.3 Вопросы

Какой тип прокладок превосходит другие у мужчин и женщин с недержанием мочи?

4.1.1.5.4 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 [101]. По результатам рандомизированного исследования с переходом между группами у мужчин с недержанием мочи легкой степени, прокладки листовидной формы предпочтительнее прямоугольных [102]. В серии из 3 рандомизированных исследований с переходом между группами оценивали использование различных типов прокладок в разных популяциях [103]. 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.

4.1.1.5.5 Вопросы

Какой тип катетера или внешнего устройства для сбора мочи лучше других для мужчин и женщин с недержанием мочи?

4.1.1.5.6 Данные литературы

В обзоре базы данных Кокрана, включавшем 3 рандомизированных исследования, в которых сравнивали различные типы постоянных катетеров, не показано превосходства какого-либо материала или типа катетера над другими [104]. В систематическом обзоре нерандомизированных исследований не обнаружено различий в частоте ИМП или изменениях верхних мочевых путей в группе надлобкового или уретрального катетера, однако у пациентов с надлобковым дренажом реже встречались осложнения со стороны уретры [105]. В обзоре базы данных Кокрана не выявлено преимущества какого-либо типа катетера или режима катетеризации над другими для лиц, прово-

дящих периодическую катетеризацию [106]. Недавно опубликованы данные описательного обзора, согласно которым в определенных группах пациентов одноразовые катетеры позволяют снизить риск травмы уретры и ИМП [107]. В обзоре базы данных Кокрана, включавшем 5 исследований, в которых сравнивали многоразовые прокладки у взрослых с постоянными катетерами, получены противоречивые данные по эффективности [108].

В другом обзоре базы данных Кокрана, в который 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 [109].

4.1.1.5.7 Вопросы

Имеют ли внешние компрессионные устройства у мужчин и женщин с недержанием мочи превосходство над стандартным лечением и какое из них наиболее эффективно?

4.1.1.5.8 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 они были более предпочтительными для пациентов, несмотря на снижение кровотока в половом члене [110].

В обзоре базы данных Кокрана, 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 [111]. Также в анализе не выявлено преимуществ 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.

Резюме по данным литературы	УД
Прокладки эффективны в абсорбции 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	A*
Предложите женщинам и мужчинам с недержанием мочи легкой степени использовать одноразовые прокладки	A*
Совместно с другими специалистами, обладающими опытом в лечении взрослых с недержанием мочи средней/тяжелой степени, выбирайте на индивидуальной основе оптимальный метод сбора мочи, включая прокладки, внешние устройства и катетеры, взвешивая их преимущества и недостатки	A*
Выбор прокладки из большого количества различных абсорбирующих материалов и различного дизайна проводится с учетом индивидуальных обстоятельств, выраженности недержания мочи и предпочтений пациента	B

* Рекомендации основаны на мнении экспертов.

4.1.1.5.9 Направление дальнейших исследований

Разработать методы 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 симптомов нарушенного мочеиспускания 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 [112]. Отсутствие данных о содержании кофеина в различных напитках затрудняет оценку роли снижения его приема в уменьшении выраженности недержания.

4.1.2.1.1 Вопросы

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 4 исследованиях не показано влияния снижения приема кофеина на недержание мочи [113–116]. Эти исследования были среднего качества, и в них получены противоречивые результаты. Они включали преимущественно женщин, поэтому их результаты нужно с осторожностью экстраполировать на мужчин [114, 115]. В рандомизированном исследовании показано, что снижение приема кофеина в качестве дополнения к поведенческой терапии снижает urgency, но не влияет на недержание мочи по сравнению с одной поведенческой терапией [114]. В другом рандомизированном исследовании не выявлено положительного влияния снижения приема кофеина на недержание мочи [115]. В интервенционном исследовании у пожилых пациентов с недержанием мочи показано сомнительное преимущество снижения приема кофеина [116]. В крупном проспективном когортном исследовании не выявлено влияния снижения приема кофеина на риск прогрессирования недержания мочи в течение более 2 лет [117].

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 Вопросы

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 4 исследованиях [112, 118–120] 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 [121–126]. С другой стороны, недержание мочи может ограничивать физическую активность женщин [127]. В литературе нет данных о том, что избыточная физическая нагрузка предрасполагает спортсменов к развитию в будущем стрессового недержания мочи [128]. В когорте женщин, которые получали умеренную нагрузку, частота недержания мочи была ниже, но остается непонятным, может ли физическая активность профилактировать развитие недержания мочи [129, 130].

Пожилые пациенты

В 3 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 [94, 131, 132].

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 Вопросы

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 [115, 133, 134] получены противоречивые данные. В большинстве публикаций инструкции по питьевому режиму были индивидуализированы, поэтому трудно оценить соблюдение протокола. Все доступные исследования включали только женщин. В недавно проведенном рандомизированном исследовании [134] 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 антимиокардиновые препараты, по сравнению с общими рекомендациями [135].

Резюме по данным литературы	УД
Уменьшение приема кофеина не влияет на недержание мочи	2
Уменьшение приема кофеина может уменьшить симптомы urgency и учащенного мочеиспускания	2
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
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 [136, 137]. По данным литературы, распространенность urgency и стрессового недержания мочи растет пропорционально увеличению индекса массы тела [138]. Пропорция пациентов с избыточным весом или ожирением, которым проводится хирургическая коррекция недержания мочи, превышает показатели в общей популяции [139].

4.1.2.4.1 Вопросы

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 3 систематических обзорах и 2 крупных рандомизированных исследованиях авторы пришли к выводу, что снижение веса позволяет уменьшить выраженность недержания мочи [136, 137, 140]. В 5 других рандомизированных исследованиях подтверждено положительное влияние хирургического снижения веса на недержание мочи [141–144].

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 [141, 145]. Результаты других когортных исследований и исследований типа «случай – контроль» подтверждают это влияние, включая операции при морбидном ожирении [146–150].

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 [112, 151].

4.1.2.5.1 Вопросы

Влияет ли отказ от курения у взрослых с недержанием мочи на симптомы нарушенного мочеиспускания или качество жизни?

4.1.2.5.2 Данные литературы

В обзоре базы данных Кохрана влияние отказа от курения на недержание мочи описано как неопределенное [152].

4.1.2.6 Рекомендации по изменению образа жизни

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
Отсутствуют данные о том, что отказ от курения уменьшает выраженность недержания мочи	4

Рекомендации	СР
Рекомендуйте женщинам с ожирением и недержанием мочи снижать и поддерживать вес	A
Информируйте взрослых с недержанием мочи о том, что снижение приема кофеина может улучшать симптомы urgency и учащенного мочеиспускания, но не влияет на недержание мочи	B
Необходимо рекомендовать пациентам с избыточно высоким или низким приемом жидкости модифицировать питьевой режим в соответствии со стандартами	C
Консультируйте женщин-спортсменок о том, что недержание мочи при избыточных физических нагрузках не предрасполагает их к развитию недержания мочи в будущем	C
Пациентам с недержанием мочи, которые курят, необходимо давать рекомендации по отказу от курения в соответствии со стандартами	A

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 [153]. 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) [154, 155] показано положительное влияние на удержание мочи режима мочеиспускания по времени по сравнению с контролем [155].

Мочеиспускание по времени определяется как мочеиспускание через фиксированные, заранее определенные интервалы времени, и оно рекомендуется пациентам с когнитивными расстройствами или без них. В обзоре базы данных Кохрана мочеиспускания по времени, в котором проанализировали два рандомизированных исследования, получены противоречивые данные по уменьшению выраженности недержания мочи по сравнению с контролем у пациентов с когнитивными нарушениями [156].

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 urgenностью, 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 3 систематических обзора по эффективности тренировки мочевого пузыря по сравнению с контролем [49, 152, 157], в которых подтверждено ее влияние на urgenное недержание мочи. Добавление тренировки мочевого пузыря к приему антимускариновых препаратов не дает дополнительного уменьшения выраженности недержания, но положительно влияет на учащенное мочеиспускание и ноктурию [158]. Обзор включал 7 рандомизированных исследований, в которых тренировку мочевого пузыря сравнивали с лекарственной монотерапией. Преимущество в устранении или уменьшении выраженности недержания мочи было показано только для оксibuтина (RAI 2012). У женщин пожилого возраста тренировка мочевого пузыря уступает по эффективности интенсивной тренировке мышц тазового дна в уменьшении выраженности стрессового недержания мочи [159]. 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 [157].

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 urgenного 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 [160]. 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 методом биологической обратной связи (с помощью визуальных, тактильных или звуковых стимулов), поверхностной электрической стимуляцией или использованием влагалищных конусов.

4.1.3.3.1 Вопросы

Позволяет ли тренировка мышц тазового дна в виде монотерапии и в сочетании с биологической петлей обратной связи, 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 [152]. 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 анализе 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 [157].

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 [152, 157, 161], в которых отмечается противоречивый характер результатов вследствие плохой методики отчетности и различий в критериях 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 обзора базы данных Кокрана, 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 [162]. 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 [163]. В различных систематических обзорах оценивалась дополнительная эффективность тренировки мышц тазового дна и тренировки мочевого пузыря [152, 157, 164]. Интерпретацию затрудняют различия в отборе пациентов. В исследованиях получены противоречивые результаты, которые составляют 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 [157, 164].

Сравнение тренировки мышц тазового дна с другими методами лечения было проанализировано в отчетах AHRQ и UK HTA 2010 г. [152, 157], 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 [165, 166] 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 [131, 159, 167].

4.1.3.3.5 Тренировка мышц тазового дна и радикальная простатэктомия

В обзоре базы данных Кокрана 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 [168]. 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 [169].

В двух рандомизированных исследованиях показано, что письменные инструкции имеют сопоставимую эффективность с тренировкой под наблюдением [170, 171]. В другом рандомизированном исследовании показано, что тренировка мышц тазового дна эффективна у мужчин, у которых сохраняется недержание мочи в течение не менее 1 года после радикальной простатэктомии, которым не проводилось лечение [172].

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 [173].

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.

4.1.3.3.6 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.

4.1.3.3.7 Вопросы

Позволяет ли электростимуляция устранить или уменьшить выраженность недержания мочи или улучшить качество жизни по сравнению с контролем, плацебо-терапией или антимиускариновыми препаратами?

4.1.3.3.8 Данные литературы

Большинство данных по электростимуляции получено по женщинам со стрессовым недержанием мочи. Эта тема включена в два отчета по оценке технологий здравоохранения [152, 157] и три систематических обзора [49, 174, 175].

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 [168].

В анализе подгрупп систематического обзора одного рандомизированного исследования низкого качества, в котором сравнивали электростимуляцию с оксibuтинином и тренировкой мышц тазового дна, не показано различий в показателях недержания мочи [176].

В обзоре базы данных Кокрана 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) [177].

В качестве метода лечения недержания мочи предлагалась электромагнитная стимуляция, но в систематических обзорах получены слабые доказательства ее краткосрочной и отдаленной эффективности [178, 179].

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

Какая клиническая эффективность чрескожной стимуляции заднего большеберцового нерва по сравнению с плацебо-терапией или альтернативными методами лечения, включая антимиускариновые 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 [180, 181], одно сравнительное исследование с толтероидом и 3-летнее продленное исследование с сохранением протокола у пациентов с ургентным недержанием мочи [182, 183]. 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 сравнивали стимуляцию заднего большеберцового нерва накожным электродом в дополнение к стандартному лечению (тренировка мышц тазового дна и тренировка мочевого пузыря) с одним стандартным лечением у женщин пожилого возраста [184]. В конце лечения частота улучшения симптомов была выше в группе комбинированной терапии.

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
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 3 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 тренировку мочевого пузыря в качестве терапии первой линии взрослым с ургентным или смешанным недержанием мочи	A
Предлагайте мочеиспускание по времени взрослым с недержанием мочи, у которых есть когнитивные нарушения	A
Предлагайте интенсивную тренировку мышц тазового дна под наблюдением длительною не менее 3 месяцев в качестве терапии первой линии у женщин со стрессовым или смешанным недержанием мочи	A
Программа тренировки мышц тазового дна должна быть максимально интенсивной	A
Предлагайте тренировку мышц тазового дна женщинам с недержанием мочи	B
Предлагайте тренировку мышц тазового дна женщинам с недержанием мочи в послеродовом периоде	A
Используйте методику биологической обратной связи в качестве дополнительного мероприятия у женщин со стрессовым недержанием мочи	A
Предлагайте тренировку мышц тазового дна мужчинам после радикальной простатэктомии для ускорения восстановления удержания мочи	B
Не предлагайте электрическую стимуляцию поверхностными электродами (кожными, влажными, анальными) в виде монотерапии стрессового недержания мочи	A
Предлагайте электрическую стимуляцию в дополнение к поведенческой терапии пациентам с ургентным недержанием мочи	B
Не предлагайте магнитную стимуляцию для лечения недержания мочи или ГАМП у взрослых женщин	B
Предлагайте, если доступно, чрескожную стимуляцию заднего большеберцового нерва при ургентном недержании мочи женщинам, у которых неэффективны антимускариновые препараты	B
Поддерживайте других специалистов здравоохранения в использовании программ реабилитации у пожилых лиц с недержанием мочи, которые нуждаются в уходе, включая мочеиспускание по времени	A

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 Вопросы

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 обзоре базы данных Кокрана по тренировке мышц тазового дна [183] авторы пришли к выводу, что она реже приводит к полному устранению смешанного недержания мочи по сравнению со стрессовым 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 [185].

После рандомизированного исследования тренировки мышц тазового дна был опубликован анализ 5-летнего наблюдения 88 женщин, в котором у пациентов со смешанным недержанием мочи результаты уступали таковым у больных со стрессовым недержанием в чистом виде [186].

4.1.4.3 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	С
Предупредите пациентов со смешанным недержанием мочи о более низкой эффективности тренировки мышц тазового дна по сравнению со стрессовым недержанием в чистом виде	В

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 [157].

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 Вопросы

Какой антимускариновый препарат превосходит плацебо в устранении или уменьшении выраженности недержания мочи у взрослых и риска нежелательных явлений?

4.2.1.2 Данные литературы

В этом разделе приводятся результаты 5 систематических обзоров, в которых сравнивали отдельные антимускариновые препараты и плацебо [157, 187–190], а также исследования, опубликованные после проведения этих обзоров до сентября 2013 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. 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 [157]. Вкратце, по каждому препарату, для которого оценивалось полное устранение недержания мочи, показано превосходство над плацебо, хотя абсолютный размер эффекта был небольшим.

Таблица 2. Показатели полного устранения недержания мочи и частота прекращения приема антимускариновых препаратов в рандомизированных исследованиях, в которых описывались эти показатели [157]

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, которое 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)

Дарифенацин

Показатели полного устранения недержания мочи для дарифенацина не включены в обзор АНРQ. Частота удержания мочи в группе дарифенацина составила 29–33% по сравнению с 17–18% в группе плацебо [157].

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 [157].

Гель с оксибутинином для топического применения превосходит плацебо в уменьшении выраженности ургентного недержания мочи с более высокой пропорцией пациентов с полным устранением симптомов [157].

4.2.2 Сравнение антимускариновых препаратов

Интерес для клинической практики представляет прямое сравнение эффективности и побочных эффектов различных антимускариновых препаратов.

4.2.2.1 Вопросы

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 5 систематических обзоров [157, 176, 187, 189, 191]. 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 и регистрации 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 среднее качество [189].

В обзор АНРQ 2012 г. был включен отдельный раздел по сравнению антимускариновых препаратов (табл. 3).

Резюме по данным литературы	УД
Все формы фезотеродина, оксибутинина, пропиверина, солифенацина, толтеродина, дарифенацина и тропсия дают статистически значимое уменьшение выраженности или полное устранение ургентного недержания мочи по сравнению с плацебо	1a
Все формы фезотеродина, оксибутинина, пропиверина, солифенацина, толтеродина, дарифенацина и тропсия имеют статистически значимо более высокую частоту побочных эффектов по сравнению с плацебо	1b

Таблица 3. Сравнение антимускариновых препаратов по данным обзора АНРQ 2012 г. [157] (начало)

Экспериментальный препарат и стандартный препарат	Число исследований	Пациенты	Относительная вероятность полного устранения недержания мочи (95% ДИ)
Эффективность			
Фезотеродин и толтеродин с замедленным высвобождением (удержание мочи)	2	3312	1,1 (1,04–1,16)
Оксибутинин с замедленным высвобождением и толтеродин с замедленным высвобождением (уменьшение выраженности)	3	947	1,11 (0,94–1,31)

Таблица 3. Сравнение антимускариновых препаратов по данным обзора ANRQ 2012 г. [157] (окончание)

Экспериментальный препарат и стандартный препарат	Число исследований	Пациенты	Относительная вероятность полного устранения недержания мочи (95% ДИ)
Эффективность			
Солифенацин и толтеродин с замедленным высвобождением	1	1177	1,2 (1,08–1,34)
Троспий и оксибутинин	1	357	1,1 (1,04–1,16)
Частота прекращения приема из-за нежелательных эффектов			
			Относительная вероятность прекращения приема (95% ДИ)
Солифенацин и толтеродин с замедленным высвобождением	3	2755	1,28 (0,86–1,91)
Троспий и оксибутинин	2	2015	0,75 (0,52–1,1)
Фезотеродин и толтеродин	4	4440	1,54 (1,21–1,97)

Ни один из антимускариновых препаратов не превосходил другие препараты по улучшению качества жизни [189]. 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 [189, 191]. Оксибутинин быстрого высвобождения чаще вызывает сухость во рту, чем толтеродин быстрого высвобождения и троспий быстрого высвобождения, но реже, чем солифенацин в дозе 15 мг/сут [189, 191]. Оксибутинин с замедленным высвобождением чаще вызывает сухость, чем толтеродин с замедленным высвобождением, хотя частота сухости умеренной или тяжелой степени была сопоставимой. При использовании оксибутина в трансдермальной форме сухость наблюдается реже, чем для оксибутина быстрого высвобождения и толтеролина с замедленным высвобождением, но при этом у него выше общая частота отказа от лечения вследствие кожных реакций [189]. 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 [192, 193]. Частота отказа от приема препарата была сопоставимой и не зависела от частоты сухости во рту.

**Дозы препаратов были выбраны с учетом дозы, обычно применяемой в исследованиях, с возможностью эскалации.*

Резюме по данным литературы	УД
Отсутствуют убедительные данные о более высокой эффективности какого-либо антимускаринового препарата в устранении или уменьшении выраженности ургентного недержания мочи	1a
Форма оксибутина с замедленным высвобождением превосходит толтеродин с замедленным и быстрым высвобождением в уменьшении выраженности ургентного недержания мочи	1b
Солифенацин эффективнее толтеролина быстрого высвобождения в уменьшении выраженности ургентного недержания мочи	1b
Фезотеродин в дозе 8 мг/сут эффективнее толтеролина с замедленным высвобождением в дозе 4 мг/сут, но имеет более высокую частоту 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
Оксибутинин в трансдермальной форме (пластырь) реже вызывает сухость во рту, чем пероральные антимускариновые препараты, но пациенты чаще прекращают ее использование из-за кожных реакций	1b
Оксибутинин с быстрым или замедленным высвобождением чаще вызывает сухость во рту, чем соответствующие формы толтеролина	1a
Отсутствуют данные о превосходстве одного антимускаринового препарата над другим в улучшении качества жизни	1a

4.2.3 Антимускариновые препараты и нелекарственная терапия

Важное значение имеет выбор между лекарственной и нелекарственной терапией.

4.2.3.1 Вопросы

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 [158, 176, 189, 190, 194, 195]. Большинство из этих исследований проводились независимо.

В отчете US HTA [176] 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. В рандомизированном исследовании обнаружено устойчивое преимущество сакральной нейромодуляции перед лекарственной терапией [196]. У мужчин с симптомами накопления не выявлено различий в эффективности оксибутина и поведенческой терапии [197]. Комбинация тренировки мочевого пузыря и солифенадина у женщин с ГАМП не повышает эффективности лечения в отношении удержания мочи [198].

В двух небольших рандомизированных исследованиях [199, 200] показано сопоставимое улучшение субъективных параметров при электростимуляции заднего большеберцового нерва (чрескожной и накожным электродом) и приеме оксибутина. Однако только у пациентов, получавших оксибутинин, отмечалось статистически значимое улучшение объективных уродинамических показателей (вместимости мочевого пузыря). В группе оксибутина чаще встречались побочные эффекты. В другом исследовании, в котором сравнивали толтеродин с замедленным высвобождением с трансвагинальной/анальной электростимуляцией, не выявлено различий в показателях недержания мочи [201]. В небольшом рандомизированном исследовании показано, что добавление чрескожной стимуляции к приему толтеролина с замедленным высвобождением позволяет уменьшить выраженность недержания мочи и улучшить качество жизни [202].

4.2.3.3 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

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.

4.2.4.1 Вопросы

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 [203]. В двух недавно проведенных продленных рандомизированных исследованиях с открытым приемом фезотеродина в дозе 8 мг показатели приверженности через 2 года составили 49–84% [204, 205]. В большинстве публикаций изучали прием оксибутина и толтеролина с быстрым и замедленным высвобождением. Через 12 месяцев показатели отказа от лечения были высокими для толтеролина и особенно высокими для оксибутина (68–95%).

В 5 статьях приводится показатель «медиана дней до прекращения приема» от < 30 дней и 50 дней [206–210]. В системе военного здравоохранения, в которой препараты предоставлялись бесплатно, медиана времени до прекращения приема возросла до 273 дней [207].

Данные по приверженности/постоянству из продленных исследований с открытым приемом можно оспорить, поскольку эти пациенты самостоятельно подтвердили свою приверженность. В настоящий раздел включены данные из фармакологических баз.

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 [207].

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.

Резюме по данным литературы	УД
Большинство пациентов прекращают прием антимускариновых препаратов в течение первых 3 месяцев вследствие отсутствия эффекта, нежелательных явлений и/или стоимости	2

Рекомендации	СР
Предлагайте взрослым пациентам с ургентным недержанием мочи антимускариновые препараты с быстрым или замедленным высвобождением	A
При неэффективности антимускариновых препаратов быстрого высвобождения у взрослых пациентов с ургентным недержанием мочи предлагайте формы с замедленным высвобождением или антимускариновые препараты длительного действия	A
При непереносимости пероральных антимускариновых препаратов вследствие сухости во рту предлагайте оксibuтинин в трансдермальной форме	B
Предлагайте и стимулируйте раннюю оценку эффективности и побочных эффектов у пациентов, принимающих антимускариновые препараты для лечения ургентного недержания мочи (< 30 дней)	A

4.2.5 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.

4.2.5.1 Вопросы

Какая сравнительная эффективность и риск побочных эффектов, особенно влияния на когнитивные функции, антимускариновых препаратов при лечении ургентного недержания мочи у мужчин и женщин пожилого возраста?

4.2.5.2 Данные литературы

Опубликовано два систематических обзора [211, 212]. В популяционном когортном исследовании чаще отмечалось нарушение когнитивной функции [213]. В других систематических обзорах отдельно представлены разделы по безопасности и эффективности антимускариновых препаратов у лиц пожилого возраста [157, 189]. В систематическом обзоре, проведенном в 2012 г., получены неубедительные данные по влиянию антимускариновых препаратов на когнитивную функцию [214].

Опубликовано всего несколько исследований, в которых оценивали изменения когнитивной функции на фоне приема антимускариновых препаратов. Поскольку в них определяли побочные эффекты на ЦНС без специфической оценки, влияние антимускариновых препаратов в когорте пожилых пациентов плохо изучено [215, 216]. Также проводились исследования по антимускариновым препаратам у пожилых пациентов [217] и больных с деменцией и ургентным недержанием мочи [218].

4.2.5.2.1 Оксibuтинин

Получены данные о том, что оксibuтинин быстрого высвобождения может вызывать/усиливать когнитивную дисфункцию [215, 217, 219–223]. Недавно опубликованы результаты проспективного когортного исследования, в котором показано кумулятивное нарушение когнитивной функции при длительном применении антихолинергических препаратов, включая оксibuтинин [224].

Одновременный прием ингибиторов холинэстеразы и антимускариновых препаратов у пожилых пациентов с когнитивной дисфункцией быстрее вызывает ее усиление [225].

4.2.5.2.2 Солифенацин

В объединенном анализе [226] 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 [223]. 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 [227]. У пациентов старше 65 лет с легким когнитивным расстройством отсутствуют дополнительные возрастные различия в эффективности, а частота большинства побочных эффектов ниже, чем у оксibuтинина быстрого высвобождения [222, 228].

4.2.5.2.3 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 [215]. В двух рандомизированных исследованиях, которые включали пожилых людей, эффективность и профиль побочных эффектов сопоставимы с таковыми у молодых пациентов [229–232]. 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 оксibuтинином быстрого высвобождения [233].

4.2.5.2.4 Дарифенацин

В двух рандомизированных исследованиях у пожилых пациентов (одно у лиц с ургентным недержанием мочи, второе у здоровых добровольцев) показаны эффективность дарифенацина и отсутствие риска когнитивных нарушений по сравнению с плацебо, по результатам тестов для оценки памяти [234, 235]. В другом исследовании, в котором дарифенацин сравнивали с оксibuтинином быстрого высвобождения, эффективность препаратов была сопоставимой, но нарушение когнитивной функции чаще наблюдалось в группе оксibuтинина [217].

4.2.5.2.5 Троспия хлорид

Считается, что троспия хлорид не проникает через гематоэнцефалический барьер у здоровых лиц. В двух исследованиях (EEG) у здоровых добровольцев не обнаружено негативного влияния препарата, в отличие от редких побочных эффектов у лиц, принимавших толтеродин и оксibuтинин [236, 237]. 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 [218, 238] и превосходстве по эффективности над плацебо у пожилых пациентов [239].

4.2.5.2.6 Фезотеродин

К настоящему времени отсутствуют данные сравнительной эффективности и побочных эффектов фезотеродина у пациентов пожилого и молодого возраста. В объединенном анализе результатов рандомизированных исследований по фезотеродину у пациентов старше 75 лет подтверждена эффективность только дозы 8 мг [240]. У больных этой возрастной группы ниже приверженность

к лечению, но влияние препарата на психическое состояние не оценивалось [204, 241, 242]. У здоровых лиц пожилого возраста влияние фезотеродина на когнитивную функцию сопоставимо с плацебо [243].

4.2.5.2.7 Дулоксетин у пожилых пациентов

Рандомизированные исследования, в которых сравнивали дулоксетин и плацебо, включали женщин возрастом до 85 лет, но при этом не проводился анализ со стратификацией по возрасту.

4.2.5.2.8 Мирабегрон

В литературе нет опубликованных данных по применению мирабегрона у пожилых пациентов с недержанием мочи.

4.2.5.2.9 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 [213].

При назначении антихолинергических препаратов у пожилых пациентов необходимо объективно оценить когнитивную функцию и наблюдать за ее изменением [244]. В настоящее время не достигнуто консенсуса по оптимальному методу определения изменений когнитивной функции [225, 240].

4.2.5.2.10 Антихолинергическая нагрузка

Различные препараты обладают антихолинергическим эффектом, поэтому необходимо учитывать их кумулятивное влияние на когнитивную функцию [245].

4.2.5.2.11 Вопросы

Какое влияние антихолинергических препаратов на когнитивную функцию у пожилых пациентов, страдающих от недержания мочи, определенное по специальной шкале влияния (anticholinergic cognitive burden scale (ACB))?

4.2.5.2.12 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 [245, 246].

В 2 систематических обзорах крупных ретроспективных когортных исследований показана связь между длительным приемом антихолинергических препаратов и когнитивной дисфункцией [247, 248].

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 [249, 250].

4.2.5.2.13 Дополнительные рекомендации по использованию антимускариновых препаратов у пожилых людей

Резюме по данным литературы	УД
Все антимускариновые препараты эффективны у пожилых пациентов	1b
У пожилых пациентов влияние препаратов с антихолинергическим эффектом на когнитивную функцию имеет кумулятивный характер и усиливается при длительном приеме	3
Оксибутинин может ухудшать когнитивную функцию у пожилых пациентов	2
Солифенацин, дарифенацин и фезотеродин не вызывают ухудшения когнитивной функции у пожилых пациентов	1b
Отсутствуют данные по влиянию толтероидина и тропспия хлорида на когнитивную функцию	3

4.2.5.3 Направление дальнейших исследований

Во всех исследованиях показатели полного устранения недержания мочи необходимо оценивать по дневникам мочеиспускания. Какая относительная частота побочных эффектов в отношении когнитивной функции у антимускариновых препаратов?

Рекомендации	СР
У пожилых пациентов с недержанием мочи вначале необходимо проводить нефармакологическое лечение	С
С осторожностью используйте антимускариновые препараты у пожилых лиц с когнитивной дисфункцией или риском ее развития	В
Не используйте оксибутинин у пожилых лиц с риском когнитивной дисфункции	A*
Постарайтесь изменить прием других препаратов у пожилых пациентов, которые принимают антимускариновые препараты для лечения недержания мочи, чтобы уменьшить антихолинергическую нагрузку	С

*Рекомендации основаны на мнении экспертов.

4.2.6 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. В двух систематических обзорах исследований, в которых оценивали клиническую эффективность мирабегрона [251, 252], показано его статистически значимое преимущество в дозе 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 [251]. 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.

Наиболее частыми нежелательными явлениями в группе мирабегрона были артериальная гипертензия (7,3%), назофарингит (3,4%) и ИМП (3%) [251].

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, эффективность, 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 толтеролина в дозе 4 мг соответственно [253].

У пациентов, получавших мирабегрон в дозе до 100 мг, не наблюдалось удлинения интервала QT на электрокардиограмме [254] или повышения внутриглазного давления [255], хотя из исследования были исключены больные с неконтролируемой артериальной гипертензией или нарушениями ритма сердца. При приеме различных доз мирабегрона частота побочных эффектов была сопоставимой [253].

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 [256].

Через 12 месяцев в группе толтеролина и мирабегрона наблюдаются аналогичные показатели приверженности (5,5% и 3,6%), хотя сухость во рту статистически значимо чаще встречалась в группе толтеролина [253]. У пациентов, получавших мирабегрон, улучшение объективных параметров напрямую коррелировало с показателями опросников, включающих вопросы, особенно беспокоящие пациента (шкалы OAB-q и PPBC) [257, 258].

Резюме по данным литературы	УД
Мирабегрон превосходит плацебо в уменьшении выраженности ургентного недержания мочи	1a
Отсутствуют данные о том, что мирабегрон превосходит плацебо в полном устранении недержания мочи	От
Мирабегрон не превосходит по эффективности толтеродин	1b
В рамках исследований адренергические побочные эффекты мирабегрона имели легкую степень и были клинически незначимыми	1a
В рамках исследований частота прекращения приема мирабегрона была сопоставима с толтеролином	1b

4.2.7 Препараты для лечения стрессового недержания мочи

В исследованиях оценивали влияние альфа-адреномиметиков на повышение давления закрытия уретры у женщин с целью уменьшения выраженности стрессового недержания мочи.

В обзоре базы данных Кокрана [259] выявлено 22 исследования у женщин с преобладанием стрессового компонента недержания, в которых сравнивали адренергические препараты, плацебо или тренировку мышц тазового дна. В 11 исследованиях оценивали фенилпропаноламин (не разрешен к применению в ряде стран из-за повышенного риска геморрагического инсульта). В обзоре представлены слабые данные по превосходству этих препаратов над плацебо в уменьшении выраженности недержания мочи. В сравнительных исследованиях с тренировкой мышц тазового дна получены неоднозначные результаты. За период с 2007 по 2010 г. не опубликовано ни одного нового исследования. В настоящее время эти препараты не одобрены для лечения недержания мочи.

Дулоксетин ингибирует на пресинаптическом уровне обратный захват нейротрансмиттеров, серотонина (5-НТ) и норадреналина. Увеличение концентрации 5-НТ и норадреналина в синаптической щели и крестцовом отделе спинного мозга повышает стимуляцию рецепторов срамных двигательных нейронов, которые в свою очередь повышают тонус в покое и силу сокращения попеременно-полосатого 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 [190, 259] 10 рандомизированных исследований и 1 более позднем рандомизированном исследовании. Стандартная доза препарата составила 80 мг/сут, с возможным повышением до 120 мг/сут в одном исследовании, при длительности лечения 8–12 недель. В 1 рандомизированном исследовании период наблюдения продлили до 36 недель и в качестве основного оцениваемого критерия использовали показатели опросника качества жизни при недержании мочи (англ. Incontinence Quality of Life (I-QoL)).

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 [260], дулоксетин превосходил упражнения и плацебо по уменьшению выраженности недержания. Общее улучшение и качество жизни были выше в группе комбинированного лечения по сравнению с плацебо. При этом авторы не выявили различий между группой тренировки мышц тазового дна и плацебо.

В двух исследованиях с открытым приемом и длительностью наблюдения 1 год и более оценивали отдаленное влияние дулоксетина на уменьшение выраженности стрессового недержания, однако в обоих исследованиях отмечалась высокая частота отказа от приема препарата [261, 262].

В 12-недельном исследовании изучали эффективность дулоксетина в дозе 80 мг/сут, которую можно было повышать до 120 мг/сут, у пациентов с ГАМП, но без стрессового недержания мочи [263]. На фоне приема препарата статистически значимо уменьшилось количество эпизодов ургентного недержания мочи.

В другом исследовании, включавшем мужчин с недержанием мочи после радикальной простатэктомии [264], сравнивали комбинацию тренировки мышц тазового дна и дулоксетина и комбинацию тренировки мышц тазового дна и плацебо в течение 16 недель, с последующей тренировкой мышц тазового дна на протяжении дополнительных 8 недель. В группе комбинации дулоксетина и упражнений уменьшение выраженности недержания мочи было статистически значимым, но этот эффект не сохранился до конца исследования, свидетельствуя о том, что дулоксетин просто ускоряет восстановление удержания мочи и не повышает пропорцию мужчин без недержания.

Во всех исследованиях отмечалась высокая частота прекращения приема препарата, около 20–40% при краткосрочном и до 90% при отдаленном наблюдении. Причины таких показателей включали отсутствие эффективности и высокую частоту побочных эффектов, например тошноты и рвоты (40% и более), сухости во рту, запоров, головокружения, нарушения сна, сонливости и усталости.

Резюме по данным литературы	УД
Дулоксетин не позволяет полностью излечить недержание мочи	1a
Дулоксетин в дозе 80 мг/сут уменьшает выраженность стрессового и смешанного 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	1a
Дулоксетин в дозе 80 мг/сут может уменьшать выраженность стрессового недержания мочи у мужчин	1b
Дулоксетин в дозе 80–120 мг/сут может уменьшать выраженность ургентного недержания мочи у женщин	1b

Рекомендации	СР
Не предлагайте дулоксетин женщинам или мужчинам, которые хотят полностью устранить недержание мочи	A
Дулоксетин можно предлагать женщинам или мужчинам, которым необходимо временное уменьшение выраженности недержания мочи	B*
Вследствие высокой частоты побочных эффектов необходимо начинать прием дулоксетина с титрации дозы	A

* Степень снижена на основании мнения экспертов.

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 тромбозов, гипертрофии эндометрия и рака молочной железы, в отличие от системного введения [265–267]. 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 обзоре базы данных Кокрана проанализировали местную терапию эстрогенами у женщин постменопаузального возраста [265]. Позднее был опубликован описательный обзор эстрогенной терапии при заболеваниях мочеполовой системы [268]. К сентябрю 2012 г. в литературе не опубликовано новых рандомизированных исследований. В обзоре базы данных Кокрана (дата поиска – июнь 2012 г.) показано, что при вагинальном введении эстрогены позволяют уменьшить выраженность недержания мочи при краткосрочном наблюдении [265]. 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. Локальная 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 2 лет по поводу вульвовагинальной атрофии [269].

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 оксипутином с замедленным высвобождением, получены сопоставимые результаты [270].

Системное введение эстрогенов

В дополнительном анализе исследований по гормон-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 [271–274], хотя в рандомизированном исследовании не показано, что ралоксифен способствует развитию или усилению недержания мочи [275]. Результаты 3 небольших рандомизированных исследований перорального приема эстриола или эстрадиола в качестве гормон-заместительной терапии по поводу вульвовагинальной атрофии свидетельствуют об уменьшении выраженности недержания мочи, хотя данные литературы противоречивы [49, 276, 277].

Резюме по данным литературы	УД
Вагинальная терапия эстрогенами на короткий период времени уменьшает выраженность недержания мочи у женщин постменопаузального возраста	1b
Отсутствуют убедительные данные о том, что вагинальная терапия эстрогенами позволяет полностью устранить стрессовое недержание мочи	2
Отсутствуют данные о превосходстве одного вида вагинальной терапии над другим	4
Неoadъювантная или адъювантная местная эстрогенная терапия не повышает эффективности 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
Предлагайте женщинам постменопаузального возраста с недержанием мочи вагинальную терапию эстрогенами, особенно при наличии других симптомов вульвовагинальной атрофии	A
Вагинальная терапия эстрогенами должна проводиться длительное время с правильным подбором дозы	C
При развитии или усилении недержания мочи у женщин, принимающих пероральные конъюгированные лошадиные эстрогены в качестве гормон-заместительной терапии, необходимо обсудить альтернативные виды лечения	A
Информируйте женщин, принимающих эстрадиол перорально, у которых развивается недержание мочи, о низкой вероятности уменьшения выраженности недержания	A

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?

Имеет ли десмопрессин более низкое число побочных эффектов 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. Данные литературы свидетельствуют о его влиянии на недержание мочи в ночное время. В 2 рандомизированных исследованиях, в которых 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

[278]. Длительное использование десмопрессина положительно влияет на учащенное мочеиспускание и urgency, но не уменьшает выраженности недержания мочи у мужчин и женщин с ГАМП [279]. 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 симптомам нарушенного мочеиспускания у мужчин).

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 этот препарат не одобрен для использования по этому показанию	В
Не используйте десмопрессин для длительного лечения недержания мочи	А

4.2.10 Лекарственная терапия при смешанном недержании мочи

4.2.10.1 Вопросы

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 [280]. В другом исследовании (n = 1380) эффективность толтеролина в уменьшении urgency и ургентного недержания мочи не зависела от наличия стрессового компонента [281]. Аналогичные результаты получены для солифенацина [282, 283].

Дулоксетин

В рандомизированном исследовании, в котором сравнивали дулоксетин и плацебо у 588 женщин, участников разделили в группу 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 [284].

После дополнительного анализа соответствующих подгрупп рандомизированного исследования (n = 553) показана сопоставимая эффективность дулоксетина в лечении стрессового и смешанного недержания мочи [285].

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
У пациентов со смешанным недержанием мочи вначале необходимо проводить лечение, направленное на наиболее беспокоящие симптомы	С
Предлагайте антимускариновые препараты пациентам со смешанным недержанием мочи с преобладанием ургентного типа	А*
Рекомендуйте дулоксетин пациентам со смешанным недержанием мочи, у которых неэффективны другие методы консервативного лечения и которые не заинтересованы в полном устранении недержания	В

*Рекомендации основаны на мнении экспертов.

4.3 Хирургическое лечение

Согласно рекомендациям Национального института здоровья и клинического совершенства (NICE) [58], 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 мочевых путей и симптоматического пролапса ОМТ.
- Женщины с осложненным стрессовым недержанием мочи. Нейрогенная дисфункция описана в рекомендациях ЕАУ по нейрогенной дисфункции нижних мочевых путей [286].
- 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 мочевых 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;
- общие и специфические осложнения;
- общее, специфическое (недержание мочи) и связанное (сексуальная функция и функция кишечника) качество жизни. Рабочая группа постаралась учитывать новые методы, если они представляются обоснованными, и составить рекомендации высокого уровня (раздел 4.3.1.5.2) о том, что новые устройства используются только в рамках исследований.

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.

4.3.1.1.1 Вопросы

Какая эффективность в устранении стрессового недержания мочи и частота осложнений у женщин в течение 1 года:

При установке синтетических слингов по сравнению с кольпосуспензией по Берчу?

Одного метода установки синтетических слингов по сравнению с другим методом?

Одного направления установки синтетического слинга по сравнению с другим направлением?

4.3.1.1.2 Данные литературы

Для написания настоящих рекомендаций был проведен новый метаанализ.

Установка синтетических слингов по сравнению с кольпосуспензией

В 13 рандомизированных исследованиях ($n = 1037$) сравнивали установку синтетических слингов (позадилонным доступом) и кольпосуспензию (открытую и лапароскопическую). В метаанализе не выявлено различий в субъективных показателях устранения недержания через 12 месяцев [287-297]. Общая частота субъективного устранения недержания составила 75%. В литературе представлены слабые доказательства более высокой частоты объективного устранения недержания через 12 месяцев после установки синтетических слингов (83%) по сравнению с кольпосуспензией (78%) [290-297]. При более длительном наблюдении, до 5 лет, эффективность была сопоставимой, хотя большое количество пациентов вышли из-под наблюдения [76, 289]. Симптомы нарушенного мочеиспускания чаще развиваются после кольпосуспензии (относительный риск 0,34, 95% ДИ 0,16-0,7), а перфорация мочевого пузыря – после установки синтетических слингов (15% и 9%, 7% и 2% соответственно) [288, 290, 298-300].

Трансобртураторные и позадилонные слинги

В метаанализе рабочей группы ЕАУ включено 34 рандомизированных исследования (5786 женщин), в которых сравнивали установку синтетических слингов позадилонным и трансобртураторным доступом. Через 12 месяцев частота субъективного и объективного устранения недержания мочи была сопоставимой (77% и 85% соответственно) [4]. После установки трансобртураторных слингов реже появлялись симптомы нарушенного мочеиспускания (4%) по сравнению с позадилонными слингами (7%), а также перфорация мочевого пузыря (0,3%) или перфорация уретры (5%). Риск развития ургентности и перфорации влагалища составил 6% и 1,7% соответственно. В 21 исследовании представлены данные по хронической боли в промежности через 12 месяцев, и по результатам метаанализа ее частота выше после установки трансобртураторных слингов (7%) по сравнению с позадилонными слингами (3%).

Установка в направлении от кожи к влагалищу по сравнению с направлением от влагалища к коже

В систематическом обзоре базы данных Кокрана и метаанализе показано, что направление от кожи к влагалищу (сверху вниз) для позадилонной установки слингов уступает по эффективности установке слинга в направлении от влагалища к коже (снизу вверх) и связано с более высокой частотой появления симптомов нарушенного мочеиспускания, перфорации мочевого пузыря и эрозии влагалища [301]. В другом систематическом обзоре и метаанализе при прямом сравнении обнаружено, что направление от кожи к влагалищу (снаружи внутрь) для установки трансобртураторных слингов сопоставимо по эффективности с направлением от влагалища к коже (изнутри кнаружи). Однако при анализе непрямого сравнения получены неубедительные данные по более высокой частоте симптомов нарушенного мочеиспускания и повреждения мочевого пузыря [302].

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, Minitare), 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 [303] и повторном анализе базы данных Кохрана, 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 EAU [4] совпадают с результатами систематического обзора базы данных Кохрана [301], за исключением того, что в метаанализе рабочей группы EAU показатели объективного устранения недержания выше для позадилонных слингов (88%) по сравнению с трансобтураторными (84%). Данные рабочей группы EAU соответствуют результатам другого систематического обзора и метаанализа [304], 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

Авторы систематического обзора пришли к выводу об отсутствии рандомизированных исследований, в которых бы оценивалось влияние хирургического лечения недержания мочи на сексуальную функцию, но в литературе описано уменьшение выраженности коитального недержания [305]. В недавно проведенном рандомизированном исследовании [306] и другом когортном исследовании [307] показано, что после установки слингов улучшается общая сексуальная активность.

Хирургическое лечение стрессового недержания мочи у пожилых людей

К настоящему времени не проводилось рандомизированных исследований, в которых бы сравнивали когорты пожилых и молодых пациентов. Критерии пожилого возраста в различных исследованиях варьируют, поэтому мы не приводим определение этого термина. Рабочая группа постаралась отобрать исследования, в которых возрастные различия рассматривались в качестве важного показателя.

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 [308]. В рандомизированном исследовании, в котором оценивали факторы риска неэффективности свободной синтетической петли (TVT) и трансобтураторной петли (TVT-O) у 162 женщин, возраст был специфическим фактором риска рецидива в течение 1 года (скорректированное ОР 1,7 на каждые 10 лет) [309]. В анализе подгрупп исследования, включавшего 655 женщин, с длительностью наблюдения 2 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 [310].

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 [311].

В когортном исследовании, включавшем 256 женщин, которым проводилась установка слинга TVT-O изнутри и снаружи, показана сопоставимая эффективность у женщин молодого и пожилого возраста, но у пожилых пациентов чаще развивалась ургентность [312].

Резюме по данным литературы	УД
Субъективные 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 12 месяцев наблюдения эквивалентна	1a
Установка слингов реже вызывает ургентность и симптомы нарушенного мочеиспускания, чем кольпосуспензия	1a
Позадилонный доступ установки слингов связан с более высоким риском перфорации мочевого пузыря и появления симптомов нарушенного мочеиспускания, чем трансобтураторный доступ	1a
Трансобтураторный доступ установки связан с более высоким риском хронической боли, эрозии влагалища и пролабирования слинга через 12 месяцев, чем позадилонный доступ	1a
Направление установки слинга от кожи к влагалищу при позадилонном и трансобтураторном доступе связано с более высоким риском появления симптомов нарушенного мочеиспускания 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	1c
Время установки слингов одного разреза меньше, чем у стандартных позадилонных слингов	1b
После установки слингов одного разреза реже наблюдаются 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	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
После хирургического лечения стрессового недержания мочи у женщин может уменьшиться выраженность коитального недержания мочи	3
Хирургическое лечение стрессового недержания мочи редко вызывает сексуальную дисфункцию	3
Отсутствуют убедительные данные о различии в риске послеоперационной сексуальной дисфункции между различными видами слингов	3

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 Вопросы

Какая 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 4 систематических обзора открытого хирургического лечения стрессового недержания мочи, которые включают 46 рандомизированных исследований [286, 313–315], но ни в одном из исследований не проводилось сравнения операции с плацебо-терапией.

Открытая кольпосуспензия

Обзор базы данных Кокрана [316] включал 46 исследований, в которых участвовало 4738 женщин, перенесших открытую кольпосуспензию. В большинстве исследований открытая операция проводилась в качестве стандарта для сравнения с экспериментальным методом. 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%).

В 4 исследованиях сравнивали кольпосуспензию по Берчу и операцию Маршалла – Марчетти – Кранца, а в другой работе оценивали кольпосуспензию с паравагинальной пластикой. Во всех исследованиях при наблюдении до 5 лет после кольпосуспензии была ниже частота рецидива, хотя другие показатели были сопоставимыми.

Передняя кольпорафия

В настоящее время передняя кольпорафия считается устаревшей операцией для лечения недержания мочи. В обзоре базы данных Кокрана [330] провели анализ 10 исследований, в которых сравнивали переднюю кольпорафию (385 пациентов) и кольпосуспензию (627 пациентов). В течение 5 лет наблюдения показатели рецидива и необходимости выполнения повторной операции для коррекции недержания мочи были выше для передней кольпорафии.

Аутологичные фасциальные слинги

Обзор базы данных Кокрана [314, 317] включал 26 рандомизированных исследований (n=2284), в которых сравнивали установку аутологичного слинга и другие операции.

В 7 исследованиях аутологичный фасциальный слинг сравнивали с кольпосуспензией. Кроме одного исследования очень высокого качества [48], 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 1 год наблюдения. После кольпосуспензии реже развиваются затрудненное мочеиспускание и ИМП, но она чаще приводит к перфорации 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 6 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 [310].

Лапароскопическая кольпосуспензия

В обзор базы данных Кокрана [313] включено 22 рандомизированных исследования, в которых сравнивали лапароскопическую и открытую кольпосуспензию. Других исследований в литературе не опубликовано. 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.

В 8 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 меньше для слингов. Сравнение кольпосуспензии и слингов представлено в разделе 4.3.1.1.

Резюме по данным литературы	УД
Аутологичный фасциальный слинг превосходит кольпосуспензию в уменьшении выраженности стрессового недержания мочи	1b
Лапароскопическая кольпосуспензия обладает сопоставимой эффективностью с открытой кольпосуспензией в устранении стрессового недержания мочи и связана с аналогичным риском затрудненного мочеиспускания или ургентности	1a
Лапароскопическая кольпосуспензия связана с более низким риском других осложнений и более коротким сроком госпитализации, чем открытая кольпосуспензия	1a
Аутологичный фасциальный слинг связан с более высоким риском осложнений, чем открытая кольпосуспензия, особенно затрудненного мочеиспускания и ИМП	1b

4.3.1.5 Объемобразующие вещества

4.3.1.5.1 Вопросы

Позволяют ли объемобразующие вещества устранить стрессовое недержание мочи и улучшить качество жизни у женщин и имеют ли они осложнения?

4.3.1.5.2 Данные литературы

Опубликовано два систематических обзора базы данных Кокрана [318, 319] и один независимый систематический обзор [320], в которые включено 12 рандомизированных или квазирандомизированных исследований объемобразующих веществ. В исследования входило небольшое количество пациентов и их качество было умеренным, а многие из них были опубликованы только в виде тезисов. Широкий доверительный интервал показывает невозможность проведения мета-анализа. С момента публикации обзора базы данных Кокрана проведено два рандомизированных исследования [321, 322].

Каждое объемобразующее вещество изучалось в различных сериях случаев. Во всех представленных материалах показана краткосрочная эффективность в уменьшении выраженности стрессового недержания мочи. В 2006 г. NICE опубликовал обзор этих серий [323], но они не несут доказательной базы в дополнение к рандомизированным исследованиям. К настоящему времени проводилось только одно плацебоконтролируемое исследование, в котором введение аутологичного жира сравнивали с плацебо (физиологический раствор).

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 [49, 324].

В другом исследовании обнаружено, что периуретральное введение связано с более высоким риском задержки мочи по сравнению с трансуретральным введением [325]. В недавно проведенном рандомизированном исследовании показана сопоставимая эффективность слингов и введения коллагена в шейку мочевого пузыря [321].

Резюме по данным литературы	УД
Периуретральное введение объемобразующих веществ дает краткосрочное улучшение симптомов (3 месяца), но не устраняет стрессовое недержание мочи у женщин	2a
Для достижения терапевтического эффекта часто требуется повторное введение	2a
Объемобразующие препараты обладают более низкой эффективностью, чем кольпосуспензия или аутологичные слинги, в устранении стрессового недержания мочи	2a
Частота осложнений ниже, чем после открытых операций	2a
Отсутствуют данные о превосходстве одного типа объемобразующих веществ над другими.	1b
Промежностный путь введения связан с более высоким риском задержки мочи по сравнению с трансуретральным доступом	2b

Рекомендации по хирургическому лечению неосложненного стрессового недержания мочи у женщин	СР
Предлагайте синтетические слинги женщинам с неосложненным стрессовым недержанием мочи, поскольку они представляются наиболее предпочтительным методом хирургического лечения	А
Предупреждайте женщин, которым планируется установка слинга позадилоном доступом, об относительно более высоком риске периоперационных осложнений по сравнению с трансобтураторным доступом	А
Предупреждайте женщин, которым планируется установка синтетического слинга трансобтураторным доступом, о более высоком риске хронической боли и диспареунии в отдаленном периоде	А
Предупреждайте женщин, которым планируется установка слингов одного разреза, об отсутствии данных по отдаленной эффективности	А
Проводите уретроцистоскопию во время установки синтетических слингов	С
Рекомендуйте кольпосуспензию (открытую или лапароскопическую) или аутологичный фасциальный слинг женщинам со стрессовым недержанием мочи, если нельзя установить синтетические слинги	А
Предупреждайте женщин, которым планируется установка аутологичного фасциального слинга, о более высоком риске появления симптомов нарушенного мочеиспускания и возможной необходимости чистой периодической самокатетеризации; убедитесь, что они хотят и могут ее проводить	С
Информируйте женщин пожилого возраста со стрессовым недержанием мочи о более высоком риске осложнений и, возможно, более низкой эффективности лечения	В
Информируйте женщин о возможном влиянии влагалитических операций на сексуальную функцию	В
Предлагайте новые операции, для которых нет доказательств 1-го уровня, только в рамках исследований	А*
Предлагайте регулируемые слинги в качестве первой линии лечения стрессового недержания мочи только в рамках исследований	А*
Не предлагайте объемобразующие препараты женщинам, которым необходимо длительное устранение стрессового недержания мочи	А*

*Рекомендации основаны на мнении экспертов.

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 влагалитища или уретры. Нейрогенная дисфункция нижних мочевых путей описана в рекомендациях ЕАУ по нейрогенной дисфункции нижних мочевых путей [286]. 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 Вопросы

Какая 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 [326] до 2008 г. Аналогичный анализ выполнен Ashok [327] и Lovatsis и соавт. [328]. После их публикации рабочая группа провела дополнительный литературный обзор.

В обзорах базы данных Кокрана 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 [329]. Только в одном рандомизированном исследовании (опубликовано в виде тезиса) сравнивали операцию TVT и лапароскопическую кольпосуспенсию у женщин с рецидивным стрессовым недержанием мочи. В этом небольшом исследовании при краткосрочном наблюдении получены сопоставимые показатели устранения недержания и осложнений [300].

В дополнительном анализе подгрупп рандомизированных исследований высокого качества, в которых сравнивали разные виды операций, получены противоречивые данные по их относительной эффективности [74, 310, 330, 331]. 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 [332].

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 [333, 334], хотя в других публикациях эффективность повторной операции была ниже [335, 336]. 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 [337]. В литературе описаны эффективность установки слингов после различных видов первичных вмешательств и хорошие результаты повторной операции TVT и «затягивания» TVT, хотя данные ограничены небольшими сериями случаев.

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, характеризующую 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, включая регулируемые компрессионные устройства и искусственный мочевого сфинктер. Регулируемые устройства 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 мочевого сфинктер (Flowsecure). Он обладает дополнительным преимуществом «условной окклюзии», позволяя реагировать на быстрые изменения внутрибрюшного давления.

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

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 [111]. Хотя хорошо известно о возможном развитии симптомов нарушенного мочеиспускания, 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 стан-

дартизированной терминологии, используемой для описания осложнений имплантации различных материалов в область тазового дна [16].

Искусственный мочевого сфинктер

Авторы ранее проведенного обзора механических устройств пришли к выводу о недостаточном количестве данных в поддержку использования искусственного сфинктера у женщин [338]. 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 [339–342]. 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 [342]. Факторы высокого риска удаления сфинктера также включали повреждение уретры, мочевого пузыря или прямой кишки [340]. 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 20%, но дизайн устройства постоянно изменяется и совершенствуется. В настоящее время ожидаются результаты нового исследования [343]. В ранних публикациях по лапароскопической имплантации искусственного сфинктера не было достаточного количества пациентов и/или длительности наблюдения, чтобы можно было сделать какие-либо выводы [344, 345].

Регулируемые компрессионные устройства

К настоящему времени опубликовано 4 серии ($n = 349$) с длительностью наблюдения от 5 до 84 месяцев [346–349]. Показатели объективного устранения недержания составляют 47%, субъективного – достигают 100%. В большинстве случаев для достижения удержания требуется неоднократная регулировка, а у 21% пациентов устройство удаляют.

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 позволяет уменьшить выраженность осложненного недержания мочи	3
При имплантации искусственного сфинктера и регулируемых компрессионных устройств 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	A*
Выбор хирургического лечения рецидивного стрессового недержания мочи зависит от результатов тщательного обследования конкретного пациента, включая многоканальное КУДИ и при необходимости методы визуализации	C
Предупреждайте женщин с рецидивным стрессовым недержанием мочи, что результаты повторного хирургического лечения обычно хуже, чем у первичного, с более низкой эффективностью и более высоким риском осложнений	C
Рекомендуйте установку синтетического или аутологичного слинга или кольпосуспензию в качестве первой линии лечения женщин с осложненным стрессовым недержанием мочи	C
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	C

* Рекомендации основаны на мнении экспертов.

** 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

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?

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?

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?

У женщин с пролапсом ОМТ и ГАМП позволяет ли хирургическое лечение пролапса улучшить симптомы ГАМП?

Какая 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 обзор базы данных Кокрана 2013 г. включено 16 исследований, в которых оценивали функцию мочевого пузыря после хирургического лечения пролапса ОМТ [350]. 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 симптомы нарушенного мочеиспускания.

1. 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?

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 [351], в другом – пластику влагалища с установкой слинга или без нее [352]. 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 [352]. Эти данные соответствуют результатам обзора базы Кокрана и мета-анализа.

В двух исследованиях оценивали изменение выраженности стрессового недержания мочи после пластики пролапса. Borstad и соавт. в многоцентровом исследовании, в котором 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 1 год после операции показатели удержания мочи были сопоставимы между группами, но 44% женщин не потребовалось установки слинга и у 29% не было недержания мочи [353].

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 эффективности лечения [354]. Кроме того, в группе, в которой проводилась кольпосуспензия по Берчу, чаще развивались накопительные симптомы.

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.

2. **Женщины с пролапсом ОМТ без недержания мочи**
В обзор базы данных Кокрана 2013 г. включено 6 исследований, в которых показано, что показатели недержания мочи через < 12 месяцев в группе комбинированного лечения составляют 19%, а в группе только пластики пролапса – 32%. В этом исследовании 438 женщинам одновременно с пластикой пролапса проводилась антистрессовая операция, которая в 62 случаях (14%) позволила профилактировать развитие недержания мочи в послеоперационном периоде. Отдаленные результаты ранее опубликованного рандомизированного исследования, в котором сравнивали коррекцию пролапса с кольпосуспензией по Берчу или без нее у женщин без недержания мочи, свидетельствуют о более высоких показателях недержания у пациенток, которым проводилась кольпосуспензия [352].
3. **Женщины с пролапсом ОМТ и скрытым стрессовым недержанием мочи**
В обзор базы данных Кокрана 2013 г. включено 5 исследований, в которых оценивали этот показатель. У пациентов, которым проводилось комбинированное лечение, стрессовое недержание мочи развивается реже (субъективно), чем после хирургической коррекции только пролапса.
4. **Женщины с пролапсом ОМТ и ГАМП**
В 3 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% [355]. По данным Kummelingi соавт., модифицированная лапароскопическая сакрокольпопексия положительно влияет на уродинамические параметры, хотя в литературе отсутствуют данные в поддержку одновременной профилактической кольпосуспензии [356]. Lee и соавт. определяли значение предоперационных показателей шкал UDS и индекса инфравезикальной обструкции в прогнозировании симптомов ГАМП после пластики переднего пролапса. Они обнаружили статистически значимую корреляцию между низким предоперационным показателем индекса инфравезикальной обструкции и улучшением симптомов ГАМП после операции [357].
5. **Стресс-тест (кашлевой тест) с редукцией пролапса**
В исследовании CARE получены данные по кашлевому 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 [358]. В исследовании, проведенном Duесу, при использовании pessария примерно у 1/3 женщин выявлено скрытое стрессовое недержание мочи, а в 2/3 случаев оно было диагностировано при редукции пролапса рукой [359]. В другом исследовании у 19% пациентов скрытое стрессовое недержание мочи удалось диагностировать только с помощью pessария, поскольку не было данных анамнеза, изменений при физикальном исследовании и на КУДИ [360].

Резюме по данным литературы	УД
<i>Женщины с пролапсом ОМТ и недержанием мочи</i>	
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	1b
Комбинированное хирургическое лечение пролапса ОМТ и стрессового недержания мочи связано с более высоким риском осложнений	1b

Резюме по данным литературы	УД
Женщины с пролапсом ОМТ без недержания мочи	
После операции может развиться недержание мочи	1a
Одновременное выполнение антистрессовой операции снижает риск послеоперационного недержания мочи	1b
Дополнительное проведение антистрессовой операции повышает риск осложнений	1b
Женщины с пролапсом ОМТ и ГАМП	
Получены неубедительные данные низкого уровня, свидетельствующие об эффективности хирургического лечения пролапса ОМТ в улучшении симптомов ГАМП	3
Женщины с пролапсом ОМТ и скрытым стрессовым недержанием мочи	
Комбинированное хирургическое лечение пролапса ОМТ и скрытого стрессового недержания мочи более эффективно в устранении недержания мочи по сравнению с коррекцией только пролапса при краткосрочном наблюдении	1a
Комбинированное хирургическое лечение пролапса ОМТ и скрытого стрессового недержания мочи связано с более высоким риском осложнений, чем коррекция только пролапса	1b

Рекомендации для женщин с симптоматическим пролапсом ОМТ и симптоматическим или скрытым стрессовым недержанием мочи	СР
Предлагайте одновременную коррекцию пролапса ОМТ и стрессового недержания мочи	A
Предупреждайте женщин о более высоком риске осложнений при комбинированном лечении по сравнению с коррекцией только пролапса	A
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	A
Информируйте женщин об отсутствии убедительных данных о преимуществе профилактической антистрессовой операции	C
Предупреждайте женщин о том, что более высокий риск осложнений комбинированного лечения по сравнению только с коррекцией пролапса может перевешивать возможные преимущества антистрессовой операции	A

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, urgency, учащенное мочеиспускание, рецидивные ИМП, выделения из влагалища, диспареунию, затрудненное мочеиспускание или недержание мочи.

1. Какой оптимальный метод подтверждения диагноза у женщин с клиническим подозрением на дивертикул уретры?

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 [361]. 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 [362]. Dwarkasing и соавт. также описали 100% чувствительность и специфичность МРТ в группе из 60 женщин [363]. При этом в исследовании, включавшем 41 пациентку, данные МРТ в 25% случаев отличались от результатов хирургической ревизии [364].

2. Какая относительная эффективность доступных методов хирургического лечения симптоматических дивертикулов уретры у женщин?

4.3.4.1 Хирургическое лечение

В литературе отсутствуют рандомизированные исследования. В современных сериях чаще всего описывают хирургическое удаление. В некоторых случаях развиваются рецидивы; по данным Nap и соавт., она составляет 33% при U-образных и 60% при дивертикулах, циркулярно охватывающих уретру, в течение 1 года после операции [365], 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 [366]. После дивертикулэктомии у 20% женщин появляется стрессовое недержание мочи, которое требует дополнительного лечения [367–370]. При этом оно чаще развивается при проксимальных и крупных дивертикулах (> 30 мм).

В дивертикулах могут развиваться опухолевые изменения (6%), включая инвазивную аденокарциному [371].

* Рекомендации основаны на мнении экспертов.

4.3.5 Стрессовое недержание мочи у мужчин

4.3.5.1 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 [372, 373].

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	A*

4.3.5.1.1 Вопросы

Позволяет ли введение объемообразующих препаратов устранить недержание мочи у мужчин (в том числе после радикальной простатэктомии), улучшить качество жизни или может ли оно вызвать нежелательные явления?

4.3.5.1.2 Данные литературы

Большинство исследований представляют собой серии случаев с небольшим числом пациентов. В небольших когортных исследованиях показано отсутствие эффективности различных веществ [374, 375]. Тем не менее гидрогель на основе полиакриламида позволяет незначительно улучшить качество жизни без устранения недержания мочи [374]. В обзоре базы данных Кокрана по хирургическому лечению недержания мочи после радикальной простатэктомии авторы смогли найти только одно исследование, которое бы соответствовало критериям включения [376]. В проспективном рандомизированном исследовании сравнивали имплантацию искусственного сфинктера с введением частиц силикона (Macroplastique™) 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 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 позадилоном или трансобтураторным доступом. Натяжение слинга устанавливается интраоперационно, и его нельзя в последующем корректировать.

Для восстановления удержания мочи с помощью мужских слингов в настоящее время предложено две концепции:

- восстановление удержания за счет компрессии уретры (InVance®, Istop TOMS, Argus®);
- восстановление удержания за счет изменения положения луковицы уретры (AdVance) [377].

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 прокладку 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 [378].

4.3.5.2.1 Вопросы

Позволяют ли фиксированные субуретральные слинги у мужчин устранить стрессовое недержание мочи после радикальной простатэктомии, улучшить качество жизни и могут ли они вызывать нежелательные явления?

4.3.5.2.2 Данные литературы

В литературе опубликовано три обзора хирургического лечения недержания мочи после радикальной простатэктомии [379–381] и, кроме того, доступно большое количество неконтролируемых серий, включающих пациентов, которым устанавливали слинги нескольких типов [382, 383]. В исследовании 136 пациентов показана эффективность «функционального» слинга (AdVance) при среднем периоде наблюдения 3 года [384]. В других, более ранних когортных исследованиях получены результаты лечения 614 пациентов со средним периодом наблюдения от 3 месяцев до 3 лет. Показатели субъективного устранения недержания варьируют от 8,6% до 73,7% и в среднем составляют 49,5%. Лучевая терапия считается отрицательным прогностическим фактором [382]. У 5,7–1,3% мужчин после операции отмечались симптомы нарушенного мочеиспускания, с низкой частотой эрозии и хронической боли (0–0,4%) [378, 384–386]. Установка слинга была неэффективной примерно в 20% случаев. В настоящее время в ряде стран больше не доступен ранее применяемый слинг InVance®.

Резюме по данным литературы	УД
Отсутствуют данные о том, что объемообразующие вещества позволяют устранить недержание мочи после радикальной простатэктомии	2а
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
Получены ограниченные данные о том, что мужские слинги позволяют устранить или уменьшить выраженность недержания мочи после радикальной простатэктомии легкой/средней степени	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

4.3.5.3 Регулируемые мужские слинги

Регулируемые мужские слинги позволяют изменять натяжение слинга после операции. Для мужчин доступно 3 системы: Remeex®, Argus® и ATOMS.

4.3.5.3.1 Вопросы

Позволяют ли регулируемые субуретральные слинги устранить стрессовое недержание мочи у мужчин после радикальной простатэктомии, улучшить качество жизни и могут ли они вызвать нежелательные явления?

4.3.5.3.2 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.

Система Remeex®

По системе Remeex® опубликовано только 2 тезиса с противоречивыми данными. В 1 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% [387].

Система Argus®

По системе Argus® доступны данные 404 мужчин, но только 4 исследования включали более 50 пациентов [388, 389], 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 [389]. Частота инфицирования слинга составила 5,4–8% [388], эрозии – 5–10% [390] и перфорации уретры – 2,7–16% [388]. Боль в зоне установки слинга обычно носит временный характер, но описана также хроническая боль [388, 390]. Эти осложнения требуют удаления устройства у 10–15% мужчин [389].

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 удержания недержания составила 60,5%, с уменьшением выраженности в 23,7% случаев, но при этом коррекция слинга проводилась до 9 раз [391, 392].

4.3.5.4 Компрессионные устройства для мужчин

Наружные компрессионные устройства можно разделить на 2 типа в зависимости от сжатия просвета уретры: циркулярные и нециркулярные [379]. Искусственный мочевого сфинктер 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 мочевым сфинктером.

4.3.5.4.1 Вопросы

Позволяют ли внешние компрессионные устройства устранить стрессовое недержание мочи у мужчин после радикальной простатэктомии, улучшить качество жизни и вызывают ли они нежелательные явления?

4.3.5.4.2 Данные литературы

Искусственный мочевого сфинктер

Хотя искусственный мочевого сфинктер считается стандартом лечения стрессового недержания мочи, в двух систематических обзорах [376, 381] представлены ограниченные данные низкого качества, за исключением одного рандомизированного исследования, в котором сравнивали искусственный сфинктер с объемообразующими веществами [372]. Показатели удержания мочи достигают 80%, с более низкой эффективностью у пациентов, которым проводилась лучевая терапия ОМТ [379].

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
Получены ограниченные данные о превосходстве регулируемых слингов над другими типами слингов	3

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 [393]. По данным другого ретроспективного исследования, уродинамические факторы не влияют на эффективность искусственного сфинктера [394].

При повторной установке сфинктера можно использовать транскорпоральную технику, но в литературе нет данных о ее эффективности [395]. 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 [396, 397]. У пациентов с полным удержанием мочи после имплантации искусственного сфинктера отмечается более высокий риск эрозии [398]. В небольшом исследовании показаны результаты имплантации искусственного сфинктера при неэффективности мужского слинга Advance, с сопоставимой эффективностью первичной и вторичной имплантации [399].

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 [400]. 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) [401]. В других проспективных исследованиях показана высокая частота осложнений, с необходимостью удаления устройства в 11–58% случаев [381, 402–405]. В противоречивом исследовании авторы отмечают, что 50% пациентов были в значительной степени обеспокоены сохраняющимся недержанием мочи [406]. В настоящее время изучаются другие виды искусственных сфинктеров, хотя они уже могли появиться на рынке.

Резюме по данным литературы	УД
Согласно опубликованным данным, первичная имплантация искусственного мочевого сфинктера эффективна в лечении стрессового недержания мочи у мужчин	2b
Остаются высокими отдаленные показатели неэффективности искусственного мочевого сфинктера, 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

Рекомендации	СР
Предлагайте объемобразующие вещества при недержании мочи легкой степени после радикальной простатэктомии только тем мужчинам, которые хотят временного устранения недержания	С
Не предлагайте объемобразующие вещества мужчинам с тяжелой степенью недержания мочи после радикальной простатэктомии	С
Предлагайте фиксированные слинги мужчинам с легкой/умеренной степенью недержания мочи после радикальной простатэктомии	В
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	С
Предлагайте искусственный сфинктер мужчинам с умеренной/тяжелой степенью недержания мочи после радикальной простатэктомии	В
Имплантацию искусственного мочевого сфинктера или искусственного компрессионного устройства необходимо проводить только в экспертных центрах	С
Предупреждайте мужчин, которым планируется установка искусственного мочевого сфинктера или искусственного компрессионного устройства, что даже в экспертных центрах сохраняется высокий риск осложнений, механической поломки с необходимостью удаления устройства	С
Не предлагайте нециркулярные компрессионные устройства (ProACT®) мужчинам, которым проводилась лучевая терапия ОМТ	С

* 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

Онаботулолотоксин типа А (БОТОХ[®]) в дозе 100 Ед, растворимый в 10 мл физиологического раствора и вводимый в 20 точек стенки мочевого пузыря выше треугольника Льево (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 [407, 408]. Хирурги должны понимать, что другие дозы онаботулолотоксина типа А и другие формы дозирования ботулинического токсина типа А, абоботулолотоксин типа А и инкоботулолотоксин типа А не одобрены к применению при ургентном недержании мочи. Дозы онаботулолотоксина типа А нельзя соотносить с другими торговыми марками ботулолотоксина 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 ботулолотоксина, описанные в регистрационных исследованиях, включают ИМП и увеличение объема остаточной мочи, при котором может потребоваться чистая периодическая катетеризация [409].

4.3.6.1.1 Вопросы

Превосходит ли введение в стенку мочевого пузыря онаботулолотоксина 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 2 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 онаботулолотоксина (100 Ед) или физиологического 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 ботулолотоксина количество эпизодов ургентного недержания мочи в день сократилось вдвое, а мочеиспусканий – более чем в 2 раза. Всего в группе ботулолотоксина 22,9% пациентов полностью удерживали мочу, по сравнению с 6,5% в группе физиологического раствора [410].

В группе ботулолотоксина 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 ботулолотоксина в стенку мочевого пузыря у пожилых и ослабленных пожилых пациентов [411], хотя она может быть ниже в этой группе, наряду с более высоким объемом остаточной мочи (> 150 мл).

В объединенном анализе 2 рандомизированных исследований медиана времени до необходимости повторного введения составила 24 недели [409, 410].

В недавно проведенном рандомизированном исследовании, в котором сравнивали введение 100 Ед онаботулолотоксина 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 [412]. При этом в группе ботулолотоксина 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 2 месяцев. В группе антимускариновых препаратов пациенты чаще отмечали сухость во рту.

Диагностика гиперактивности детрузора на КУДИ не влияет на эффективность введения онаботулолотоксина у пациентов с ургентным недержанием мочи [413].

Резюме по данным литературы	УД
Одно введение онаботулолотоксина 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 онаботулолотоксина типа А снижается при повторном введении	3
При введении онаботулолотоксина пожилым ослабленным пациентам отмечается высокий риск увеличения объема остаточной мочи	3
Введение онаботулолотоксина (100 Ед) сопровождается высоким риском бактериурии, но ее клиническое значение до конца не определено	1b
Онаботулолотоксин типа А (100 Ед) превосходит солифенацин в устранении ургентного недержания мочи, но показатели уменьшения выраженности выглядят сопоставимыми	1b

Рекомендации	СР
Предлагайте введение онаботулотоксина типа А (100 Ед) в стенку мочевого пузыря пациентам с ургентным недержанием мочи, у которых неэффективны антимускариновые препараты	А
Предупреждайте пациентов об ограниченной длительности эффекта, риске ИМП и возможной необходимости длительной самокатетеризации (убедитесь в том, что они хотят и могут ее проводить)	А

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 Вопросы

Какая 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 обзор базы данных Кокрана за период до марта 2008 г. [414] включено 3 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 [196]. В другом рандомизированном исследовании [415] получены аналогичные результаты, хотя эти пациенты уже были включены в первую публикацию [196]. По данным Weil и соавт. [431], влияние на общее качество жизни, оцениваемое по опроснику SF-36, было неопределенным, поскольку показатели между двумя группами отличались только в 1 из 8 доменов.

Опубликован анализ результатов 17 серий случаев, включавших пациентов с ургентным недержанием мочи, которым проводилось лечение в начале применения сакральной нейромодуляции [416]. При длительности наблюдения от 1 до 3 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 [417, 418], 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 [418].

Частота нежелательных явлений при имплантации составляет 50%, с необходимостью хирургической ревизии в 33–41% случаев [417, 418]. 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 [419].

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
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 антимидазолиновой терапии	А

4.3.6.2.3 Направление дальнейших исследований

В настоящее время проводится рандомизированное клиническое исследование, в котором сравнивают введение ботулотоксина с возможностью повторного применения и стратегию тестовой и постоянной сакральной нейромодуляции, с дополнительным экономическим анализом.

4.3.6.3 Цистопластика/деривация мочи

4.3.6.3.1 Аугментационная цистопластика

Аугментационная цистопластика (также носит название кламовой цистопластики) представляет собой подшивание детубуляризованного 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 сагитальной или фронтальной плоскости [420, 421].

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 хронической инфекцией.

В самую крупную серию по аугментации мочевого пузыря включена 51 женщина с идиопатическим и нейрогенным ургентным недержанием мочи [422]. 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 и 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 [423]. Кроме того, многие пациенты для адекватного опорожнения мочевого пузыря проводили чистую периодическую катетеризацию (табл. 4).

Таблица 4. 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 [424]. В двух сериях [425, 426], 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, которые отказываются от повторного хирургического лечения недержания мочи, но при этом отсутствуют исследования, в которых отдельно изучали роль метода в лечении ненейрогенного недержания мочи [420].

Данные 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 только пациентам с недержанием мочи на фоне гиперактивности детрузора, у которых неэффективна консервативная терапия, с которыми обсуждались введение ботулинического токсина и стимуляция крестцового нерва	С
Предупреждайте пациентов, которым планируется аугментационная цистопластика, о высоком риске необходимости проведения чистой периодической самокатетеризации; убедитесь, что они хотят и могут ее проводить	С
Не предлагайте миэктомию детрузора в качестве лечения недержания мочи	С
Предлагайте деривацию мочи только пациентам, у которых неэффективны менее инвазивные методы лечения недержания мочи и которые согласны жить со стомой	С
Предупреждайте пациентов, которым планируется аугментационная цистопластика или деривация мочи, о высоком риске краткосрочных и отдаленных осложнений и возможном небольшом риске развития злокачественных опухолей	С
После аугментационной цистопластики или деривации мочи рекомендуется проводить пожизненное наблюдение	С

4.3.7 Хирургическое лечение пациентов со смешанным недержанием мочи

4.3.7.1 Вопросы

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.

Трансвагинальный obturatorный слинг

В рандомизированном исследовании, включавшем 96 женщин со смешанным недержанием мочи, частота объективного улучшения была выше у пациентов, которым проводилась установка трансвагинального obturatorного слинга и операция Ингельмана – Сундберга, по сравнению с только установкой слинга [427].

Дополнительный анализ исследования SISTER показал, что наличие ургентности до операции отрицательно влияло на эффективность аутологичного фасциального слинга или кольпоспензии по Берчу [310]. В аналогичном анализе другого рандомизированного исследования, в котором сравнивали трансobturatorные и позадилонные слинги, обнаружено, что эффективность лечения была обратно пропорциональна степени ургентности до операции [74]. 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 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) [428]. 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 [429].

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 [430]. 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 [431].

В целом, результаты лечения женщин с имеющимся ургентным недержанием мочи до конца не определены.

Данные литературы	УД
Эффективность хирургического лечения смешанного недержания мочи у женщин ниже, чем стрессового типа в чистом виде	1c
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	C
Предупредите пациентов со смешанным недержанием мочи, что хирургическое лечение менее эффективно, чем у пациентов со стрессовым недержанием в чистом виде	A
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	A*

* Степень повышена на основании консенсуса рабочей группы.

4.3.7.3 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 в котором 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 позадилоновые и трансобтураторные слинги, показано, что после 50 лет эффективность снижается с каждым десятилетием возраста [432]. В рандомизированном исследовании, в котором оценивали факторы риска неэффективности свободной синтетической петли (TVT) и трансобтураторной петли (TVT-O) у 162 женщин, возраст был специфическим фактором риска рецидива в течение 1 года (скорректированное ОР 1,7 на каждые 10 лет) [309]. В анализе подгрупп исследования SISTER, включавшего 655 женщин, с длительностью наблюдения 2 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 [310].

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%) [311].

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 [312].

В когортных исследованиях показана эффективность введения ботулотоксина у пожилых и ослабленных пожилых пациентов [411], хотя она может быть ниже у ослабленных больных, наряду с более высоким объемом остаточной мочи (> 150 мл).

Данные 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	В

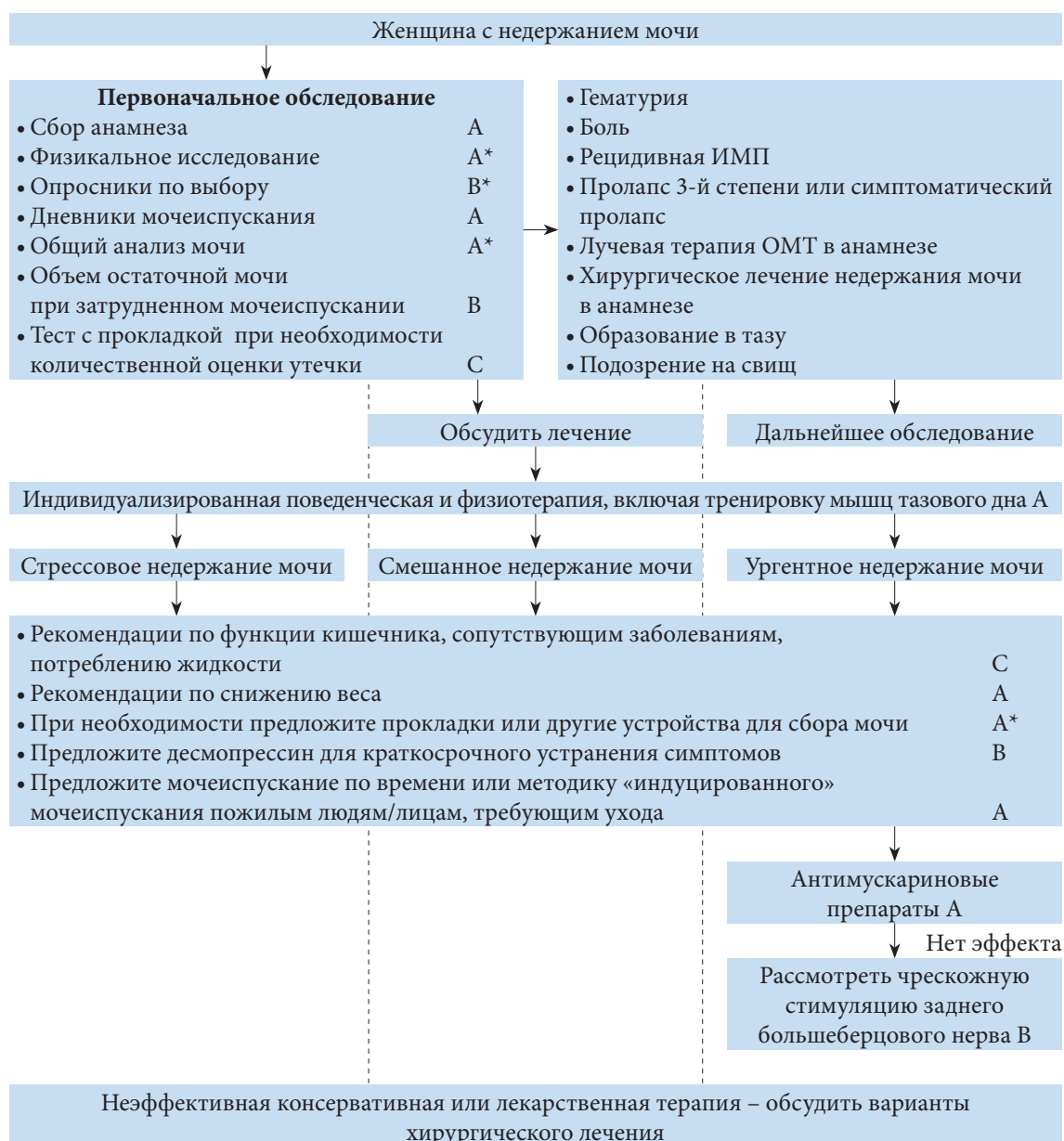
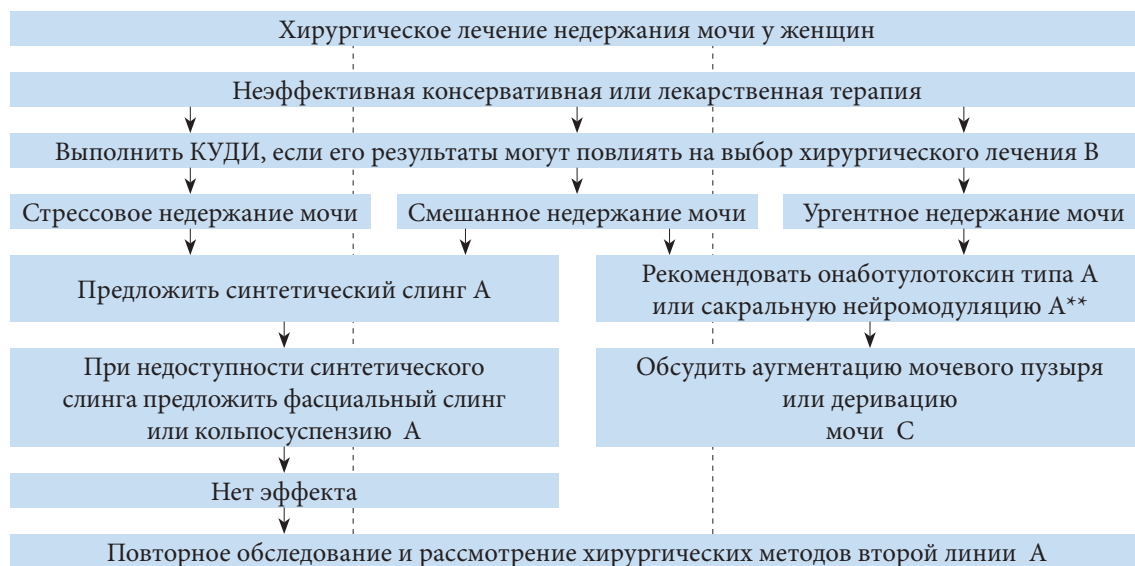


Рис. 1. Диагностика и лечение недержания мочи у женщин (начало)



*На основании мнения экспертов.

Рис. 1. Диагностика и лечение недержания мочи у женщин (окончание)

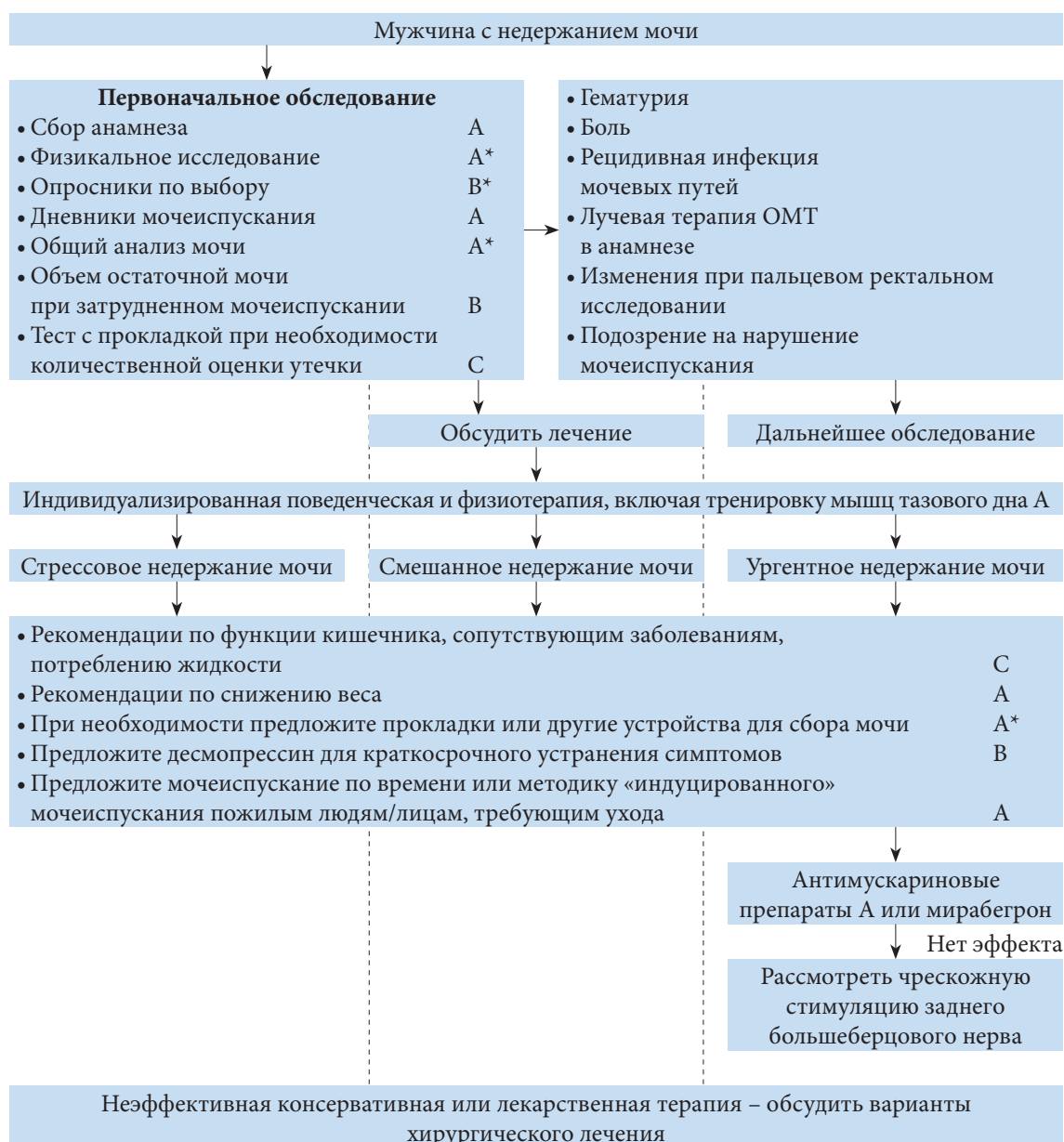
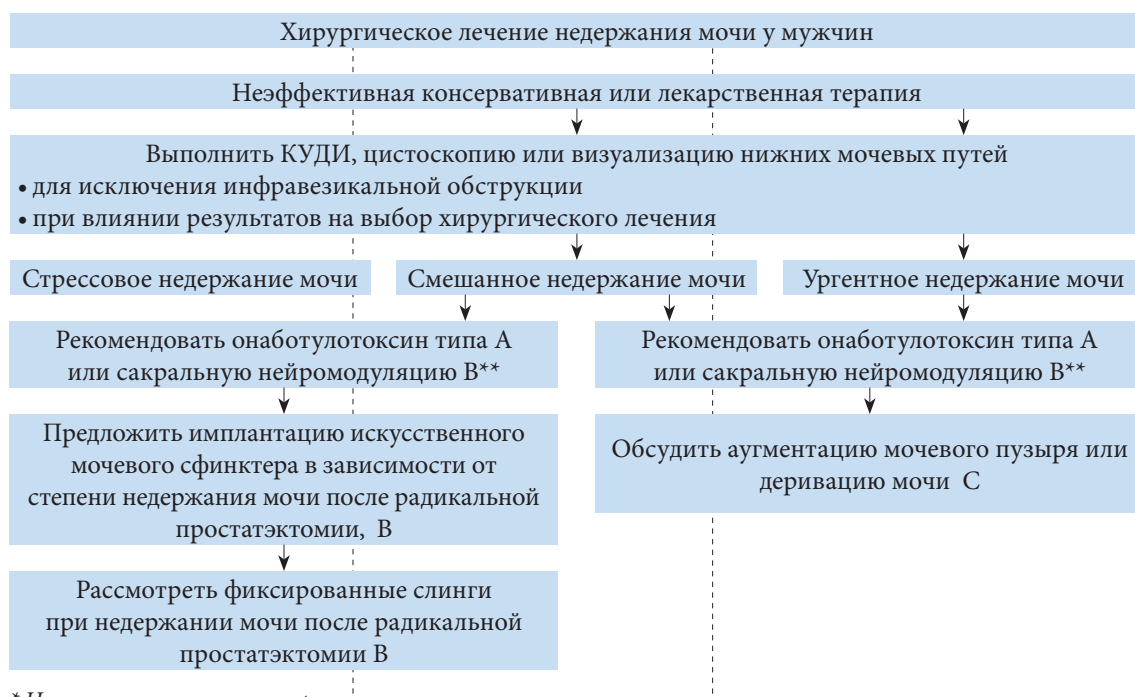


Рис. 2. Диагностика и лечение недержания мочи у мужчин (начало)



* На основании мнения экспертов.

** Доступные данные по онаботулоксину типа А и сакральной нейромодуляции относятся преимущественно к женщинам.

Рис. 2. Диагностика и лечение недержания мочи у мужчин (окончание)

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 [434, 435]. 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 [436].

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 [437]. Анализ уровня креатинина в выделяемой жидкости или скопления 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 о свище, и этот метод считается предпочтительным при уретро-кишечных свищах [438].

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 $13 \pm 23\%$ [2], хотя это относится преимущественно к небольшим свищам [435]. 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 кольпоклеиз [439] и более часто проводимая диссекция тканей с послойной пластикой, или техника «разделения лоскутов» [440]. 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 чредробрюшинную пластику используют реже, хотя ряд авторов рекомендуют ее выполнять лапароскопически. Многие урологи описывают преимущество комбинированной чредробрюшной 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 [441].

В рандомизированном исследовании сравнивали освежение краев свища с контрольной группой [442]. 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 3 недель).

А.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 [443]. Учитывая обширные изменения вокруг постлучевых свищей, лечение, с одной стороны, включает длительное отведение мочи и/или кала [444, 445] 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.

А.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 ненапряжного анастомоза с внутренним дренированием с помощью мочеточниковых стентов [446]. Отсроченная диагностика повреждений верхних мочевых 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 [447]. 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 мочевых 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%) [448].

В некоторых случаях удается провести эндоскопическое лечение [449] с ретроградным стентированием или чрескожной нефростомией и антеградным стентированием при наличии расширения чашечно-лоханочной системы или сопоставлением краев мочеточника во время уретероскопии [450].

При неэффективности внутрипросветных техник или развитии вторичных стриктур стандартом лечения считается абдоминальный доступ, при котором возможно создание концевой анастомоза, реимплантация мочеточников в мочевого пузыря с подшиванием к поясничной мышце или лоскутом Боари или использование сегмента кишечника с или без реконфигурации.

А.6 Лечение уретро-влагалищных свищей

Этиология

Хотя уретро-влагалищные 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 уретро-влагалищного 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 [451, 452].

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 влагалищный доступ имеет 70% эффективность при первой операции и 92% – при повторной операции, а через абдоминальный доступ удавалось 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 уретро-влагалищных 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 [453].

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 тубуляризованную неоуретру [454, 455]. Формирование неоуретры описано преимущественно при травматической этиологии свища. В некоторых случаях операцию проводят чрезлобковым доступом [456]. 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 [457, 458].

Лоскут Мартиуса

Хотя в крупном ретроспективном исследовании не выявлено преимуществ пластики акушерских свищей с использованием бульбокавернозной мышцы больших половых губ/жирового лоскута Мартиуса, ряд авторов по-прежнему считают его важным дополнением к лечению мочеполювых свищей в случае необходимости дополнительного слоя хорошо кровоснабжаемой ткани [459]. Серии по свищам неакушерской этиологии включали небольшое количество пациентов и имели ретроспективный характер. К настоящему времени не опубликовано проспективных данных или результатов рандомизированных исследований [460]. 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 [461, 462].

А.6.2.2 Абдоминальный доступ

Koziatim описал позадилобную ретроуретральную технику [463]. Этот доступ позволяет создать тубуляризованный пузырно-уретральный лоскут с формированием неоуретры и механизма удержания мочи.

Данные 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, чрезпузырным 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 необходимы 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 внутрисветная дистальная окклюзия мочеточника в сочетании с установкой нефростомы позволяет уменьшить подтекание мочи при злокачественных свищах в терминальной стадии	4
Уретро-вагинальный свищ	
Пластика уретро-вагинального свища может осложняться развитием стрессового недержания мочи, стриктуры уретры и укорочения уретры, вследствие чего необходимо проводить длительное наблюдение	3

Рекомендации	
Общие	
Хирурги, выполняющие сложные операции на ОМТ, должны иметь опыт определения локализации, сохранения и восстановления мочеточника	
Не устанавливайте мочеточниковые стенты на рутинной основе для профилактики повреждения мочеточников во время гинекологических операций	B
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	
Необходимо исключать мочеточниково-артериальный свищ у пациентов с гематурией и специфическими операциями в анамнезе	C
Для диагностики и определения локализации свищей используйте трехмерные методы визуализации	C
При наличии опыта и возможностей проводите лечение свищей верхних мочевых путей консервативными методами или внутрисветной техникой	
Принципы хирургического лечения	
Хирурги, участвующие в пластике свищей, должны иметь соответствующую подготовку, навыки и опыт для выбора подходящей операции каждому пациенту	
Необходимо уделять внимание правильному уходу за кожей, питанию, реабилитации, консультированию и поддержке пациентов до и после пластики свищей	
При выявлении пузырно-вагинального свища в течение 6 недель после операции рекомендуем длительное установление уретрального катетера на период до 12 недель после повреждения	
Проводите пластику свища в соответствии с потребностями пациента и хирурга, как только разрешится отек, воспаление, некроз тканей или инфекция	
При необходимости одновременного выполнения реимплантации мочеточника или аугментационной цистопластики следует использовать абдоминальный доступ	
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)	
При необходимости деривации мочи и/или кала избегайте использования для пластики тканей, подвергшихся облучению	C
При пластике постлучевых свищей используйте интерпозицию лоскута	
Предлагайте выполнить окклюзию мочеточников пациентам с нестерпимым недержанием мочи вследствие постлучевых свищей при низкой ожидаемой продолжительности жизни	
Проводите абдоминальную пластику персистирующих мочеточниково-вагинальных свищей, используя открытый, лапароскопический и робот-ассистированный доступ в зависимости от возможностей и опыта	
Предлагайте паллиативную установку нефростомы и внутрисветную окклюзию дистального отдела мочеточника пациентам с мочеточниковыми свищами, связанными со злокачественными опухолями ОМТ или при плохом общем состоянии	
Для пластики уретро-вагинальных свищей необходимо использовать вагинальный доступ	C

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.

Рекомендации по нейроурологии

B. Blok (вице-председатель), J. Pannek (вице-председатель),
D. Castro-Diaz, G. del Popolo, J. Groen, R. Hamid, G. Karsenty, T.M. Kessler

Помощники в написании рекомендаций: H. Ecclestone,
B. Padilla-Fernández, L't Hoen, S. Musco, V. Phé, S. Reuvers, M.P. Schneider

Перевод: К.А. Ширанов

Научное редактирование: Г.Г. Кривобородов, В.В. Ромих,
И.В. Кузьмин, З.К. Гаджиева, Г.Р. Касян

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
2.2.	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.	Введение	7
3.2.2.	Определения терминов	8
3.3.	Диагностика	13
3.3.1.	Введение	13
3.3.2.	Система классификации	13
3.3.3.	Сроки постановки диагноза и начала лечения	14
3.3.4.	Анамнез	14
3.3.4.1.	Дневники мочеиспусканий	16
3.3.5.	Опросники качества жизни	16
3.3.5.1.	Вопросы	16
3.3.5.2.	Данные литературы	16
3.3.6.	Физикальное обследование	17
3.3.6.1.	Автономная дизрефлексия	17
3.3.6.2.	Рекомендации по сбору анамнеза и физикальному исследованию	19
3.3.7.	Уродинамическое исследование	19
3.3.7.1.	Введение	19
3.3.7.2.	Уродинамические исследования	19
3.3.7.3.	Специфические уродинамические исследования	21
3.3.7.4.	Рекомендации по исследованию уродинамики и уродинамической физиологии	21
3.3.8.	Функция почек	21
3.4.	Лечение	21
3.4.1.	Введение	21
3.4.2.	Неинвазивное консервативное лечение	22
3.4.2.1.	Ассистируемое опорожнение мочевого пузыря – прием Креде, Вальсальвы, мочеиспускание за счет триггерного рефлекса	22
3.4.2.2.	Реабилитация пациентов с нарушением функции нижних мочевыводящих путей	22
3.4.2.2.1.	Реабилитация мочевого пузыря при помощи электрической стимуляции	22
3.4.2.3.	Лекарственная терапия	23
3.4.2.3.1.	Препараты для лечения симптомов накопления	23
3.4.2.3.2.	Препараты для лечения нарушений мочеиспускания	24
3.4.2.4.	Рекомендации по лекарственной терапии	24
3.4.2.5.	Минимально инвазивная терапия	25
3.4.2.5.1.	Катетеризация	25
3.4.2.5.2.	Рекомендации по катетеризации	25
3.4.2.5.3.	Внутрипузырная лекарственная терапия	25

3.4.2.5.4. Введение ботулинического токсина в стенку мочевого пузыря	26
3.4.2.5.5. Операции на шейке мочевого пузыря и уретре	26
3.4.2.5.6. Рекомендации по минимально инвазивному лечению	26
3.4.3. Оперативное лечение	27
3.4.3.1. Вмешательства на шейке мочевого пузыря и уретре	27
3.4.3.2. Денервация, деафферентация, сакральная нейромодуляция	27
3.4.3.3. Укрепление мочевого пузыря поперечнополосатыми мышцами	27
3.4.3.4. Аугментация мочевого пузыря	28
3.4.3.5. Деривация мочи	28
3.4.3.6. Рекомендации по хирургическому лечению	28
3.5. Инфекция мочевыводящих путей при нейрогенной дисфункции нижних мочевыводящих путей	29
3.5.1. Эпидемиология, этиология и патогенез	29
3.5.2. Диагностика	29
3.5.3. Лечение	29
3.5.3.1. Рецидивные инфекции мочевыводящих путей	29
3.5.3.2. Профилактика	29
3.5.4. Рекомендации по лечению ИМП	30
3.6. Сексуальная (дис)функция и фертильность	30
3.6.1. Эректильная дисфункция	30
3.6.1.1. Ингибиторы 5-фосфодиэстеразы	30
3.6.1.2. Другая лекарственная терапия, кроме ингибиторов 5-фосфодиэстеразы	31
3.6.1.3. Механические устройства	31
3.6.1.4. Интракавернозные инъекции и интрауретральное введение препаратов	31
3.6.1.5. Сакральная нейромодуляция	31
3.6.1.6. Пенильные протезы	31
3.6.1.7. Рекомендации по лечению эректильной дисфункции	32
3.6.2. Мужская фертильность	32
3.6.2.1. Качество эякулята и подвижность сперматозоидов	32
3.6.3. Женская сексуальность	33
3.6.3.1. Рекомендации по женской сексуальности	33
3.6.3.2. Рекомендации по мужской фертильности	33
3.6.4. Женская фертильность	34
3.6.4.1. Рекомендации по женской фертильности	34
3.7. Наблюдение	34
3.7.1. Введение	34
3.7.2. Рекомендации по наблюдению	34
3.8. Заключение	35
4. ЛИТЕРАТУРА	35
5. КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ	35

1. ВВЕДЕНИЕ

1.1. Цели и задачи

Целью клинических рекомендаций Европейской ассоциации урологов 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, 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 2016 гг. Настоящие рекомендации представляют собой ограниченное обновление публикации 2016 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, контролирующей 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 (высокая/низкая) появления осложнений. Риск повреждения верхних мочевых 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

В клинических рекомендациях 2017 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 Кокрана с 1 января 2013 г. по 30 июня 2016 г. Всего найдена и проанализирована 2221 статья. Поисковая стратегия опубликована по адресу: <http://uroweb.org/guideline/neuro-urology/?type=appendices-publications>.

Ряд разделов обновлен по результатам двух систематических обзоров, основанных на теме или вопросах, которые считались приоритетными для рабочей группы. Они проводились по стандартной методологии Кокрана; <http://www.cochranelibrary.com/about/about-cochrane-systematic-reviews.html>.

- В клинические рекомендации 2017 г. включены результаты следующих систематических обзоров:
- катетерируемая стома/трубка в лечении неврологических пациентов: систематический обзор [7];
- каковы отдаленная эффективность и частота осложнений аугментации мочевого пузыря у пациентов с нейрогенной дисфункцией [8]?

Использованная в тексте литература оценивалась по уровню доказательности, а рекомендации градируются по степени согласно системе, модифицированной из классификации Оксфордского центра медицинских исследований, основанной на доказательствах [9]. Дополнительную информацию по методологии можно найти в общем разделе «Методологии» настоящего печатного издания или в онлайн-версии на сайте EAU: <http://www.uroweb.org/guideline/>. По указанному адресу также можно просмотреть список ассоциаций, которые оказали поддержку в составлении рекомендаций EAU.

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 мочевых 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. 15.1).

Таблица 15.1. Эпидемиология нейрогенной дисфункции мочеиспускания (начало)

Надмостовые и мостовые поражения и заболевания		
Заболевание	Частота в общей популяции	Тип и частота нейрогенной дисфункции мочеиспускания
Цереброваскулярные заболевания (инсульт)	450/100000 в год (Европа) [11] (10% случаев сердечно-сосудистой смертности)	Ноктурия – гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП) – urgentное недержание мочи (УНМ) – гиперактивность детрузора (другие виды нарушений встречаются реже) [11]. У 57–83% пациентов симптомы появляются в течение месяца после инсульта, у 71–80% наблюдается спонтанное восстановление через шесть месяцев [12]. Сохранение недержания мочи (НМ) коррелирует с неблагоприятным прогнозом [13]

Таблица 15.1. Эпидемиология нейрогенной дисфункции мочеиспускания (продолжение)

Надмостовые и мостовые поражения и заболевания		
Заболевание	Частота в общей популяции	Тип и частота нейрогенной дисфункции мочеиспускания
Деменция: болезнь Альцгеймера (80%), сосудистая (10%), другой этиологии (10%)	6,4% взрослых старше 65 лет [15]	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 [15]. У пожилых пациентов с деменцией НМ встречается в три раза чаще, чем у больных без нее [16]
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 [17]. Множественная системная атрофия является самой частой причиной синдрома Паркинсона	Частота симптомов нарушенного мочеиспускания при дебюте заболевания составляет 30%, через пять лет – 70%. Симптомы фазы накопления: ноктурия (78%). ГАМП – УНМ – гиперактивность детрузора [18]. ГАМП и гиперактивность детрузора развиваются в начальной фазе, а по мере прогрессирования заболевания появляются недостаточность внутреннего сфинктера и нарушение сократимости. Осложнения нейрогенной дисфункции мочеиспускания (инфекция) являются одной из основных причин смертности при множественной системной атрофии [19]. Нарушение сократимости детрузора является уродинамическим показателем, который, возможно, позволяет дифференцировать множественную системную атрофию от идиопатической болезни Паркинсона [20, 21]
Опухоли головного мозга	26,8/100000 в год у взрослых (> 19 лет) (17,9 – доброкачественные, 8,9 – злокачественные) [22]	Недержание мочи развивается преимущественно при локализации в лобной доле (часть синдрома лобной доли или изолированного поражения лобной доли) [23]
Церебральный паралич	Церебральный паралич: 3,1–3,6/1000 у детей в возрасте восьми лет [24]	62% женщин и 58% мужчин с церебральным параличом страдают от НМ [26]. У 70% – гиперактивность детрузора. Рецидивные инфекции мочевыводящих путей (ИМП) и рентгенологические изменения встречаются в > 10% случаев [24, 25]
Травма головного мозга	235/100000 в год [26]	Симптомы накопления – 44%. Симптомы опорожнения – 38%. Уродинамические нарушения – 60% [27]
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 [28]	Нейрогенная гиперактивность детрузора и детрузор-сфинктерная диссинергия (ДСД) (до 95%) и гипоактивность детрузора (до 83%) в зависимости от уровня поражения [29]
Spina bifida	Spina bifida – 3–4/10000 Чаще всего встречаются поясничная и пояснично-крестцовая формы (60%) [30]	Функция мочевого пузыря нарушена у 96% пациентов со spina bifida [31]

Таблица 15.1. Эпидемиология нейрогенной дисфункции мочеиспускания (окончание)

Патология и заболевания периферической нервной системы		
Заболевание	Частота в общей популяции	Тип и частота нейрогенной дисфункции мочеиспускания
Дегенеративные заболевания поясничного отдела позвоночника Патология межпозвоночных дисков Дегенеративные заболевания Пролапс дисков Стеноз позвоночного канала в поясничном отделе	У мужчин (5%) и женщин (3%) > 35 лет с болевым синдромом, связанным с пролапсом межпозвоночного диска. Встречаемость: около 5/100000 в год Чаще у женщин в возрасте > 45 лет	У 26% – затрудненное мочеиспускание и аконтрактильный детрузор [32]. Гипоактивность детрузора – до 83% [29]
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 [33]
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% [34]	Ургентность/учащенное мочеиспускание ± недержание мочи [34]. На поздней стадии гипочувствительный и гипоактивный детрузор [35]
Диссеминированные заболевания центральной нервной системы		
Рассеянный склероз (РС)	Распространенность: 83/100000 в Европе [36]	При дебюте РС у 10% пациентов отмечаются нарушения мочеиспускания, а у 75% больных они развиваются после 10 лет РС [37]. Гиперактивность детрузора – 86% [37]. ДСД – 35% [37]. Гипоактивность детрузора – 25% [37]

3.2. Системы классификации

3.2.1. Введение

В стандартизованном отчете ICS приведена терминология, используемая у пациентов с НДНМП [1, 2]. В разделе 3.2.2 представлены термины из источников литературы (частично измененные), а также другие термины, полезные в клинической практике (табл. 15.2, 15.3).

3.2.2. Определения терминов

Таблица 15.2. Термины, часто используемые в клинической практике (начало)

Автономная дизрефлексия	Автономная дизрефлексия представляет собой внезапную и усиленную реакцию вегетативной нервной системы на различные стимулы у пациентов с травмой или нарушением функции спинного мозга на уровне T6 сегмента или выше него. Она определяется как повышение систолического артериального давления > 20 мм рт. ст. от исходного уровня [38]. Автономная дизрефлексия может сопровождаться симптомами (головная боль, нечеткое зрение, заложенность носа, пилоэрекция, гиперемия лица, повышенное потоотделение выше уровня поражения (вазодилатация), бледность и холодная кожа (вазоконстрикция) ниже уровня поражения или бессимптомно)
Надавливание на надлонную область	Различные маневры, которые используются для повышения внутрипузырного давления с целью облегчения мочеиспускания (напряжение мышц брюшной стенки, маневр Вальсальвы и маневр Креде) [3]
Мочеиспускание, триггерный тип	Пациент или врач осуществляет различные маневры, способствующие воздействию экстероцептивных стимулов, вызывающих сокращение детрузора (постукивание по надлонной области, царапание бедра и/или пальцевая стимуляция ануса/прямой кишки) [3]
Отсутствие чувствительности мочевого пузыря	При сборе анамнеза: отсутствие ощущения наполнения мочевого пузыря или позыва к акту мочеиспускания [3]. Во время цистометрии: отсутствие чувствительности [3]
Нормальная чувствительность мочевого пузыря	При сборе анамнеза: ощущение наполнения мочевого пузыря с последующим формированием устойчивого и сильного позыва к акту мочеиспускания [3]
Первое ощущение наполнения мочевого пузыря	Ощущение во время цистометрии, когда пациент впервые отмечает наполнение мочевого пузыря [3]. Во время цистометрии его можно разделить на три определенных этапа и оценивать в зависимости от объема мочевого пузыря и субъективных ощущений пациента [3]
Первое желание осуществить мочеиспускание	Ощущение во время цистометрии, при котором пациент может осуществить мочеиспускание в любой удобный момент, но может его сдержать при необходимости [3]
Сильный позыв к мочеиспусканию	Сильное желание осуществить мочеиспускание во время цистометрии без опасений об утечке [3]
Повышенная чувствительность мочевого пузыря	При сборе анамнеза: рано появляющееся и устойчивое желание осуществить мочеиспускание [3]. Во время цистометрии: раннее первое ощущение наполнения мочевого пузыря (или раннее желание осуществить мочеиспускание) и/или ранний сильный позыв к мочеиспусканию, который появляется при небольшом объеме мочевого пузыря и сохраняется. Это субъективная оценка, ее нельзя определить количественно [3]
Неспецифическая чувствительность мочевого пузыря	При сборе анамнеза: пациент не отмечает ощущения наполнения мочевого пузыря, но могут появляться ощущение наполнения в брюшной полости, вегетативные симптомы или спазмы [3]. Во время цистометрии: при заполнении мочевого пузыря появление ощущения наполнения в брюшной полости или вегетативных симптомов [3]
Пониженная чувствительность мочевого пузыря	При сборе анамнеза: ощущение наполнения мочевого пузыря с отсутствием четкого позыва к акту мочеиспускания [3]. Во время цистометрии: пониженная чувствительность вне зависимости от объема наполнения мочевого пузыря [3]
Катетеризация	Техника опорожнения мочевого пузыря или резервуара, предполагающая использование катетера [3]

Таблица 15.2. Термины, часто используемые в клинической практике (продолжение)

Катетеризация длительная	Постоянный катетер остается в мочевом пузыре, резервуаре или кондуите на период времени больше чем одно опорожнение [3]
Периодическая катетеризация	Опорожнение или аспирация мочи из мочевого пузыря или резервуара с последующим удалением катетера [3]. Если не указано «само-», выполняется другим лицом (врачом, медсестрой или родственником)
Асептическая периодическая катетеризация	Соблюдение стерильных условий. Предполагает дезинфекцию гениталий, применение стерильных катетеров и инструментов/перчаток [3]
Чистая периодическая катетеризация	Соблюдение «чистых» условий. Предполагает простую технику промывания и использование одноразовых или вымытых многоразовых катетеров [3]
Периодическая самостоятельная катетеризация	Выполняется самим пациентом [3]
Учащенное мочеиспускание в дневное время	Жалобы пациента на слишком частое мочеиспускание в дневное время. Эквивалентно термину «поллакиурия», используемому во многих странах [3]. Во многих исследованиях по ГАМП учащенное мочеиспускание определялось как восемь и более в дневное время или восемь и более за 24 часа [38]
Дневник мочеиспусканий	Регистрация времени и объемов мочеиспускания, эпизодов НМ, использования прокладок, а также прочей информации, включая потребление жидкости, степень ургентности и НМ [3]
Учет частоты и объема мочеиспусканий	Регистрация объема мочеиспусканий, а также времени каждого мочеиспускания в дневное и ночное время в течение не менее 24 часов [3]
Учет времени мочеиспусканий	Регистрация только времени мочеиспусканий в дневное и ночное время в течение не менее 24 часов [3]
Энурез	Любая непровольная потеря мочи. Если термин используется для описания недержания во время сна, всегда необходимо добавлять «ночной» [3]
Ожидание начала акта мочеиспускания	Сложности в начале акта мочеиспускания, приводящие к задержке при наличии позыва [3]
Прерывистая струя мочи	Прерывание и возобновление мочеиспускания один или более раз в течение акта мочеиспускания [3]
Повреждение нижнего моторного нейрона	Повреждение в результате травмы двигательных нейронов вентральных рогов или ядер черепно-мозговых нервов или развивающееся при прерывании нервов на пути от аксона нейрона до мышечного волокна, которое он иннервирует (двигательная единица) [3]
Повреждение верхнего моторного нейрона	Повреждение в результате травмы нейронов коры головного мозга, от которых отходят корково-спинальные и корково-бульбарные нервные пути. Оно может развиваться на любом уровне нервной системы от коры головного мозга до спинного мозга. При локализации поражения каудальных ядер на уровне от рострального отдела до пирамидного тракта наблюдается дефицит на уровне ниже повреждения, на контралатеральной стороне. При локализации поражения каудальнее пирамидного перекреста наблюдается дефицит на уровне ниже повреждения, на ипсилатеральной стороне [39]
Нейрогенный шок	Отсутствие сосудистого тонуса в части тела, лишенной супраспинального контроля. Часто развивается в остром периоде после травмы спинного мозга и связан с отсутствием активности симпатической нервной системы. При нейрогенном шоке систолическое артериальное давление составляет < 90 мм рт. ст. в положении стоя, что не связано со снижением внутрисосудистого объема (кровопотерей, дегидратацией, сепсисом и сердечной патологией) [37]

Таблица 15.2. Термины, часто используемые в клинической практике (продолжение)

Спинальный шок	Характеризуется выраженным снижением активности спинальных рефлексов ниже уровня повреждения [37]
Ноктурия	Пробуждения в ночное время суток с целью мочеиспускания (один и более раз) [3]. До и после каждого мочеиспускания следует сон
Ночная полиурия	Определяется как повышение пропорции ночного диуреза (обычно в течение восьми часов, которые пациент проводит в постели). Ночной диурез не включает последнее мочеиспускание перед сном, но включает первое мочеиспускание утром [3]
НДНМП	Нарушение функции нижних мочевых путей, развивающееся вторично к подтвержденному нарушению иннервации
Ортостатическая гипотензия	Симптоматическое (головокружение, головная боль или боль в шее, слабость) или бессимптомное снижение артериального давления, определяемое как падение систолического давления на 20 мм рт. ст. или 10 мм рт. ст. в течение трех минут при переходе из положения лежа в положение стоя [3, 38]
Синдром гиперактивного мочевого пузыря (также ургентный синдром или синдром ургентности – учащенного мочеиспускания)	Ургентность, иногда сопровождаемая недержанием мочи, обычно с учащенным мочеиспусканием и ноктурией [3]
Боль, половая система и нижние мочевые пути	Патологическое ощущение, воспринимаемое пациентом как боль, дискомфорт и давление. Необходимо характеризовать по типу, частоте, длительности, провоцирующим и ослабляющим факторам и локализации
Мочепузырная боль	При сборе анамнеза: пациент отмечает боль в надлонной или позадилоной области, которая обычно усиливается при наполнении мочевого пузыря, она может сохраняться после мочеиспускания [3]. При цистометрии: отклонение от нормы [3]
Тазовая боль	Хуже локализована по сравнению, например, с мочепузырной, уретральной болью или болью в промежности и меньше связана с циклом мочеиспускания или функцией кишечника и не локализована в одном органе малого таза [3]
Боль в промежности	У женщин ощущается между задней спайкой половых губ (задняя губа входа во влагалище) и анусом. У мужчин – между мошонкой и анусом [3]
Мошоночная боль	Может быть локализована или не локализована в яичке, придатке, структурах семенного канатика или коже мошонки [3]
Уретральная боль	Боль ощущается в уретре, и пациент отмечает уретру в качестве локализации [3]
Вагинальная боль	Ощущается внутри, выше входа во влагалище [3]
Вульварная боль	Ощущается в области наружных половых органов и вокруг них [3]
Пролапс органов малого таза	Опущение одного и более из следующих отделов: передняя стенка влагалища, задняя стенка влагалища, верхушка влагалища (шейка/матка) или свод (культя) после гистерэктомии. Отсутствие пролапса определяется как 0 стадия; степень пролапса может быть от I до IV [3]
Слабая струя мочи	Ощущение уменьшения скорости мочеиспускания, обычно по сравнению с предыдущим опытом и с другими [3]
Повреждение спинного мозга	Неполное: частичное сохранение сенсорной и/или двигательной иннервации ниже уровня повреждения, включая самый нижний крестцовый сегмент. Полное: при отсутствии сенсорной и/или двигательной иннервации в самом нижнем крестцовом сегменте [40]

Таблица 15.2. Термины, часто используемые в клинической практике (окончание)

Синдром конского хвоста	Повреждения конского хвоста, как правило сопровождающиеся развитием аконтрактильного детрузора или картиной повреждения нижних мотонейронов, с нарушением функции НМП, дистального отдела кишечника и сексуальной функции [37]
Мозговой конус	Повреждения в зоне мозгового конуса спинного мозга, которые часто сопровождаются нарушением функции НМП, дистального отдела кишечника и сексуальной функции смешанного характера с развитием гиперактивности или аконтрактильного детрузора [37]
Выше мозгового конуса	Повреждения на уровне выше мозгового конуса. Они, как правило, вызывают гиперактивность или картину повреждения верхних мотонейронов с нарушением функции НМП, дистального отдела кишечника и сексуальной функции [37]
Нагуживание	Мышечные усилия для начала акта мочеиспускания, его поддержания или увеличения скорости потока мочи [3]
Выделение мочи по каплям в конце акта мочеиспускания	Удлиненная конечная фаза мочеиспускания, когда поток мочи уменьшается до тонкой струи или капания [3]
Ургентность	Внезапно возникшее, с трудом подавляемое желание осуществить мочеиспускание [3]
НМ	Любая непроизвольная утечка мочи [3]
Стрессовое НМ	Утечка мочи при физическом усилии, чихании и/или кашле [3]
Ургентное НМ	Утечка мочи, сопровождаемая или предшествующая ургентности [3]
Смешанное НМ	Утечка мочи на фоне ургентности, а также при физическом усилии, напряжении, при чихании или кашле [3]
Постоянное НМ	Жалобы на постоянное подтекание мочи [3]
Объем мочеиспускания максимальный	Наибольший объем выделенной мочи при одном мочеиспускании, который определяется из карты учета частоты и объема или дневника мочеиспускания [3]

Таблица 15.3. Термины, которые используются при интерпретации результатов уродинамического исследования (начало)

Податливость мочевого пузыря	Отношение между изменением объема мочевого пузыря и изменением давления детрузора. Податливость рассчитывается путем деления изменения объема (V) на изменение давления детрузора (pdet) во время изменения объема мочевого пузыря ($C = V / pdet$). Показатель выражается в мл/см H ₂ O [3]
Искусственное наполнение мочевого пузыря	Наполнение мочевого пузыря через катетер определенной жидкостью с определенной скоростью [3]
Естественное наполнение мочевого пузыря	Мочевой пузырь наполняется за счет выработки мочи, а не искусственной средой [3]
Инфравезикальная обструкция	Общий термин, описывающий обструкцию при мочеиспускании, характеризующийся повышением давления детрузора и снижением скорости мочеиспускания. Как правило, диагностируется при одновременной оценке скорости мочеиспускания и давления детрузора [39]
Цистометрический объем	Объем мочевого пузыря в конце фазы наполнения, когда обычно разрешается осуществить мочеиспускание. Сумма объема мочеиспускания и объема остаточной мочи [3]
Максимальный цистометрический объем под анестезией	Объем, на который можно наполнить мочевой пузырь под глубокой общей или спинальной анестезией. Его необходимо оценивать в зависимости от типа анестезии, скорости, длительности наполнения и давления, при котором наполняется мочевой пузырь
Максимальная цистометрическая емкость	У пациентов с нормальной чувствительностью представляет собой объем, при котором пациент не может больше сдерживать мочеиспускание (имеет сильный позыв к мочеиспусканию) [3]

Таблица 15.3. Термины, которые используются при интерпретации результатов уродинамического исследования (продолжение)

Нормальная функция детрузора	Позволяет мочевому пузырю наполняться с небольшим изменением или без изменения давления. Непроизвольные фазовые сокращения отсутствуют даже при провокационных маневрах [39]. Нормальное мочеиспускание достигается за счет произвольно начатого непрерывного сокращения детрузора, которое приводит к полному опорожнению мочевого пузыря за нормальный период времени при отсутствии обструкции. Степень подъема давления при сокращении детрузора зависит от степени инфравезикальной обструкции [3]
Гиперактивность детрузора	Уродинамический феномен, характеризующийся произвольными сокращениями детрузора во время фазы наполнения, которые могут быть спонтанными или спровоцированными [3]
НМ, связанное с гиперактивностью детрузора	НМ, связанное с произвольным сокращением детрузора [3]
Идиопатическая гиперактивность детрузора	При отсутствии диагностированной причины [3]
Фазовая гиперактивность детрузора	Определяется по характерной форме волны и в ряде случаев связана с НМ [3]
Нейрогенная гиперактивность детрузора	При наличии неврологической патологии, обуславливающей расстройство мочеиспускания [3]
Терминальная гиперактивность детрузора	Одно произвольное сокращение детрузора, развивающееся при цистометрической емкости, которое нельзя подавить и которое приводит к НМ, обычно сопровождаемому опорожнением мочевого пузыря (мочеиспусканием) [3]
ДСД)	Сокращения детрузора происходят одновременно с произвольным сокращением поперечнополосатых мышц уретры и/или периуретральных мышц. В редких случаях мочеиспускание не начинается [3]. Термин применим к пациентам с неврологической патологией
Снижение детрузорной активности	Сокращения детрузора сниженной силы/продолжительности, которые приводят к длительному опорожнению мочевого пузыря и/или невозможности полностью опорожнить мочевой пузырь в течение обычного времени [3]
Несокращающийся детрузор	Отсутствие сокращений детрузора при уродинамическом исследовании [3]
Дисфункциональное мочеиспускание	Периодически и/или постоянно меняющаяся скорость мочеиспускания, связанная с произвольными сокращениями периуретральных поперечнополосатых мышц во время мочеиспускания у лиц без неврологических расстройств [3]
Цистометрия наполнения	Метод, при котором во время наполнения мочевого пузыря определяется отношение «давление/объем» [3]
Физиологическая скорость наполнения	Скорость наполнения меньше прогнозируемых максимальных показателей – масса тела (кг)/4 в мл/мин [3, 41]
Нефизиологическая скорость наполнения	Скорость наполнения превышает прогнозируемые максимальные показатели [3, 41]
Абдоминальное давление точки утечки	Внутрипузырное давление, при котором происходит утечка мочи из-за повышенного внутрибрюшного давления при отсутствии сокращения детрузора [3]
Детрузорное давление точки утечки	Наименьшее давление детрузора, при котором происходит утечка мочи при отсутствии сокращений детрузора или повышения внутрибрюшного давления [3]
Обструкция без расслабления сфинктера уретры	Характеризуется обструкцией без расслабления уретры, проявляющейся снижением скорости мочеиспускания. Обычно наблюдается у пациентов с неврологической патологией [3]

Таблица 15.3. Термины, которые используются при интерпретации результатов уродинамического исследования (окончание)

Объем остаточной мочи	Объем мочи, который остается в мочевом пузыре к концу акта мочеиспускания [3]
Исследование «давление/поток»	Метод, при котором во время опорожнения мочевого пузыря определяется отношение между давлением в мочевом пузыре и скоростью мочеиспускания [3]
Провокационные маневры	Техники, используемые во время уродинамического исследования для провоцирования гиперактивности детрузора, например быстрое наполнение, использование охлажденного или кислого раствора, изменения положения тела или мытье рук [3]
Несостоятельный механизм закрытия уретры	Допускает утечку мочи при отсутствии сокращений детрузора [3]
Недержание мочи на фоне релаксации уретры	Утечка вследствие релаксации уретры при отсутствии повышенного внутрибрюшного давления или гиперактивности детрузора [3]
Нормальный механизм закрытия уретры	Поддерживает положительное давление закрытия уретры во время наполнения мочевого пузыря даже при повышении внутрибрюшного давления, хотя он может не справляться с гиперактивностью детрузора
Давление уретры	Давление жидкости, необходимое для открытия закрытой уретры [3]
Давление уретры максимальное	Максимальное давление в измеренном профиле [3]
Профиль давления уретры	График, показывающий внутрипросветное давление вдоль всей длины уретры [3]
Профиль давления закрытия уретры	Рассчитывается путем вычета внутрипузырного давления из уретрального давления [3]
Максимальное давление закрытия уретры	Максимальная разница между давлением в уретре и мочевом пузыре [3]
Функциональный профиль длины уретры	Длина уретры, вдоль которой давление уретры превышает внутрипузырное давление у женщин [3]
Отношение «передачи» уретрального давления	Повышение уретрального давления при нагрузке в процентах от одновременного повышения внутрипузырного давления [3]
Уродинамическое стрессовое недержание мочи	Непроизвольная утечка мочи во время повышения внутрибрюшного давления при отсутствии сокращений детрузора [3]
Уродинамическое исследование амбулаторное	Функциональное исследование нижних мочевых путей с естественным наполнением мочевого пузыря во время нормальной повседневной активности пациента [3]
Уродинамическое исследование стандартное	Обычно проходит в кабинете уродинамики и включает искусственное наполнение мочевого пузыря [3]

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 мочевых путей при неврологических заболеваниях определяется локализацией и характером патологии. На рис. 15.1 представлена очень простая система классификации для клинической практики, которая позволяет определить необходимую тактику лечения [6].



Рис. 15.1. Характер дисфункции нижних мочевых путей при неврологических заболеваниях

Характер дисфункции НМП 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 et al. [7] с разрешения Elsevier.

3.3.3. Сроки постановки диагноза и начала лечения

Максимально ранняя диагностика и лечение целесообразны как при врожденной, так и при приобретенной НДНМП [43]. В некоторых случаях необратимые изменения НМП могут развиваться даже при отсутствии патологических неврологических рефлексов [44, 45]. Кроме того, урологические симптомы могут быть проявлением неврологического поражения [46, 47] (УД 3). Своевременно начатое лечение может предотвратить развитие необратимых изменений НМП и ВМП [48].

3.3.4. Анамнез

При сборе анамнеза необходимо учитывать ранее отмечавшиеся и существующие на данный момент симптомы и патологии (табл. 15.4). Анамнез является краеугольным камнем обследования, поскольку ответы на вопросы помогают в выборе методов диагностики и вариантов лечения.

- При нетравматическом характере нейрогенной дисфункции с постепенным началом в ряде случаев тщательный сбор анамнеза позволяет выявить, что изменения появились в детском или подростковом возрасте [49].
- 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 [50].
- При нейрогенной дисфункции мочеиспускания может нарушаться сексуальная функция [51].
- Особое внимание уделяется возможным угрожающим признакам и симптомам (боль, инфекция, гематурия и фебрильная температура), которые требуют дополнительного обследования.

- Пациентам с травмой спинного мозга обычно трудно точно описать симптомы [52, 53].
- 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 [54].

Таблица 15.4. Сбор анамнеза при подозрении на НДНМП (начало)

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 мочеиспускания (нормальное, парадоксальное, пассивное)
Энурез
Характер и тип мочеиспускания (катетеризация)
Дневник мочеиспусканий: частота мочеиспусканий, объем мочеиспускания, недержание мочи и urgentные 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) оргазмов
Анамнез нарушений функции толстого кишечника
Частота дефекаций и недержание кала
Позывы к дефекации
Характеристики дефекации
Чувствительность прямой кишки
Начало дефекации (пальцевая стимуляция прямой кишки)

Таблица 15.4. Сбор анамнеза при подозрении на НДНМП (окончание)

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

3.3.4.1. Дневники мочеиспусканий

Дневники мочеиспусканий позволяют получить объективную информацию об их количестве, объеме порций мочи, массе прокладок, наличии эпизодов НМ и urgentных позывов. Хотя ведение 24-часового дневника мочеиспусканий целесообразно при исследовании женщин с НМ [55, 56], исследований по дневникам мочеиспускания у неврологических пациентов не проводилось. Тем не менее дневники мочеиспусканий 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 [57]. Тип лечения оказывает влияние на качество жизни, связанное со здоровьем, у пациентов с ПСМ [58] и РС [59]. Кроме того, в других исследованиях показаны важность урологического лечения и его влияние на уродинамические показатели у пациентов с НДНМП при определении качества жизни [60].

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. Вопросы

- Какие валидированные опросники доступны для пациентов с НДНМП?
- Какие опросники наиболее информативны у пациентов с НДНМП?

3.3.5.2. Данные литературы

Специально для взрослых пациентов с НДНМП разработано три опросника для оценки нарушений функции мочеиспускания или кишечника [61]. Опросник Qualiveen валидирован для оценки симптомов мочеиспускания у больных с РС и ПСМ [62, 63]. Кроме того, доступна его сокращенная версия [62, 63], которая переведена на многие языки [64–67]. Шкала симптомов нейрогенного мочевого пузыря (NBSS) валидирована при НДНМП для определения нарушений мочеиспускания и их последствий [68]. 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)) [69].

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 [70] (табл. 15.5). 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 [71].

Общее качество жизни можно оценивать с помощью стандартных опросников, чаще всего из которых используются 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)) [61]. 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 [72].

В литературе нет данных о более высокой информативности какого-либо опросника, поскольку не оценивались критерии качества валидированных опросников [73].

Таблица 15.5. Опросники пациентов

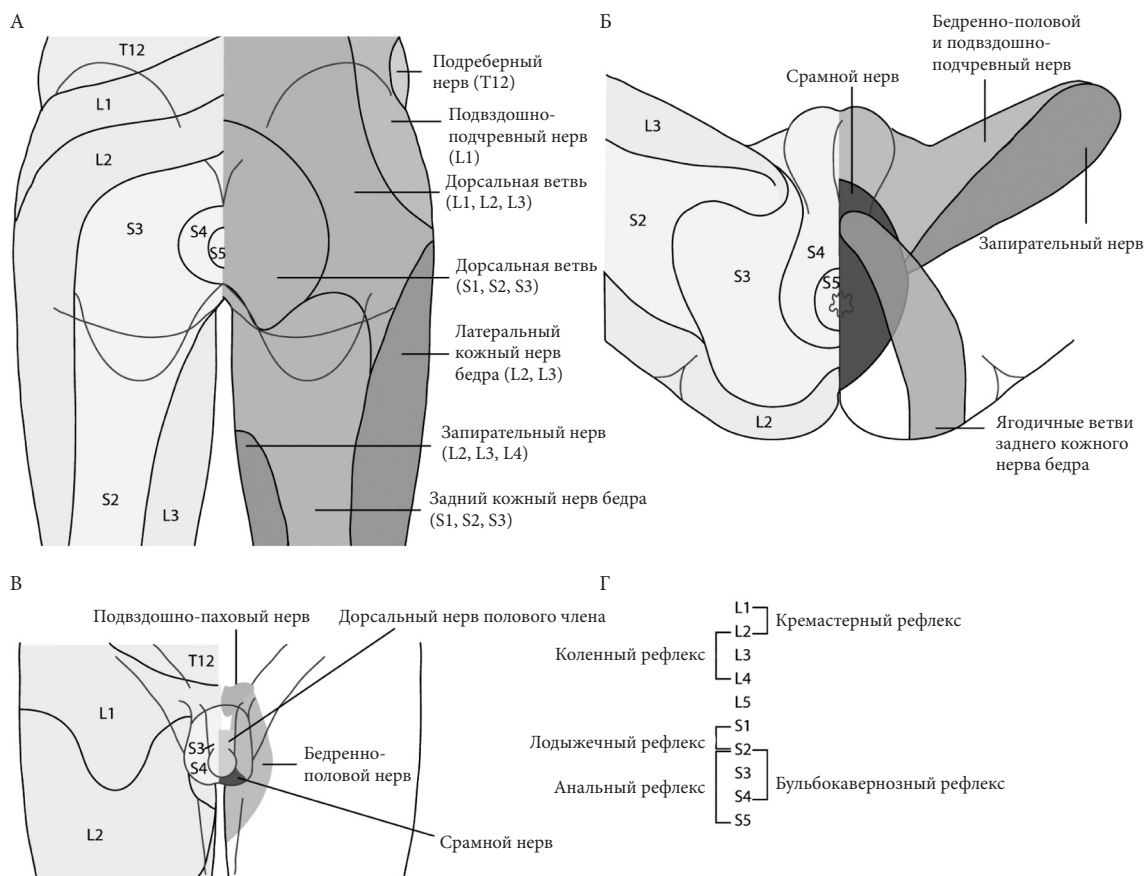
Опросник	Основное неврологическое заболевание	Мочевой пузырь	Кишечник	Сексуальная функция
FAMS [74]	РС	X		X
FILMS [75]	РС	X	X	
HAQUAMS [76]	РС	X	X	X
IQOL [71]	РС, травма спинного мозга	X		X
MDS [77]	РС	X	X	
MSISQ-15/ MSISQ-19 [78, 79]	РС	X	X	X
MSQLI [80]	РС	X	X	X
MSQoL-54 [81]	РС	X	X	X
MSWDQ [82]	РС	X	X	
NBSS [83]	РС, травма спинного мозга, врожденный нейрогенный мочевой пузырь	X		
QoL-BM [69]	Травма спинного мозга		X	
Qualiveen/SF- Qualiveen [63, 84]	РС, травма спинного мозга	X		X
RAYS [85]	РС	X		X
RHSCIR [86]	Травма спинного мозга	X	X	X
Franceschini [85]	Травма спинного мозга	X	X	X

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. Неврологический статус должен быть описан настолько полно, насколько это только возможно (рис. 15.2). Больные с высоким уровнем повреждения спинного мозга 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. Кроме того, всегда следует проводить исследование функции анального сфинктера и мышц тазового дна (табл. 15.6). Данная информация необходима для интерпретации дальнейших методов исследований.

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, локализующимся 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 [87]. 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 [38] с угрожающими жизни последствиями при отсутствии адекватного лечения [86].



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 (А), области промежности [84] (В), наружных половых органов у мужчин [85] (С) и корешков, обеспечивающих рефлексы нижних отделов спинного мозга (D). Части А–С модифицированы из Standring [86], с разрешения Elsevier.

Рис. 15.2. Пояснично-крестцовые дерматомы, кожные нервы и рефлексы

Таблица 15.6. 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 сегменты
Рефлексы (усилены/нормальные/ослабленные/отсутствуют)
Булбокавернозный рефлекс
Перианальный/анальный рефлекс
Коленный и лодыжечный рефлексы
Подощвенные 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 Рекомендации по сбору анамнеза и физикальному исследованию*

Сбор анамнеза	УД	СР*
Тщательный сбор общих анамнестических данных является обязательным, с акцентом на ранее имевшихся или сохраняющихся симптомах, с оценкой функционального состояния мочевыводящих путей, толстого кишечника, а также сексуальной функции и нервной системы	4	A
Особое внимание следует уделять выявлению возможных «сигнальных» симптомов, таких как боль, инфекция, гематурия, фебрильная температура и др., которые могут потребовать дальнейшей специфической диагностики	4	A
Рекомендуется собирать специфический анамнез, который позволит выявить нарушения функции каждой из четырех вышеупомянутых систем	4	A
При обследовании и лечении пациентов с нейрогенной дисфункцией следует оценить качество жизни	2a	B
Доступные валидированные опросники включают Qualiveen и I-QoL для симптомов мочеиспускания и QoL-ВМ для нарушения функции кишечника у пациентов с РС и травмой спинного мозга. Кроме того, можно использовать общие опросники (SF-36 или KHQ)	1a	A
Физикальное исследование		
При планировании алгоритма диагностики следует учитывать индивидуальные особенности каждого клинического случая	4	A
Рекомендуется максимально полно описывать неврологический статус. Следует оценить чувствительность и рефлексы в уrogenитальной зоне	4	A
Рекомендуется определять функцию анального сфинктера и мышц тазового дна	4	A
Также необходимо оценить общий анализ мочи, биохимический анализ крови, дневники мочеиспусканий, объем остаточной мочи и параметры урофлоуметрии, число эпизодов НМ и использовать методы визуализации органов мочевыводящих путей	4	A

* Все рекомендации степени A основаны на консенсусе рабочей группы; I-QoL – качество жизни при недержании мочи.

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 [92].

У пациентов с повышенным риском автономной дизрефлексии рекомендуется периодически измерять артериальное давление на протяжении уродинамического исследования [93]. 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, 94].

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, поскольку быстрое наполнение и введение физиологического раствора комнатной температуры являются провоцирующими факторами. К возможным отклонениям относятся: гиперактивность детрузора, низкая податливость стенки, нарушение чувствительности мочевого пузыря, НМ, несостоятельность или расслабление уретры.

Детрузорное давление в точке утечки (DLPP-исследование) [95]. Оказалось, что это исследование не используется с целью диагностики. Оно позволяет оценить ряд важных параметров [96, 97], но его чувствительность слишком низкая, чтобы установить риск повреждения ВМП или мочевого пузыря [98, 99].

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 [100, 101], нерасслабляющейся уретрой или же нерасслабляющейся шейкой мочевого пузыря [102, 103]. 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.

Электрмиография (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.), который свидетельствует о ДСД [104].

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 [105].

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 [106].

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 [107, 108].

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 [109, 110]. 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 [111].

Ранее считалось, что положительные результаты теста с бетанехолом [112] (сокращение детрузора амплитудой > 25 см Н2О) свидетельствуют о гиперчувствительности детрузора и мышечной целостности аконтрактивного детрузора, однако в клинической практике встречаются противоречивые результаты. Описаны вариации данного метода с использованием внутривезикулярного введения бетанехола при помощи электрофореза [113], но в литературе не опубликовано данных по наблюдению. В настоящее время не рекомендуется использовать этот метод диагностики.

3.3.7.3. Специфические уроднейрофизиологические исследования

При проведении неврологического обследования рекомендуется выполнение следующих тестов [114]:

- 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. Рекомендации по исследованию уродинамики и уроднейрофизиологии

Рекомендации	УД	СР
Настоятельно рекомендуется ведение дневника мочеиспусканий	3	A
Неинвазивные исследования должны выполняться до инвазивных уродинамических обследований	4	A*
Уродинамическое исследование позволяет определить и охарактеризовать функцию и дисфункцию НМП, а важнейшее значение для определения тактики лечения имеет повторная оценка уродинамических показателей в этот же сеанс	1b	A
На сегодняшний день видеоуродинамическое исследование является золотым стандартом инвазивного уродинамического обследования у пациентов с НДНМП. При недоступности данного метода необходимо проводить цистометрию наполнения с последующим исследованием «давление/поток»	4	A*
Следует использовать физиологическую скорость наполнения мочевого пузыря и физиологический раствор с температурой, равной температуре тела	4	A*
К элективным диагностическим методикам относятся специфические уроднейрофизиологические исследования	4	C

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 [115]. 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 [116].

Врачи должны знать об основном заболевании и тщательно следить за появлением признаков и симптомов возможного нарушения функции почек. В литературе не опубликовано данных высокого уровня по оптимальному сохранению функции ВМП [117].

3.4. Лечение

3.4.1. Введение

Приоритетными задачами при лечении пациентов с НДНМП являются [118, 119]:

- 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 [119].

Почечная недостаточность является основной причиной смертности больных, выживших после травматического ПСМ [120, 121]. 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 [122–124], и это стало золотым правилом в лечении больных с НДНМП [118, 119].

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 [118]. 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 [125, 126]. 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) приводят к повышению внутрипузырного давления и, как правило, вызывают рефлекторное сокращение сфинктера [127, 128]. Последний фактор приводит к увеличению инфравезикального сопротивления и неэффективному опорожнению. Высокое давление во время этих маневров опасно для ВМП [129, 130]. Их рекомендуется использовать только после того, как на уродинамическом исследовании будет показано, что внутрипузырное давление остается в безопасном диапазоне [119].

Оба метода ассистируемого опорожнения мочевого пузыря неизбежно приводят к отдаленным осложнениям [128]. Они могут спровоцировать дальнейшее нарушение изначально недостаточной функции мышц тазового дна, тем самым увеличивая выраженность стрессового НМ [130].

Мочеиспускание за счет триггерного рефлекса. Стимуляция крестцового или поясничного дерматомы может рефлекторно вызывать сокращение детрузора у больных с НДНМП [130]. Это несет риск высокого давления при мочеиспускании, в связи с чем могут потребоваться методы уменьшения инфравезикального сопротивления [131]. Триггерный рефлекс может вызвать автономную дизрефлексию, особенно у пациентов с ПСМ на высоком уровне (сегмент Т6 и выше) [132]. Все методы ассистируемого опорожнения мочевого пузыря требуют низкого инфравезикального сопротивления, но даже при этом давление детрузора может оставаться высоким. По этой причине пациентам необходим правильный и строгий контроль уродинамики [130, 133–135].

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 [119]. Практичными методами у мужчин считаются кондомные катетеры и устройства для сбора мочи [119]. При этом необходимо учитывать риск инфекции [119]. 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 [119, 136]. Первый механизм ингибируется за счет активации эфферентных нервных волокон, остальные реализуются вследствие активации афферентных нервных волокон [98]. Электрическая стимуляция афферентных волокон срамного нерва вызывает сильное подавление рефлекса мочеиспускания и сокращений детрузора [137]. Данный вид стимуляции может облегчить восстановление баланса между активирующей и ингибирующей импульсацией на спинальном или супраспинальном уровне [119, 138]. 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 [138, 139].

Сочетание периферической электрической стимуляции с тренировками мышц тазового дна и электромиографической биологической обратной связью. У больных РС позволяет добиться существенного снижения выраженности симптомов НДНМП [140]. Более того, эффективность комбинированной терапии значительно превосходит эффективность лечения только с помощью электростимуляции. Биологическую обратную связь можно использовать для сохранения уменьшения симптомов НДНМП [141, 142].

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 [143]. У пациентов с нейрогенной гипоактивностью детрузора внутрипузырная электростимуляция позволяет повысить качество мочеиспускания и снизить объем остаточной мочи [144, 145].

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 [146, 147].

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) [130, 148–150].

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 [119, 151–157]. Антимускариновые препараты применяются в течение многих лет для лечения нейрогенной гиперактивности детрузора [154, 155, 158], 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 [155, 159].

При лечении пациентов с неврологическими заболеваниями для максимального эффекта могут потребоваться более высокие дозы антихолинергических препаратов или их комбинации [156, 157, 160–163]. Однако эти препараты часто вызывают побочные эффекты, которые могут стать причиной отказа от лечения [155, 156].

Выбор антимускаринового препарата. В литературе описаны высокая эффективность и хорошая переносимость оксibuтинина [119, 154–157, 164], трoспия хлорида [155, 162, 165], толтеродина гидротартрата [166] и пропиверина [155, 167] при длительном применении [154, 155, 168, 169]. Эффективность дарифенацина [170, 171] и солифенацина [169, 172] при нейрогенной гиперактивности детрузора, которая развилась вторично к травме спинного мозга и РС [155, 170, 171, 173], сопоставима с эффективностью других антимускариновых препаратов. Недавно завершилось исследование, в котором оценивали солифенацин при нейрогенной гиперактивности детрузора у пациентов с болезнью Паркинсона [174]. 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 [175].

Побочные эффекты. Антимускариновые препараты с длительным высвобождением вызывают ряд побочных эффектов легкой степени, например сухость во рту [176, 177]. Считается, что различные пути введения позволяют снизить нежелательные явления. Оксibuтинин в трансдермальной форме обладает хорошей переносимостью в отобранной группе пациентов [175].

Другие препараты

Агонисты бета-3-адренорецепторов. Эти препараты появились недавно, и их эффективность изучали у пациентов с ГАМП. Клинический опыт у больных с НДНМП ограничен [178]. В настоящее время продолжают исследования по безопасности и эффективности препаратов при нейрогенной гиперактивности детрузора [179]. В зависимости от результатов исследований комбинированная терапия на основе антихолинергических препаратов является привлекательным вариантом лечения [180].

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 [181]. Потенциальное влияние агонистов каннабиноидных рецепторов на сократимость детрузора при внутрипузырном введении показано только в доклинических исследованиях [182, 183]. Напротив, в рандомизированном контролируемом исследовании набиксинолов с аппликацией на слизистую ротовой полости (модулятор эндоканнабиноида) не отмечалось снижения числа эпизодов НМ у пациентов с РС [184].

Уменьшение инфравезикального сопротивления. Альфа-адреноблокаторы (например, тамсулозин и нафтопидил) эффективны в уменьшении инфравезикального сопротивления, объема остаточной мочи и риска автономной дизрефлексии [185–187].

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 [119].

3.4.2.4. Рекомендации по лекарственной терапии

Рекомендации	УД	СР
При нейрогенной гиперактивности детрузора в качестве метода первой линии рекомендуется антимускариновая терапия	1a	A
В ряде случаев можно использовать альтернативные пути введения (трансдермальный или внутрипузырный)	2	A
Для максимальной эффективности лечения нейрогенной гиперактивности детрузора рекомендуется использовать комбинацию антимускариновых препаратов	3	B
Для снижения инфравезикального сопротивления показаны альфа-блокаторы	1b	A
При гипоактивном детрузоре не рекомендуется назначать парасимпатомиметики	1a	A
Лекарственная терапия не показана при нейрогенном стрессовом недержании мочи	4	A*

* Степень рекомендаций повышена на основании консенсуса рабочей группы.

3.4.2.5. Минимально инвазивная терапия

3.4.2.5.1. Катетеризация

Самокатетеризация или катетеризация другими лицами [188, 189] является предпочтительным методом лечения НДНМП при невозможности полностью опорожнить мочевой пузырь [119]. Стерильная периодическая катетеризация, предложенная Guttman и Frankel [188], существенно уменьшает риск ИМП и/или бактериурии [119, 190, 191] по сравнению с чистой периодической катетеризацией, предложенной Lapidus et al. [189]. 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. Данный метод не следует рассматривать в качестве рутинной процедуры.

Стерильная периодическая катетеризация не является рутинной манипуляцией [119, 191]. Асептическая периодическая катетеризация выступает в качестве альтернативы стерильной [192].

К факторам, увеличивающим риск контаминации, относятся недостаточное обучение пациента навыкам катетеризации, а также повышенный риск ИМП у пациентов с НДНМП [119, 193–197]. Средняя частота катетеризации составляет 4–6 раз в день [198], а рекомендуемый диаметр катетера – 12–16 Ch. При асептической периодической катетеризации оптимальная частота пять раз в сутки позволяет снизить риск ИМП [198]. 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 [119, 199–207]. 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 [208].

3.4.2.5.2. Рекомендации по катетеризации

Рекомендации	УД	СР
Периодическая катетеризация, по возможности с асептической техникой, является стандартным методом лечения больных с нарушением опорожнения мочевого пузыря	3	A
Следует подробно проинформировать больных о технике и рисках периодической катетеризации	3	A
Рекомендуется использовать катетеры диаметром 12–16 Fr	4	B*
Если возможно, необходимо избегать постоянной трансуретральной и надлобковой катетеризации	3	A

* Степень рекомендаций повышена на основании консенсуса рабочей группы.

3.4.2.5.3. Внутрипузырная лекарственная терапия

С целью уменьшения гиперактивности детрузора также применяется внутрипузырное введение антихолинергических препаратов [209–213]. 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 [213]. Данный подход позволяет снизить риск нежелательных явлений, поскольку антихолинергические препараты метаболизируются другим путем [210], а основная часть накапливается в стенке мочевого пузыря даже больше, чем при использовании электрофореза [209].

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 [214–216]. Стандартная доза составляет 1–2 ммоль капсаицина в 100 мл 30% спиртового раствора или 10–100 нмоль резинифератоксина в 100 мл 10% спиртового раствора в течение 30 минут. По эффективности резинифератоксин в 1000 раз сильнее, чем капсаицин, при меньшей интенсивности боли в течение инстилляции. Кроме того, резинифератоксин эффективен в случаях рефрактерности к капсаицину. В клинических исследованиях показано, что резинифератоксин обладает ограниченной эффективностью по сравнению с введением ботулинического токсина А в детрузор [215]. В настоящее время не рекомендуется использовать эти препараты, которые не зарегистрированы для внутрипузырного введения.

3.4.2.5.4. Введение ботулинического токсина в стенку мочевого пузыря

Ботулинический токсин вызывает продолжительную (около девяти месяцев), но обратимую химическую денервацию [217, 218]. Его вводят в детрузор в дозе, которая зависит от условий вида препарата. Эффективность ботулотоксина типа А в лечении пациентов с НДНМП, связанной с РС или ПСМ, подтверждена в рандомизированных клинических исследованиях III фазы [219, 220] и систематических обзорах [221, 222]. При необходимости возможно повторное введение препарата с сохранением эффективности [217, 223, 224]. Самые частые осложнения включают ИМП и увеличение объема остаточной мочи [220, 223]. В ряде случаев требуется периодическая катетеризация. Редкие, но серьезные нежелательные явления включают автономную дизрефлексию и респираторные расстройства. Кроме того, описано развитие генерализованной мышечной слабости [217, 220, 224].

3.4.2.5.5. 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 3.4.2.1).

Инъекции ботулинического токсина в сфинктер эффективны в лечении ДСД; доза зависит от используемого препарата. Терапевтический эффект сохраняется на протяжении нескольких месяцев, после чего необходимо повторить введение. Введение ботулотоксина характеризуется высокой эффективностью и низкой частотой осложнений [225–227]. В недавно проведенном обзоре базы данных Кохрана авторы пришли к выводу об отсутствии достаточного количества данных, и необходимо провести рандомизированные исследования по оценке эффективности введения ботулотоксина с целью определения оптимальной дозы и режима введения [228]. Кроме того, этот метод лечения не зарегистрирован.

Баллонная дилатация. Несмотря на обнадеживающие первые результаты [229], с 1994 г. не появилось публикаций по данному методу, в связи с чем она не рекомендуется в клинической практике.

Сфинктеротомия. Путем поэтапных разрезов можно снизить инфравезикальное сопротивление без нарушения замыкательной функции уретры [118, 119, 219]. Описаны различные варианты, но наиболее предпочтительный – лазерная сфинктеротомия [230, 231]. Во многих случаях сфинктеротомию необходимо выполнять повторно [232], данный метод имеет хорошую эффективность и не вызывает тяжелых осложнений [118, 229]. В случае развития вторичного сужения шейки мочевого пузыря проводится комбинированное рассечение шейки [233].

Рассечение шейки мочевого пузыря. Метод показан только в случае вторичных изменений в области шейки мочевого пузыря (фиброз) [118, 230]. Она не рекомендуется при утолщении шейки мочевого пузыря вследствие гипертрофии детрузора [118].

Стенты. При имплантации уретральных стентов выраженность НМ зависит исключительно от закрытия шейки мочевого пузыря [119]. Результаты данного метода сопоставимы с результатами сфинктеротомии, но к преимуществам стентирования относится малая продолжительность операции и стационарного лечения [234, 235]. Тем не менее стоимость [118] и вероятность осложнений и повторных вмешательств [236, 237] ограничивают широкое применение стентов [238–241].

Увеличение инфравезикального сопротивления позволяет уменьшить выраженность НМ. Несмотря на хорошие предварительные результаты при использовании объемобразующих средств, у больных с НДНМП наблюдается относительно ранний рецидив НМ [119, 242, 243].

Уретральные устройства. Методы лечения нарушений мочеиспускания, основанные на имплантации уретральных вставок или клапанов у женщин, не нашли широкого применения у больных с НДНМП. Также не оправдала ожиданий имплантация в уретру специального насоса у пациентов с гипоактивным или аконтрактильным детрузором [244].

3.4.2.5.6. Рекомендации по минимально инвазивному лечению*

Рекомендации	УД	СР
Введение ботулинического токсина в детрузор является наиболее эффективным малоинвазивным методом лечения, который позволяет уменьшить нейрогенную гиперактивность детрузора при РС или ПСМ	1a	A
При склерозе шейки мочевого пузыря эффективно ее рассечение	4	B

* Рекомендации по катетеризации приведены отдельно в разделе 3.4.2.5.2.

3.4.3. Оперативное лечение

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 [119].

Уретральный слинг. Использование различных материалов позволяет получить достаточно хорошие результаты. Уретральный слинг можно устанавливать женщинам, которые способны осуществлять самокатетеризацию [119, 245–250]. В литературе накапливаются данные о приемлемой среднесрочной и отдаленной эффективности и минимальных осложнениях синтетических слингов у неврологических пациентов [251, 252]. 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 [252, 253]. У мужчин можно использовать как аутологичные, так и синтетические слинги [251, 252, 254–256].

Искусственный сфинктер мочевого пузыря. Впервые для лечения пациентов с НДНМП [119] предложен Light и Scott [257]. Метод прошел проверку временем и дает приемлемые отдаленные показатели [258–263].

Функциональная аугментация сфинктера выполняется путем перемещения тонкой мышцы (*m. gracilis*) в область шейки мочевого пузыря [264] или в область проксимального отдела уретры [265], с последующим созданием функционально активного аутологичного сфинктера за счет электрической стимуляции [264–266]. 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 [267], а также удлинение уретры по Крорр [268] с модификацией по Salle [269] хорошо описаны для восстановления удержания мочи, при условии выполнения периодической катетеризации и/или аугментации мочевого пузыря [119, 270].

Уретральные вставки: см. раздел 3.4.2.5.5.

3.4.3.2. Денервация, деафферентация, сакральная нейромодуляция

Сакральная ризотомия, также называемая сакральной деафферентацией, оказывает умеренное влияние на снижение гиперактивности детрузора [271–273], но в настоящее время ее преимущественно используют в дополнение к стимуляции передних корешков крестцовых нервов [274–278]. Кроме того, вместо ризотомии применяют различные комбинированные методы лечения [279–281].

Цель стимуляции передних корешков крестцовых нервов (SARS) – сокращения детрузора. Методика изначально была разработана Brindley [282] 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 [275, 283, 284]. 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 [285].

Сакральная нейромодуляция является эффективным и безопасным методом лечения НДНМП [279], но в литературе отсутствуют результаты рандомизированных исследований, и остается непонятным, в каких группах неврологических пациентов она наиболее эффективна [287–290].

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 аконтрактивности. На сегодняшний день описано успешное использование прямой мышцы живота [291] и широчайшей мышцы спины [292] при лечении больных с НДНМП [293, 294].

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 [118, 119, 295–301].

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 [302, 303]. Осложнения данных методов лечения включают рецидивирующие инфекции, образование камней, перфорацию или формирование дивертикулов, малигнизацию, метаболические изменения при использовании тонкой кишки, выработку слизи, а также нарушение функций кишечника [119, 304–306]. 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 [307].

Аугментация позволяет уменьшить давление детрузора и увеличить вместимость мочевого пузыря при неэффективности консервативных методов лечения. На сегодняшний день описан ряд различных модификаций со сравнимой эффективностью и удовлетворительными результатами [297, 308–316]. При очень толстой и фиброзированной стенке мочевого пузыря показано замещение мочевого пузыря с целью формирования резервуара с низким давлением [119], вплоть до субтригональной цистэктомии [317]. После этой операции необходимо проводить периодическую катетеризацию. Описано статистически значимое улучшение качества жизни, возможно связанное с восприятием хорошего состояния здоровья и устранением/уменьшением выраженности недержания мочи [318].

3.4.3.5. Деривация мочи

При неэффективности других методов лечения с целью защиты ВМП и улучшения качества жизни больного показана деривация мочи [119].

Континентная деривация считается методом выбора. Некоторые пациенты с нарушением функции рук предпочитают формирование континентной стомы вместо периодической катетеризации. Существует целый ряд методов формирования континентной стомы. Однако после всех операций достаточно часто развиваются осложнения, включая подтекание мочи или стенозы. Краткосрочные показатели удержания мочи составляют > 80%, с достижением хорошей защиты ВМП [119, 319–331]. Как правило, стома выводится в области пупка (из косметических соображений) [326, 329, 330, 332–334].

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 [119]. В большинстве случаев для деривации используется сегмент подвздошной кишки [119, 335–338]. После операции у пациентов улучшаются функциональное состояние и качество жизни [339].

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 [119]. Больного необходимо подробно проинформировать обо всех особенностях предлагаемых методов [119]. Лишь после этого можно окончательно определяться с конверсией деривации мочи [340].

3.4.3.6. Рекомендации по хирургическому лечению

Рекомендации	УД	СР
Для лечения рефрактерной нейрогенной гиперактивности детрузора рекомендуется аугментация мочевого пузыря. В отдельных случаях приемлемой альтернативой является миэктомия детрузора	3	A
Женщинам с нейрогенным стрессовым НМ, которые могут осуществлять самокатетеризацию, рекомендуется устанавливать аутологичный уретральный слинг	4	B*
Мужчинам с нейрогенным стрессовым НМ рекомендуется устанавливать искусственный сфинктер	3	A

* Степень рекомендаций повышена на основании консенсуса рабочей группы.

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) [332]. 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 (400х) в осадке мочи после центрифугирования [332].

Патогенез ИМП при НДНМП является многофакторным. Фактором риска фебрильной ИМП является мужской пол [341]. Описан ряд этиологических факторов, включая нарушение защитных механизмов, промывание и катетеризацию [342]. 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% [343]. После сфинктеротомии и использования уропрезервативов показатели достигают 57% [344]. В группе пациентов с НДНМП не следует проводить рутинный скрининг на бессимптомную бактериурию [345].

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 [346]. 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 [346, 347].

3.5.2. Диагностика

Золотым стандартом диагностики ИМП являются посев и общий анализ мочи. Использование тест-полосок более эффективно в исключении, чем в подтверждении ИМП [348, 349]. Поскольку бактериальные штаммы или резистентность у пациентов с НДНМП могут отличаться от общей популяции, обязательно необходимо определять антибактериальную чувствительность [350].

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 [351]. 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 [351]. 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 [352].

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 обязательно необходимо улучшать функцию мочевого пузыря путем введения ботулотоксина типа А в детрузор при гиперактивности [353] и удалять камни мочевого пузыря или другие поддерживающие факторы, особенно постоянные катетеры, настолько рано, насколько это возможно [350].

3.5.3.2. Профилактика

Если улучшение функции мочевого пузыря и удаление инородных тел/камней неэффективны, необходимо использовать дополнительные стратегии профилактики ИМП. Согласно результатам мета-анализа, применение гидрофильных катетеров позволяет снизить риск ИМП [354]. Промывание мочевого пузыря неэффективно [355].

Описаны различные методы профилактики ИМП у пациентов с НДНМП. В рандомизированном исследовании не подтверждена эффективность экстракта клюквы в снижении риска ИМП [356]. Метенамина гиппурат также неэффективен у пациентов с НДНМП [357]. В литературе не опубликовано убедительных данных по эффективности L-метионина для снижения рН мочи с целью профилактики ИМП [358]. Кроме того, получены слабые доказательства того, что пероральная иммунотерапия снижает риск бактериурии у пациентов с ПСМ, и нет данных о снижении риска рецидивных ИМП [359]. Длительная антибактериальная терапия низкими дозами не снижает частоту ИМП, но повышает риск развития бактериальной резистентности и поэтому не рекомендуется [351].

Недавно получены положительные результаты новой схемы аппликации антибактериальных веществ, но их необходимо подтвердить в последующих исследованиях [360]. Другим возможным вариантом в будущем станет инокуляция непатогенных штаммов *Escherichia coli* в мочевого пузыря. В первых исследованиях показана эффективность метода, но, учитывая ограниченное количество данных [361], его нельзя рекомендовать в качестве варианта лечения ИМП.

На основании критериев доказательной медицины в настоящее время отсутствуют профилактические мероприятия в отношении рецидивной ИМП у пациентов с НДНМП, которую можно было бы рекомендовать без ограничений. При этом следует учитывать индивидуальные стратегии, включая иммуностимуляторы, фитотерапию и традиционную медицину [362]. 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. Рекомендации по лечению ИМП

Рекомендации	УД	СР
Пациентам с неврологическими расстройствами не рекомендуется проводить скрининг и лечение бессимптомной бактериурии	4	A*
При рецидивных ИМП не рекомендуется проводить длительную антибактериальную терапию	2a	A
У пациентов с рецидивными ИМП необходимо оптимизировать лечение НДНМП и удалить инородные тела из мочевыводящих путей (камни, постоянные катетеры)	3	A
У пациентов с НДНМП необходимо индивидуально подходить к антибактериальной профилактике ИМП, поскольку не установлен оптимальный профилактический режим	4	C

* Степень рекомендаций повышена на основании консенсуса рабочей группы.

3.6. Сексуальная (дис)функция и фертильность

В настоящих рекомендациях уделяется особое внимание сексуальной дисфункции и бесплодию у пациентов с неврологическими заболеваниями [363, 364]. Нейрогенной сексуальной дисфункции у мужчин и бесплодию посвящены отдельные рекомендации EAU [365, 366]. 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) [367]. Консультирование и лечение пациентов проводятся с использованием систематического подхода, включая модель PLISSIT (полномочия, ограниченная информация, специальные предложения и интенсивная терапия) [368], который включает пошаговый алгоритм оказания помощи при нейрогенной сексуальной дисфункции. У пациентов с РС [369] и *spina bifida* [370] 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 [371].

3.6.1. Эректильная дисфункция

3.6.1.1. Ингибиторы 5-фосфодиэстеразы

Вопросы

- Какова эффективность различных ингибиторов 5-фосфодиэстеразы (ФДЭ-5) в разных группах пациентов с НДНМП?
- Какие основные побочные эффекты?

Данные литературы

При лечении нейрогенной эректильной дисфункции (ЭД) в качестве препаратов первой линии рекомендуются ингибиторы ФДЭ-5 [363, 372]. 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 [373].

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 [374, 375], чаще всего головной боли и гиперемии лица [372]. Кроме того, при тетраплегии или параплегии, вызванных поражением высоко расположенных сегментов спинного мозга и множественной системной атрофией, ингибиторы ФДЭ-5 могут вызывать выраженную гипотензию [374, 375]. 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 5-фосфодиэстеразы

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 [376]. Апоморфин в сублингвальной форме малоэффективен в лечении ЭД у больных с ПСМ, но вызывает побочные эффекты в половине случаев [377]. Перголида мезилат при болезни Паркинсона оказывает положительное влияние на показатель шкалы МИЭФ-15 при длительности наблюдения 12 месяцев [378].

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 [379–383].

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 [384–390]. 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 эрекции и эффективность и переносимость не изучены [374]. Альтернативным методом является интрауретральное введение алпростадилла, но оно менее эффективно [390, 391].

3.6.1.5. Сакральная нейромодуляция

Нейромодуляция при нарушении функции НМП позволяет улучшить сексуальную функцию, хотя в литературе не опубликовано данных высокого качества [372].

3.6.1.6. Пенильные протезы

Имплантация протезов полового члена является эффективным методом лечения нейрогенной ЭД при неэффективности консервативных методов. При среднем периоде наблюдения семь лет 83,7% пациентов с ПСМ были способны совершить половой акт [372]. В зависимости от типа протезов примерно

3.6.1.7. Рекомендации по лечению эректильной дисфункции

Рекомендации	УД	СР
Пероральные ингибиторы ФДЭ-5 являются препаратами первой линии при лечении пациентов с нейрогенной ЭД	1b	A
Интракавернозное введение вазоактивных препаратов (в качестве моно- или комбинированной терапии) рекомендуется в качестве второй линии лечения пациентов с нейрогенной ЭД	3	A
Механические устройства, включая вакуумные устройства и пенильные кольца, эффективны в лечении нейрогенной ЭД, и их можно рекомендовать пациентам	3	B
При нейрогенной ЭД имплантация пенильных протезов проводится по узким показаниям	4	B*

* Степень рекомендаций повышена на основании консенсуса рабочей группы.

в 10% случаев наблюдаются серьезные осложнения, включая инфицирование и эрозию [392–394].

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 [395]. Лечение ЭД описано выше. При ретроградной эякуляции применяются симпатомиметики, которые способствуют сокращению шейки мочевого пузыря, включая имипрамин, эфедрин, псевдоэфедрин и фенилпропаноламин [395]. Использование баллонного катетера для обструкции шейки мочевого пузыря позволяет добиться антеградной эякуляции [396]. При ее отсутствии можно провести забор эякулята из мочи [397].

Массаж предстательной железы является безопасным и простым методом получения эякулята у мужчин с повреждением выше сегмента T10 [398]. У ряда пациентов для выделения эякулята эффективна вибростимуляция или трансректальная электроэякуляция [390, 395, 399, 400]. Вибростимуляция более эффективна у мужчин с повреждением выше сегмента T10 [384–386]. При ПСМ, особенно на уровне сегмента T6 или выше него, во время сексуальной активности или эякуляции может развиваться автономная дизрефлексия [404, 405]; 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 [406].

У мужчин с РС использование болезнь-модифицирующих препаратов во время фазы зачатия не влияет на исходы беременности [407]. Хирургическое лечение, например микроскопическая аспирация сперматозоидов из придатка (MESA) или аспирация сперматозоидов из яичка (TESA), проводится в случае неэффективности вибростимуляции и электроэякуляции [408, 409]. 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 [410, 412].

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 [413];
- качество эякулята у пациентов с ПСМ снижается в раннем периоде и проявляется более низкой жизнеспособностью сперматозоидов (некроспермия), снижением подвижности (астеноспермия) и лейкоспермией [408];
- длительная терапия вальпроатом пациентов с эпилепсией отрицательно влияет на количество и подвижность сперматозоидов [414];
- при вибростимуляции в эякуляте содержится больше подвижных сперматозоидов, чем при электростимуляции [415, 416];
- электроэякуляция с использованием прерывистых токов позволяет получить эякулят с более подвижными сперматозоидами, чем электроэякуляция с использованием непрерывного тока [417];

3.6.2.2. Рекомендации по мужской фертильности

Рекомендации	УД	СР
У мужчин с ПСМ вибростимуляция и трансректальная электроэякуляция эффективны для выделения эякулята	3	В
У мужчин с ПСМ при неэффективности вибростимуляции и/или трансректальной электроэякуляции можно использовать методы MESA, выделение сперматозоидов из яичка (TESE) или ИКСИ	3	В
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	3	А*

* Степень рекомендаций повышена на основании консенсуса рабочей группы.

- замораживание сперматозоидов оказывает слабое влияние на показатели фертильности у мужчин с ПСМ [418].

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 [419–421]. Хотя сексуальная дисфункция очень часто встречается у женщин с РС, врачи часто не диагностируют ее [422, 423].

Основным фактором, ограничивающим половую активность, является НМ. Описана корреляция между уродинамическими показателями низкой вместимости мочевого пузыря, податливостью 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 [419, 424–426].

Специальные препараты для лечения сексуальной дисфункции показаны при недостаточной лубрикации. Данные по силденафилу неубедительны и противоречивы [427]. Хотя получены данные высокого качества об эффективности психотерапии в лечении гипоактивного сексуального влечения и оргазмических расстройств у женщин [428], 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 [429–431].

Сакральная нейромодуляция при нарушении функции НМП позволяет улучшить сексуальную функцию, хотя в литературе не опубликовано данных высокого качества [427].

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 [429, 432, 433].

Рекомендации	УД	СР
В настоящее время отсутствует эффективная лекарственная терапия для лечения нейрогенной сексуальной дисфункции у женщин	4	А*

* Степень рекомендаций повышена на основании консенсуса рабочей группы.

3.6.3.1. Рекомендации по женской сексуальности

3.6.4. Женская фертильность

В литературе опубликовано недостаточно исследований по фертильности женщин с неврологическими расстройствами. Бесплодие отмечается более чем у трети больных эпилепсией (38%), а факторы риска включают прием нескольких противоэпилептических препаратов (трех и более), пожилой возраст и более низкий уровень образования [434].

Хотя считается, что репродуктивная способность женщин после ПСМ утрачивается лишь временно и объясняется прекращением менструаций на срок около шести месяцев после травмы [435], 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 [436].

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 дизрефлексию [437, 438]. Кроме того, женщинам с неврологическими расстройствами чаще проводят кесарево сечение, и у них чаще рождаются дети с низкой массой тела [436].

При автономной дизрефлексии во время потуг и родоразрешения рекомендуется эпидуральная анестезия, которая эффективна в большинстве случаев [439, 440].

На сегодняшний день в литературе практически нет данных относительно менопаузы у женщин после ПСМ [441]. Пациентки с РС, которые планируют беременность, должны согласовывать принимаемые препараты с лечащим врачом [442]. Для оптимизации репродуктивных показателей матери и течения РС ведение таких женщин проводится на индивидуальной основе [443].

Рекомендации	УД	СР
У женщин с неврологическими заболеваниями лечение бесплодия, патологии беременности и родов требует многопрофильного подхода с учетом индивидуальных потребностей и предпочтений пациенток	4	A*

* Степень рекомендаций повышена на основании консенсуса рабочей группы.

3.6.4.1. Рекомендации по женской фертильности

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 [117].

В зависимости от типа неврологической патологии и стабильности симптомов НДНМП интервал между первичным и контрольным обследованием может варьировать и во многих случаях не превышает одного-двух 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 раз в шесть месяцев. Физикальное исследование и анализы мочи проводятся ежегодно. Любые клинически значимые изменения требуют дополнительного обследования. К настоящему времени в литературе отсутствуют данные высокого качества по этому вопросу, и у неврологического больного каждую рекомендацию необходимо оценивать критически [117].

Кроме того, в качестве дополнительного фактора риска повреждения ВМП на УЗИ можно определять толщину стенки мочевого пузыря [444], хотя не достигнуто соглашения по безопасному пороговому значению [445]. В литературе плохо освещено использование реносцинтиграфии с DMSA для наблюдения нейроурологических пациентов [446].

Рекомендации	УД	СР
У пациентов высокого риска необходимо регулярно оценивать состояние ВМП	4	A*
У пациентов высокого риска необходимо ежегодно проводить физикальное исследование и анализы мочи	4	A*
Любые клинически значимые изменения требуют дополнительного обследования	4	A*
Уродинамическое исследование является обязательным исходным методом диагностики, а пациентам группы высокого риска его следует проводить на регулярной основе	3	A

* Степень рекомендаций повышена на основании консенсуса рабочей группы.

3.7.2. Рекомендации по наблюдению

3.8. Заключение

НДНМП является полиморфной патологией, и зачастую перед выбором индивидуального лечения требуется проведение расширенного и специфического 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. 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.

Рекомендации по мочекаменной болезни

С. Türk (председатель), A. Neisius, A. Petrik, C. Seitz, A. Skolarikos,
A. Tepeler, K. Thomas

Помощники в составлении рекомендаций: S. Dabestani, T. Drake,
N. Grivas, Y. Ruhayel

Перевод: К.А. Ширанов

Научное редактирование: В.И. Руденко, В.В. Дутов

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
3.4.1.1.	Почечная колика	6
3.4.2.1.3.2.	Передовой опыт ДЛТ	6
3.4.2.2.	Показания к активному удалению камней почек	6
2.	МЕТОДЫ	7
2.1.	Поиск данных	7
3.4.3.1.2.	Фармакологическое лечение, литокинетическая терапия	7
3.4.3.1.4.1.2.	Передовой клинический опыт проведения уретероскопии	7
3.4.3.3.	Выбор метода активного удаления камней мочеточника	7
2.2.	Анализ	8
3.	РЕКОМЕНДАЦИИ	8
3.1.	Распространенность, этиология, риск рецидива	8
3.1.1.	Введение	8
3.1.2.	Минералогический состав камней	8
3.1.3.	Группы риска камнеобразования	9
3.2.	Классификация камней	10
3.2.1.	Размер камня	10
3.2.2.	Локализация камня	10
3.2.3.	Рентгенологические характеристики	10
3.3.	Диагностика	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	11
3.3.2.	Лабораторная диагностика	12
3.3.2.1.	Основные плановые анализы	12
3.3.2.2.	Анализ состава камня	12
3.3.3.	Диагностика в отдельных группах и при специфических состояниях	13
3.3.3.1.	Методы визуализации при беременности	13
3.3.3.2.	Дети	13
3.3.3.2.1.	Методы визуализации	13
3.3.3.2.2.	Ультразвуковое исследование	14
3.3.3.2.3.	Обзорная урография	14
3.3.3.2.4.	Экскреторная урография	14
3.3.3.2.5.	Спиральная (мультиспиральная) компьютерная томография	14
3.3.3.2.6.	Магнитно-резонансная урография	14
3.4.	Лечение мочекаменной болезни	14
3.4.1.	Лечение пациента с камнем почки или мочеточника	14
3.4.1.1.	Почечная колика	14
3.4.1.2.	Лечение сепсиса и/или анурии при обструкции почки	15
3.4.1.3.	Общие рекомендации и меры предосторожности при удалении камней	16
3.4.1.3.1.	Антибактериальная терапия	16
3.4.1.3.2.	Антитромботическая терапия и лечение МКБ	17
3.4.1.3.3.	Ожирение	18
3.4.1.3.4.	Состав камня	18

3.4.1.3.5. «Каменная дорожка»	18
3.4.2. Специфическое лечение камней почки	19
3.4.2.1. Типы лечения	19
3.4.2.1.1. Консервативное лечение (наблюдение)	19
3.4.2.1.2. Фармакологическое лечение	19
3.4.2.1.2.1. Чрескожный гемолиз	19
3.4.2.1.2.2. Пероральный гемолиз (цитратный литолиз)	20
3.4.2.1.3. Дистанционная литотрипсия	20
3.4.2.1.3.1. Противопоказания к ДЛТ	20
3.4.2.1.3.2. Передовой опыт ДЛТ	20
3.4.2.1.3.3. Осложнения ДЛТ	22
3.4.2.1.4. Эндоурологические методы удаления камней	22
3.4.2.1.4.1. Чрескожная нефролитотрипсия	22
3.4.2.1.4.1.1. Противопоказания	23
3.4.2.1.4.1.2. Передовой опыт	23
3.4.2.1.4.1.3. Осложнения	24
3.4.2.1.4.2. Уретерореноскопия (ретроградная интратренальная хирургия)	25
3.4.2.1.4.3. Открытые и лапароскопические операции по удалению камней в почке	25
3.4.2.2. Показания к активному удалению камней почек [240]	25
3.4.2.3. Выбор метода активного удаления камней почки	26
3.4.2.3.1. Камни в почечной лоханке или верхних/средних чашках	26
3.4.2.3.2. Камни в нижних чашках	26
3.4.2.3.3. Рекомендации по выбору метода активного удаления камней почки	27
3.4.3. Специфические методы лечения камней мочеточника	28
3.4.3.1. Виды лечения	28
3.4.3.1.1. Консервативное лечение/наблюдение	28
3.4.3.1.2. Фармакологическое лечение, литокинетическая терапия	28
3.4.3.1.2.1. Длительность литокинетической терапии	29
3.4.3.1.3. Дистанционная литотрипсия	29
3.4.3.1.4. Эндоурологические методы	29
3.4.3.1.4.1. Уретероскопия	29
3.4.3.1.4.1.1. Противопоказания	29
Кроме общих противопоказаний, например относящихся к общей анестезии или нелеченой ИМП, УРС может проводиться всем пациентам без каких-либо особых ограничений.	29
3.4.3.1.4.1.2. Передовой клинический опыт проведения уретероскопии	29
3.4.3.1.4.1.3. Осложнения	31
3.4.3.1.4.2. Чрескожная антеградная уретероскопия	31
3.4.3.1.5. Лапароскопическое удаление камней мочеточника	31
3.4.3.2. Показания к активному удалению камней мочеточника [189, 275, 321]	31
3.4.3.2.1. Коагулопатии	31
3.4.3.3. Выбор метода активного удаления камней мочеточника (рис. 16.2)	31
3.4.4. Лечение пациентов с резидуальными камнями	32
3.4.4.1. Лечение	32
3.4.5. Лечение МКБ в специфических группах пациентов	33
3.4.5.1. Лечение МКБ и сопутствующих проблем во время беременности	33
3.4.5.2. Лечение МКБ у пациентов с деривацией мочи	33
3.4.5.2.1. Этиология	33
3.4.5.2.2. Лечение	33
3.4.5.2.3. Профилактика	34
3.4.5.3. Удаление камней у пациентов с нейрогенным мочевым пузырем	34
3.4.5.3.1. Этиология, клинические проявления и диагностика	34
3.4.5.3.2. Лечение	34
3.4.5.4. Лечение камней в трансплантированных почках	35
3.4.5.4.1. Этиология	35

3.4.5.4.2. Лечение	35
3.4.5.4.3. Особые случаи, представляющие трудности при удалении камней (табл. 16.12)	35
3.4.6. Лечение детей с МКБ	36
3.4.6.1. Удаление камней	36
3.4.6.1.1. Литокинетическая терапия у детей	36
3.4.6.1.2. Дистанционная литотрипсия	36
3.4.6.1.3. Эндоурологические операции	37
3.4.6.1.3.1. Чрескожная нефролитотрипсия	37
3.4.6.1.3.2. Уретероскопия	37
3.4.6.1.3.3. Открытая или лапароскопическая операция	38
3.4.6.1.3.4. Особенности метафилактики	38
4. НАБЛЮДЕНИЕ: МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА И МЕТАФИЛАКТИКА	38
4.1. Общие аспекты исследования нарушений метаболизма	38
4.1.1. Определение группы риска	38
4.1.2. Сбор мочи	39
4.1.3. Время проведения специфической метаболической оценки	39
4.1.4. Референсные значения лабораторных показателей	40
4.1.5. Индексы риска и дополнительные методы диагностики	40
4.2. Общие аспекты метафилактики	41
4.2.1. Потребление жидкости	42
4.2.2. Питание	42
4.2.3. Образ жизни	42
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	44
4.4.1. Диагностика	44
4.4.2. Интерпретация результатов и этиология	44
4.4.3. Специфическое лечение	45
4.5. Камни из фосфата кальция	46
4.5.1. Диагностика	46
4.5.2. Интерпретация результатов и этиология	46
4.4.4. Рекомендации по фармакологическому лечению пациентов с изменениями состава мочи (биохимического анализа суточной мочи)	46
4.5.3. Медикаментозное лечение [49, 444, 490, 491, 495, 507]	47
4.5.4. Рекомендации по лечению камней из фосфата кальция	47
4.6. Нарушения и заболевания, связанные с образованием кальциевых камней	47
4.6.1. Гиперпаратиреоз [508–511]	47
4.6.2. Гранулематозные болезни [511]	48
4.6.3. Первичная гипероксалурия [489]	48
4.6.4. Кишечная гипероксалурия [459, 512]	48
4.6.5. Почечный канальцевый ацидоз [513, 514]	49
4.6.6. Нефрокальциноз [441]	50
4.6.6.1. Диагностика	50
4.7. Камни из мочевой кислоты и урата аммония	50
4.7.1. Диагностика	50
4.7.2. Интерпретация результатов	51
4.7.3. Специфическое лечение	51
4.8. Струвитные и «инфекционные» камни	52
4.8.1. Диагностика	52
4.8.2. Специфическое лечение	52

4.8.3.	Рекомендации по лечению инфекционных камней	52
4.9.	Цистиновые камни	54
4.9.1.	Диагностика	54
4.9.2.	Специфическое лечение	54
4.9.2.1.	Медикаментозное лечение при цистиновых камнях	54
4.10.	Камни из 2,8-дигидроксиаденина и ксантиновые камни [17]	55
4.10.1.	Камни из 2,8-дигидроксиаденина	55
4.10.2.	Ксантиновые камни	55
4.10.3.	Потребление жидкости и питание	55
4.11.	Лекарственные камни [49]	55
4.9.3.	Рекомендации по лечению цистиновых камней	55
4.12.	Матриксные камни	56
4.13.	Камни неизвестного состава [15]	56
5.	ЛИТЕРАТУРА	57
6.	КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ	57

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.

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. Это сокращенные версии, которые требуют обращения к полному тексту рекомендаций. Также опубликован ряд переведенных версий и научных публикаций [1–6]. Все документы доступны на сайте ЕАУ: <http://www.uroweb.org/guideline/urinary-incontinence>.

1.4. История публикаций и резюме по изменениям

1.4.1. История публикаций

ЕАУ опубликовала первые рекомендации по МКБ в 2000 г. Настоящее печатное издание представляет собой ограниченное обновление рекомендаций 2016 г.

1.4.2. Резюме по изменениям

Во всем документе проведены анализ и пересмотр литературы, если это имело значение (см. ниже раздел «Методы»).

Основные изменения в рекомендациях 2017 г.

3.4.1.1. Почечная колика

Данные литературы	УД
Ежедневный прием альфа-блокаторов снижает риск почечной колики, хотя в опубликованной литературе сохраняются противоречия	1b

3.4.2.1.3.2. Передовой опыт ДЛТ

Данные литературы	УД	
Постепенное повышение мощности препятствует повреждению почки		
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	A

3.4.2.2. Показания к активному удалению камней почек

Рекомендации	СР
Показания к активному лечению камней почки включают рост камня, появление обструкции, присоединение инфекции и острую и/или хроническую боль	C

3.4.3.1.2. Фармакологическое лечение, литокинетическая терапия

Данные литературы	УД
ЛКТ эффективна при камнях мочеточника, при которых допустимо консервативное лечение. Она наиболее эффективна при крупных камнях дистального отдела мочеточника	1a

Рекомендации	УД	СР
При отборе пациента для самостоятельного отхождения камней или ЛКТ необходимо учитывать контроль над болевым симптомом, отсутствие признаков сепсиса и достаточный функциональный резерв почки	4	C
Альфа-блокаторы рекомендуются для ЛКТ в качестве одного из вариантов лечения, в особенности при камнях (дистального отдела) мочеточника размером > 5 мм	1a	A
Пациентов следует проинформировать о противоречиях в литературе, рисках, сопутствующих ЛКТ, включая побочные эффекты препаратов, а также о том, что такое применение препаратов не предусмотрено инструкцией†**	1b	A*

† Неизвестно, воздействует тамсулозин на плод или попадает в грудное молоко.

* Степень рекомендаций повышена на основании консенсуса рабочей группы.

** У детей не рекомендуется проводить ЛКТ в связи с недостаточным количеством данных в этой группе.

3.4.3.1.4.1.2. Передовой клинический опыт проведения уретероскопии

Рекомендация	УД
Предварительное стентирование улучшает результаты УРС (особенно при камнях почки)	1b

3.4.3.3. Выбор метода активного удаления камней мочеточника

Данные литературы	УД
УРС является безопасным и эффективным методом лечения при камнях почки у пациентов с ожирением	3
Частота осложнений УРС у больных с морбидным ожирением выше, чем у пациентов с нормальным весом	1a

2. МЕТОДЫ

2.1. Поиск данных

В клинических рекомендациях 2017 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 сентября 2015 г. до 12 октября 2016 г. Поиск проводился в базе данных Medline, EMBASE и библиотеке Кокрана. Всего была найдена 751 публикация, которую оценивали по клинической значимости. Поисковая стратегия опубликована по адресу: <http://uroweb.org/guideline/urolithiasis/?type=appendices-publications>.

Кроме новой литературы, найденной при электронном поиске, авторы дополнительно включили недавно опубликованную статью, поскольку она имеет важное значение для двух разделов (3.4.1.1 «Почечная колика» и 3.4.3.1.2 «Фармакологическое лечение, литокинетическая терапия» [4].

Два раздела текста обновлены по результатам двух систематических обзоров. Они проводились по стандартной методологии Кокрана: <http://www.cochranelibrary.com/about/about-cochrane-systematic-reviews.html>.

Темы систематических обзоров:

1. Размер доступа для миниперкутанной нефролитотрипсии (миниЧНЛТ): систематический обзор [5].
2. Каковы преимущества и недостатки уретероскопии по сравнению с дистанционной литотрипсией в лечении камней верхнего отдела мочеточника: систематический обзор [6].

Использованная в тексте литература оценивалась по уровню доказательности, а рекомендации градируются по степени согласно системе, модифицированной из классификации Оксфордского центра медицинских исследований, основанной на доказательствах [8]. Дополнительную информацию по методологии можно найти в общем разделе «Методологии» настоящего печатного издания или в онлайн-версии на сайте EAU: <http://www.uroweb.org/guideline/>. По указанному адресу также можно просмотреть список ассоциаций, которые оказали поддержку в составлении рекомендаций.

2.2. Анализ

Настоящий документ прошел рецензирование перед публикацией в 2015 г. 2.3. Будущие цели

В пересмотр клинических рекомендаций по мочекаменной болезни 2018 г. будут включены результаты продолжающихся исследований и новых систематических обзоров.

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 регионах отмечается увеличение показателей заболеваемости более чем на 37% за последние 20 лет [9–11].

Камни можно классифицировать по причинам их образования: инфекционные, неинфекционные, вследствие генетических дефектов [13] или образовавшиеся при приеме лекарственных препаратов (лекарственные) (табл. 16.1).

Таблица 16.1. Классификация камней по этиологии*

Неинфекционные камни Оксалаты кальция Фосфаты кальция Мочевая кислота
Инфекционные камни Фосфат магния и аммония Апатит 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 представлены в табл. 16.2.

Таблица 16.2. Состав камня (начало)

Химический состав	Минерал	Химическая формула
Моногидрат оксалата кальция	Вевеллит	$\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$
Дигидрат оксалата кальция	Ведделлит	$\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
Основной фосфат кальция	Апатит	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6 \cdot (\text{OH})_2$
Гидроксид-фосфат кальция	Карбонатапатит	$\text{Ca}_5(\text{PO}_3)_3(\text{OH})$
Бета-трикальций фосфат	Витлокит	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$
Карбонатапатит (фосфат)	Даллит	$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$
Гидрогенфосфат кальция	Брушит	$\text{PO}_4\text{H}_2\text{O}$

Таблица 16.2. Состав камня (окончание)

Химический состав	Минерал	Химическая формула
Карбонат кальция	Арагонит	CaCO_3
Октакальций фосфат		$\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$
Мочевая кислота	Урицит	$\text{C}_2\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_3$
Дигидрат мочевой кислоты	Урицит	$\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
Урат аммония		$\text{NH}_4\text{C}_5\text{H}_3\text{N}_4\text{O}_3$
Кислый урат натрия моногидрат		$\text{NaC}_5\text{H}_3\text{N}_4\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$
Фосфат магния и аммония	Струвит	$\text{MgNH}_4\text{PO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$
Магний фосфорнокислый, 3-водный	Ньюберит	$\text{MgHPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$
Магния-аммония фосфат моногидрат	Диттмарит	$\text{MgNH}_4(\text{PO}_4) \cdot \text{H}_2\text{O}$
Цистин		$[\text{SCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}]_2$
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, 13]. Большое количество рецидивов отмечается в немногим более 10% всех случаев МКБ. Степень риска рецидива камнеобразования определяется химическим составом конкремента и тяжестью заболевания (табл. 16.3) [14, 15].

Таблица 16.3. Высокий риск камнеобразования [14–25] (начало)

Общие факторы
Развитие МКБ в раннем возрасте (особенно у детей и подростков)
Семейный анамнез МКБ
Брушит в составе камней (гидрогенфосфат кальция; $\text{CaHPO}_4 \cdot 2(\text{H}_2\text{O})$)
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
Поликистозная болезнь почек
Нефрокальциноз
Заболевания и патологии ЖКТ (еюноилеальный обходной анастомоз, резекция кишечника, болезнь Крона, мальабсорбция, кишечная гипероксалурия после деривации мочи) и бариатрические операции [21]
Саркоидоз

Таблица 16.3. Высокий риск камнеобразования [14–25] (окончание)

Заболевания, связанные с развитием МКБ
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
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
Хроническое воздействие свинца

3.2. Классификация камней

Камни можно классифицировать по следующим критериям: размер, локализация, рентгенологические характеристики, этиология, минеральный состав и риск рецидива камнеобразования [10, 26–28].

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 верхнем, среднем или дистальном отделе мочеточника и в мочевом пузыре. Лечение камней мочевого пузыря в данных рекомендациях не рассматривается.

3.2.3. Рентгенологические характеристики

Камни можно классифицировать в соответствии с их изображением на обзорной урографии (табл. 16.4), которое зависит от их минералогического состава [28]. Компьютерную томографию (КТ) без контраста используют для классификации камней по плотности, внутренней структуре и составу. Эта информация непосредственно влияет на выбор тактики лечения (см. раздел 3.4.1.4.4) [27, 28]. Стратификация камней по этиологии, составу и риску рецидива представлена в разделе 3.1.

Таблица 16.4. Рентгенологические характеристики

Рентгеноконтрастный камень	Плохая рентгеноконтрастность	Рентгенонегативный 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 появляются характерная боль в пояснице, рвота и иногда повышенная температура, но они могут также протекать бессимптомно [29].

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 мочевых путей (ВМП). Чувствительность УЗИ при камнях мочеточника составляет 45%, специфичность – 94%, а при камнях почки – 45 и 88% соответственно [30, 31].

Чувствительность и специфичность обзорной урографии составляют 44–77 и 80–88% соответственно [32]. Если планируется проведение КТ без контраста, обзорная урография не показана [33], хотя она позволяет дифференцировать рентгенонегативные и рентгеноконтрастные камни. Кроме того, исходные данные можно использовать для сравнения при последующем наблюдении.

Рекомендация	УД	СР
Пациентам с высокой температурой тела или единственной почкой, а также при сомнительном диагнозе МКБ показано немедленное проведение методов визуализации	4	A*

**Степень рекомендаций повышена на основании консенсуса рабочей группы.*

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. В диагностике камней КТ без контраста превосходит ЭУ [34].

Рекомендация	УД	СР
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	A

КТ без контраста позволяет диагностировать камни, содержащие мочевую кислоту и ксантин, которые являются рентгенонегативными, однако камни, вызванные препаратом индинавиром, на КТ не визуализируются [35]. Кроме того, КТ без контраста дает возможность определить плотность камня, внутреннюю структуру, расстояние от камня до кожи и анатомические особенности – параметры, влияющие на выбор метода лечения [28, 36–38]. 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 [39, 42].

Лучевую нагрузку можно снизить благодаря использованию низкодозной КТ [39]. 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% [45]. По результатам метаанализа проспективных исследований [46], средняя чувствительность низкодозной КТ при диагностике МКБ равнялась 96,6% (95% ДИ 95,0–97,8), а специфичность – 94,9% (95% ДИ 92,0–97,0).

Двухэнергетическая КТ позволяет дифференцировать мочекислые камни от кальцийсодержащих камней [47].

3.3.1.2. Инструментальные методы диагностики камней почки

Экскреторная урография 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 [45, 46].

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 [48].

При планировании удаления камня необходимо оценивать анатомию чашечно-лоханочной системы.

Рекомендации	УД	СР
При планировании удаления камня необходимо выполнять контрастное исследование для оценки анатомии чашечно-лоханочной системы	3	A*
В сложных случаях рекомендуется использовать КТ с контрастированием, поскольку она дает возможность провести трехмерную реконструкцию чашечно-лоханочной системы, а также определить плотность камня и расстояние «кожа – камень». Также можно выполнить ЭУ	2a	C

*Степень рекомендаций повышена на основании консенсуса рабочей группы.

3.3.2. Лабораторная диагностика

Всем пациентам с экстренной ситуацией наряду с методами визуализации необходимо проводить ограниченное биохимическое исследование мочи и крови. Для пациентов группы низкого и высокого риска рекомендации одинаковые (табл. 16.5).

Таблица 16.5. Рекомендации: основные лабораторные анализы у экстренных больных с МКБ [15, 16, 49, 50]

Моча	СР
Анализ осадка мочи / анализ с помощью тест-полоски:	A*
<ul style="list-style-type: none"> • эритроциты • лейкоциты • нитрит • рН мочи (приблизительное значение) Микроскопическое исследование мочи и/или бактериальный посев	A
Кровь	
Анализ крови: <ul style="list-style-type: none"> • креатинин • мочева кислота • (ионизированный) кальций • натрий • калий Общий анализ крови С-реактивный белок При планировании или вероятности лечения: коагулограмма (АЧТВ и МНО)	A*

*Степень рекомендаций повышена на основании консенсуса рабочей группы.

3.3.2.1. Основные плановые анализы

Биохимические исследования назначаются всем пациентам с МКБ в одинаковом объеме. Однако если не планируется экстренное лечение, можно не определять уровни натрия, калия, С-реактивного белка и время свертываемости крови.

Более тщательное обследование показано пациентам с высоким риском рецидива камнеобразования [15]. 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). 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 [49, 51].

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 [52–54]. Поляризационная микроскопия дает эквивалентные результаты. Жидкостный химический анализ считается устаревшим методом [52].

Рекомендации	УД	СР
Во всех случаях первичного эпизода МКБ следует проводить анализ состава камня с помощью достоверного аналитического метода (дифракции рентгеновских лучей или инфракрасной спектроскопии)	2	A
Повторный анализ состава камня следует проводить у пациентов: <ul style="list-style-type: none"> • с рецидивом на фоне медикаментозной профилактики; • ранним рецидивом после полного удаления камня; • поздним рецидивом после длительного отсутствия камнеобразования, поскольку состав камня может измениться 	2	B

3.3.3. Диагностика в отдельных группах и при специфических состояниях

3.3.3.1. Методы визуализации при беременности

Для беременных женщин выбор методов диагностики ограничен в связи с тем, что облучение плода связано с тератогенным риском и развитием злокачественных опухолей в детском возрасте. Риск напрямую зависит от внутриутробного возраста и полученной лучевой нагрузки. Во время первого триместра беременности рентгенологические методы проводятся только в том случае, когда альтернативные методы не дают необходимой информации [55, 56].

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, если потребуется). Тем не менее физиологическое расширение при беременности может быть принято за обструкцию мочеточника [57].

В качестве метода второй линии можно использовать магнитно-резонансную урографию (МРУ), чтобы определить уровень обструкции и визуализировать камень как дефект [58, 59].

Низкодозная КТ имеет более низкий уровень лучевой нагрузки, но в настоящее время ее рекомендуется выполнять только как метод последнего выбора [60, 61].

Наблюдения	УД	СР
Предпочтительным методом диагностики является УЗИ	1a	A*
МРТ представляет собой метод второй линии	3	C
Низкодозная КТ должна рассматриваться как метод последнего выбора	3	C

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 [62].

Данные литературы	УД
У детей наиболее распространенными патологиями, не связанными с обменом веществ, считаются пузырно-мочеточниковый рефлюкс, обструкция ЛМС, нейрогенный мочевой пузырь и другие нарушения мочеиспускания [62]	4

3.3.3.2.1. Методы визуализации

При выборе метода диагностики МКБ у детей следует учитывать, что такие пациенты могут не выполнять инструкции, им может потребоваться анестезия, а также то, что они восприимчивы к ионизирующему облучению [63–65]. При обследовании необходимо соблюдать принцип ALARA (настолько низко, насколько разумно достижимо).

3.3.3.2.2. Ультразвуковое исследование

УЗИ является первичным методом диагностики МКБ у детей [63]. 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 [66–70].

Цветная доплерография позволяет сравнить мочеточниковый выброс [67] и резистивный индекс дуговых артерий обеих почек, на основании чего можно определить степень обструкции [68].

Однако УЗИ не позволяет обнаружить камни у более 40% детей с МКБ [69–72] (УД 4) и не предоставляет информации о функции почек.

3.3.3.2.3. Обзорная урография

Обзорный снимок позволяет обнаружить камни и определить их рентгеноконтрастность, а также облегчает последующее наблюдение.

3.3.3.2.4. Экскреторная урография

Доза облучения при ЭУ сравнима с дозой при микционной цистоуретрографии (0,33 мЗв) [73]. Ее основной недостаток заключается в необходимости введения контрастного препарата.

3.3.3.2.5. Спиральная (мультиспиральная) компьютерная томография

Современные режимы КТ позволяют значительно снизить лучевую нагрузку [42, 74].

При использовании спиральной КТ без контраста у детей не удается диагностировать только 5% камней [60, 67, 74]. Если применяется современная высокоскоростная КТ-аппаратура, необходимость в седации и анестезии возникает крайне редко [75].

3.3.3.2.6. Магнитно-резонансная урография

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 [75].

Рекомендации	СР
Всем детям с МКБ необходимо проводить полное метаболическое исследование с учетом состава камня	A
Собирайте камни для анализа, чтобы установить тип камня	A*
При подозрении на МКБ у детей УЗИ является диагностическим методом выбора. Оно должно включать исследование почек, наполненного мочевого пузыря и прилежающих отделов мочеточника	B
Если УЗИ не дает необходимой информации, выполните обзорную урографию (или низкодозную КТ)	

*Степень рекомендаций повышена на основании консенсуса рабочей группы.

3.4. Лечение мочекаменной болезни

3.4.1. Лечение пациента с камнем почки или мочеточника

Выбор тактики лечения при камнях ВМП зависит от нескольких факторов, включая состав камня, размер и выраженность симптомов.

3.4.1.1. Почечная колика

Купирование боли

Первый этап лечения при почечной колике – купирование боли [76].

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), включая метамизол (синоним дипирон), пиразолон, эффективно купируют боль у пациентов с почечной коликой [77, 78] и превосходят по обезболивающему эффекту опиаты. Добавление спазмолитиков к НПВС не улучшает контроль над болью, а по другим типам препаратов, не относящихся к опиатам и НПВС, в литературе представлены ограниченные данные [79]. После НПВС пациентам реже требуется дальнейшая анальгезия в краткосрочной перспективе. Необходимо учитывать, что диклофенак и ибупрофен повышают риск сердечно-сосудистых осложнений. Диклофенак противопоказан пациентам с сердечной недостаточностью (класс NYHA II–IV), ишемической болезнью сердца, заболеваниями периферичес-

ких 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 [80, 81].

Опиаты, особенно петидин, чаще вызывают рвоту по сравнению с НПВС и чаще требуют проведения дальнейшей анальгезии [82] (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 3.4.3.1.2. 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 [83–84]. Хотя диклофенак может влиять на функцию почек у пациентов с почечной недостаточностью, он не оказывает отрицательного влияния при нормально функционирующих почках [85] (УД 1а).

Согласно результатам двойного слепого плацебоконтролируемого исследования, повторные приступы почечной колики отмечались значительно реже у пациентов, получавших НПВС в течение первых семи дней лечения [86]. В отличие от более ранних данных результаты двух крупных исследований высокого качества свидетельствуют о том, что ежедневный прием альфа-блокаторов не уменьшает риск рецидива колики или потребность в обезболивающих у пациентов с камнями дистального отдела мочеточника [87, 88] (раздел 3.4.3.1.2). В самом последнем систематическом обзоре и метаанализе, проведенном Hollingsworth et al. [4], в котором в качестве дополнительного критерия оценивали снижение боли, авторы пришли к выводу, что ЛКТ эффективна в снижении риска повторной колики у больных с камнями мочеточника, для которых допустимо консервативное лечение. При этом ЛКТ наиболее эффективна при крупных камнях дистального отдела.

Если лекарственная терапия не позволяет купировать боль, следует выполнить дренирование с использованием мочеточникового стента или чрескожной нефростомии (ЧН) либо удалить камень.

Данные литературы	УД
Ежедневный прием альфа-блокаторов снижает риск почечной колики, хотя в опубликованной литературе сохраняются противоречия	1b
При симптоматических камнях мочеточника в отдельных случаях можно проводить активное удаление камня в качестве метода лечения первой линии (см. текст)	1b

Рекомендации	СР
При почечной колике следует незамедлительно купировать боль	A
При выборе препарата первой линии терапии следует по мере возможности отдавать предпочтение НПВС, например метамизолу (дипиرون). В качестве альтернативы в зависимости от факторов сердечно-сосудистого риска можно использовать диклофенак*, индометацин или ибупрофен**	A
Предлагайте гидроморфин, пентазоцин или трамадол в качестве второй линии	C

* Диклофенак натрия неблагоприятно влияет на скорость клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов с почечной недостаточностью.

**Рекомендуется для профилактики боли после купирования почечной колики.

3.4.1.2. Лечение сепсиса и/или анурии при обструкции почки

Обструкция почки с признаками инфекции мочевых 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.

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 [89, 90].

Только в одном рандомизированном исследовании [91] оценивали декомпрессию ВМП при обструктивном пиелонефрите. По осложнениям ЧН получено много убедительных данных, но осложнения стентирования описаны не так хорошо [89]. 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 обезболивании [92].

У детей при анурии стентирование используется чаще, чем ЧН [93].

Данные литературы	УД
Для декомпрессии ЧЛС одинаково эффективны мочеточниковый стент и нефростома	1b

Рекомендации	УД	СР
При сепсисе на фоне обструкции камнем показана срочная декомпрессия ЧЛС с помощью чрескожного дренирования или мочеточникового стента	1b	A
Окончательное лечение, направленное на удаление камней, можно проводить только после устранения сепсиса	1b	A

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 [94].

Рекомендации	СР
После декомпрессии рекомендуется взять мочу на посев	A
После этого следует незамедлительно начать антибактериальную терапию (+ интенсивная терапия в случае необходимости)	
После получения результатов посева следует скорректировать схему терапии	

*Степень рекомендаций повышена на основании консенсуса рабочей группы.

3.4.1.3. Общие рекомендации и меры предосторожности при удалении камней

3.4.1.3.1. 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.

Рекомендация	СР
Перед планированием лечения необходимо выполнить посев или микроскопическое исследование мочи	A*

*Степень рекомендаций повышена на основании консенсуса рабочей группы.

Периоперативная антибактериальная профилактика

В литературе отсутствуют убедительные данные по риску инфекции после уретероскопии (УРС) или чрескожной нефролитотомии (ЧНЛТ) [95, 96]. При анализе крупной базы данных пациентов, которым проводилась ЧНЛТ, показано, что при отрицательном результате посева мочи антибактериальная профилактика статистически значимо снижает риск фебрильной температуры и других осложнений в послеоперационном периоде [97]. Для профилактики достаточно одной дозы препарата [98].

3.4.1.3.2. Антитромботическая терапия и лечение МКБ

Пациентов с геморрагическим диатезом или больных, получающих антитромботическую терапию, необходимо направить к терапевту для проведения лечения перед планированием и во время удаления камня [99–103]. При неконтролируемой коагулопатии следующие методы связаны с более высоким риском кровотечения или перинефральной гематомы (для вмешательства высокого риска):

- дистанционная литотрипсия (отношение риска гематомы до 4,2 на фоне антикоагулянтов/антитромботических препаратов) [104] (УД 2);
- ЧНЛТ;
- ЧН;
- лапароскопические операции;
- открытые операции [99, 105, 106].

После коррекции коагулопатии ДЛТ представляется эффективным и безопасным методом [107–111]. В случае неконтролируемого геморрагического диатеза или продолжения антитромботической терапии уретерореноскопия в отличие от ДЛТ и ЧНЛТ является альтернативным подходом, поскольку имеет более низкую травматичность [112–116]. В литературе представлены только данные о превосходстве гибкой уретерореноскопии при лечении камней верхнего отдела мочеточника [113, 117].

Таблица 16.6. Стратификация по риску кровотечения [94–96, 111]

Операции с низким риском кровотечения	Цистоскопия Гибкая цистоскопия Катетеризация мочеточника Установка мочеточникового стента УРС
Операции с высоким риском кровотечения	ДЛТ ЧН ЧНЛТ

Таблица 16.7. Коррекция антитромботической терапии при удалении камней [101–103]

(совместно с кардиологом/терапевтом взвесить риски и преимущества прекращения терапии или откладывания планового хирургического вмешательства) (начало)

	Риск кровотечения	Риск тромбоэмболии		
		Низкий риск	Промежуточный риск	Высокий риск
Варфарин Дабигатран Ривароксабан Апиксабан	Методы лечения низкого риска	Можно продолжить, если МНО в пределах 2,5.	«Мостик»	«Мостик»
	Методы лечения высокого риска	Можно временно отменить на определенный интервал. Настоятельно рекомендуется «мостик».	«Мостик»	«Мостик»
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

Таблица 16.7. Коррекция антитромботической терапии при удалении камней [101–103]
(совместно с кардиологом/терапевтом взвесить риски и преимущества прекращения терапии или откладывания планового хирургического вмешательства) (окончание)

	Риск кровотечения	Риск тромбоза		
		Низкий риск	Промежуточный риск	Высокий риск
Производные тиенопиридона (ингибиторы рецептора P2Y12)	Методы лечения низкого 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. «Мостик» – GPIIb/IIIa-ингибиторы, если отменяется аспирин	Элективное лечение: отложить. Экстренное лечение: отменить за 5 дней до вмешательства и продолжить через 24–72 часа с нагрузочной дозой. «Мостик» – GPIIb/IIIa-ингибиторы

Рекомендации	УД	СР
При бессимптомных камнях чашки предлагайте активное наблюдение пациентам с высоким риском тромбоза осложнений	4	С
У пациентов высокого риска следует принять решение об отмене приема или переходе на антитромботическую терапию совместно с терапевтом	3	В
При необходимости удаления камня и невозможности прекратить антитромботическую терапию рекомендуется проводить ретроградную уретероскопию (гибкую), поскольку она имеет более низкую травматичность	2а	А*

*Степень рекомендаций повышена на основании консенсуса рабочей группы.

3.4.1.3.3. Ожирение

Ожирение может быть фактором повышенного риска для анестезиологического пособия. Кроме того, при ожирении ниже эффективность ДЛТ и ЧНЛТ.

3.4.1.3.4. Состав камня

Особой твердостью отличаются камни, состоящие из брусита, кальция оксалата моногидрата или цистина. Они имеют высокую плотность на КТ без контрастирования [36]. Для успешного удаления крупных камней, для которых ДЛТ оказалась неэффективной, можно проводить ЧНЛТ или ретроградную интравенальную хирургию (РИРХ). При крупном размере таких камней и неэффективности ДЛТ можно проводить ЧНЛТ или УРС.

Рекомендации	УД	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). Камни с плотностью более 1000 HU реже поддаются дроблению с помощью ДЛТ		
Необходимо пытаться растворить рентгенонегативные камни (см. раздел 3.4.2.1.2.2)	2а	В

3.4.1.3.5. «Каменная дорожка»

«Каменной дорожкой» называется скопление фрагментов камней в мочеточнике, которое не отходит в течение определенного времени и препятствует пассажу мочи [119]. «Каменная дорожка» отмечается в 4–7% случаев ДЛТ [120], а основным прогностическим фактором ее образования служит размер камней [121].

Основная опасность «каменной дорожки» заключается в обструкции мочеточника, которая бывает бессимптомной в 23% случаев. Результаты метаанализа, включающего восемь 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 [122–124].

Если «каменная дорожка» не вызывает симптомов, начинать лечение следует консервативными методами. ЛКТ значительно улучшает отхождение камней и уменьшает необходимость в эндоскопической операции [125, 126].

Данные литературы	УД
ЛКТ увеличивает частоту отхождения камней при «каменной дорожке» [125]	1b
Если самостоятельное отхождение маловероятно, показаны другие методы лечения	4
ДЛТ назначается как при наличии симптомов, так и без них, если отсутствует ИМП и имеются крупные фрагменты камней [127]	4
УРС эффективна в лечении «каменной дорожки» [128]	3
Установка стента или нефростомы показана в случаях симптоматической обструкции мочеточника при наличии ИМП или без нее	4

Рекомендации	УД	СР
При ИМП/фебрильной температуре, вызванной «каменной дорожкой», предпочтительно устанавливать нефростому	4	С
Для лечения «каменной дорожки» при наличии крупных фрагментов показана ДЛТ или уретерореноскопия	4	С

3.4.2. Специфическое лечение камней почки

Естественное течение небольших, бессимптомных камней, которые не вызывают обструкцию, и риск прогрессирования остаются не ясными. В настоящее время не достигнуто консенсуса по длительности наблюдения, времени и типу лечения. Доступные варианты включают наблюдение, гемолиз и активное удаление камня.

3.4.2.1. Типы лечения

3.4.2.1.1. Консервативное лечение (наблюдение)

Наблюдение за пациентами с камнями в почках, особенно при их локализации в чашках, зависит от естественного течения заболевания (раздел 3.4.2.2). В проспективном исследовании получены данные в поддержку ежегодного наблюдения бессимптомных камней нижней чашечки размером < 10 мм. При выявлении роста камня необходимо уменьшить интервал между обследованиями. При увеличении размера камня > 5 мм рекомендуется активное лечение [129].

Данные литературы	УД
Остается спорным вопрос о том, следует ли проводить лечение при бессимптомном камне в чашке, размеры которого не меняются в течение шести месяцев, или достаточно ежегодного обследования	

Рекомендация	СР
Если не проводится лечение камня почки, необходимо проводить периодическое наблюдение за симптомами и состоянием камня (первый раз через шесть месяцев, далее ежегодно) с применением УЗИ, обзорной рентгенографии или КТ	A*

*Степень рекомендаций повышена на основании консенсуса рабочей группы.

3.4.2.1.2. Фармакологическое лечение

3.4.2.1.2.1. Чрескожный гемолиз

В настоящее время чрескожный гемолиз используется редко. Его можно проводить при инфекционных и уратных камнях [130, 131]. Для растворения струвитных камней используют раствор Суби G (Suby's G) (10% гемиацидрин, pH 3,5–4) [132].

3.4.2.1.2.2. Пероральный хемолиз (цитратный литолиз)

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 [131, 133]. При планировании 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. Для оценки динамики хемолиза рентгенонегативных камней используют УЗИ, однако в некоторых случаях требуется КТ без контраста.

В случае обструкции мочевыводящих путей камнем из мочевой кислоты показан пероральный хемолиз в сочетании с дренированием мочевыводящих путей [134]. Комбинация подщелачивания и приема тамсулозина позволяет получить максимальную частоту удаления камней дистального отдела мочеточника [134].

Рекомендации	СР
Необходимо объяснить пациенту, как корректировать дозу препарата с учетом уровня pH мочи, на который непосредственно влияет ощелачивающий препарат	A
Необходимо объяснить пациенту, как определять pH мочи с помощью тест-полосок три раза в сутки (через равные промежутки). Также следует измерить уровень pH утренней мочи	A
Следует проводить тщательное наблюдение рентгенонегативных камней во время/после терапии	A*
Врач должен четко объяснить пациенту важность точного соблюдения предписаний	A

*Степень рекомендаций повышена на основании консенсуса рабочей группы.

3.4.2.1.3. Дистанционная литотрипсия

Эффективность ДЛТ зависит от литотриптера и следующих факторов:

- размера, локализации (в мочеточнике, лоханке или чашке) и структуры (твердости) конкремента (см. раздел 3.4.3.2);
- особенностей телосложения пациента (раздел 3.4.2.2);
- особенностей проведения ДЛТ (использование передового опыта, см. ниже).

Каждый из этих факторов оказывает влияние на частоту повторных сеансов лечения и эффективность ДЛТ.

3.4.2.1.3.1. Противопоказания к ДЛТ

ДЛТ имеет ряд противопоказаний, таких как:

- беременность (из-за возможного влияния ударной волны на плод) [135];
- геморрагический диатез, который следует компенсировать не менее чем за 24 часа до и 48 часов после процедуры [136];
- 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 [137];
- анатомическая обструкция мочевыводящих путей дистальнее камня.

3.4.2.1.3.2. 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 образований «каменной дорожки» [122, 124] (УД 1b).

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 [138].

Частота ударной волны

При снижении частоты ударной волны с 120 до 60–90 ударных волн в минуту достигается более высокая частота полного удаления камня [139–144]. Кроме того, с повышением частоты ударной волны усиливается повреждение ткани [145–150].

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.

Использование низкой мощности в начале ДЛТ и постепенное повышение мощности могут вызвать вазоконстрикцию во время проведения ДЛТ [147] и тем самым предотвратить повреждение почки [151–153]. Согласно результатам исследований на животных [154] и нескольких проспективных рандомизированных исследований [155], 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 [156].

В литературе нет убедительных данных в отношении 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).

Данные литературы	УД	
Постепенное повышение мощности препятствует повреждению почки		
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	A

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 [157]. Чаще всего для улучшения акустической связи используют гель для УЗИ [158].

Рекомендация	УД	СР
Необходимо обеспечить правильное использование контактного геля, так как от этого непосредственно зависит эффективность проникновения ударной волны	2a	B

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 [159].

Рекомендация	УД	СР
Проводите дробление под тщательным рентгеноскопическим и/или ультразвуковым контролем	3	A*

* Степень рекомендаций повышена на основании консенсуса рабочей группы.

Обезболивание

Во время процедуры необходимо обеспечить адекватное обезболивание, чтобы ограничить движение пациента и дыхательную экскурсию [160–162].

Рекомендация	УД	СР
Используйте адекватное обезболивание, так как это повышает эффективность дробления, предупреждая вызванные болью движения пациента и увеличение дыхательной экскурсии	4	C

Антибактериальная профилактика

Перед ДЛТ не рекомендуется стандартная профилактика, антибиотики следует назначать пациентам с недавно установленным стентом и с высокой вероятностью инфицирования (например, постоянный катетер, нефростома, инфекционные камни) [50, 163, 164].

Рекомендация	СР
При инфекционных камнях или бактериурии антибактериальную терапию следует начинать перед ДЛТ	C

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].

3.4.2.1.3.3. Осложнения ДЛТ

По сравнению с ЧНЛТ и УРС ДЛТ имеет более низкую частоту осложнений [173, 174] (табл. 16.8).

Таблица 16.8. Осложнения ДЛТ [120, 175–188]

Осложнения			%	Литература
Связанные с фрагментами камней	«Каменная дорожка»		4–7	[120, 175, 176]
	Рост резидуальных фрагментов		21–59	[177, 178]
	Почечная колика		2–4	[179]
Инфекционные	Бактериурия при неинфекционных камнях		7,7–23	[177, 180]
	Сепсис		1–2,7	[177, 180]
Повреждение тканей	Почки	Гематома с клиническими проявлениями	<1	[181]
		Гематома бессимптомная	4	[181]
	Сердечно-сосудистая система	Аритмия	11–59	[177, 182]
		Серьезные сердечные явления	Описания отдельных клинических случаев	[177, 182]
	ЖКТ	Перфорация кишечника	Описания отдельных клинических случаев	[183–185]
		Гематома печени, селезенки	Описания отдельных клинических случаев	[15–88]

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 [189–194].

3.4.2.1.4. Эндоурологические методы удаления камней

3.4.2.1.4.1. Чрескожная нефролитотрипсия

В настоящее время 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) вначале были разработаны для детей, однако их применение у взрослых становится все более популярным.

Хотя эффективность инструментов меньшего калибра считается высокой, она имеет более длительное время операции, а ее преимущества по сравнению со стандартной ЧНЛТ у отдельных пациентов до сих пор не доказаны [195]. В литературе показано, что меньший размер доступа связан с более низким риском геморрагических осложнений, но по этому вопросу необходимо провести больше исследований. Инструменты меньшего калибра несут риск повышения внутрипочечного давления [5, 196–198].

3.4.2.1.4.1.1. Противопоказания

Пациентов, получающих антикоагулянтную терапию, необходимо тщательно наблюдать как перед операцией, так и после нее. Перед ЧНЛТ следует отменить антикоагулянты [112].

К другим важным противопоказаниям относятся:

- нелеченая ИМП;
- опухоль на предполагаемом пути доступа к камню;
- потенциально злокачественная опухоль почки;
- беременность (см. раздел 3.4.3.1).

3.4.2.1.4.1.2. Передовой опыт

Контактная литотрипсия

Существует несколько методов контактного дробления камней (различные системы рассматриваются в разделе 3.4.1.2.1.1.5). 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 [199]. Гибкие эндоскопы требуют сгибания лазерного волокна дробления, и стандартом считается гольмиевый лазер, как и для УРС [200].

Рекомендации	СР
При проведении контактной литотрипсии с помощью ригидного нефроскопа рекомендуется использовать ультразвуковые, баллистические и гольмиевые литотриптеры	A*

*Степень рекомендаций повышена на основании консенсуса рабочей группы.

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) [201].

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	A*

*Степень рекомендаций повышена на основании консенсуса рабочей группы.

Антибактериальная терапия – см. общие рекомендации и меры предосторожности при удалении камней (см. раздел 3.4.1.4.1).

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. В ряде исследований частота полного удаления камня была ниже в положении на спине, даже при большем времени операции. Положение на спине дает больше вариантов для пункции и является предпочтительным при осуществлении доступа в верхнюю чашку или нескольких доступах [202–204]. Вместе с тем в положении на спине можно одновременно осуществить ретроградный доступ к чашечно-лоханочной системе, используя гибкий уретероскоп [205]. Рабочая группа по мочекаменной болезни проводит систематический анализ для изучения этого вопроса.

Пункция

Хотя интраоперационно чаще всего применяется флюороскопия, (дополнительное) использование УЗИ снижает лучевую нагрузку.

Расположение толстой кишки на пути доступа к камню может привести к ее повреждению. 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 [206–209].

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 [210].

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) [5]. 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;
- мочевого затек;
- обструкция мочеточника;
- возможное сохранение бактериурии при «инфекционных» камнях;
- единственная почка;
- геморрагический диатез;
- планируемый чрескожный хемолит.

Установка нефростомы небольшого размера сопровождается менее выраженной болью в послеоперационном периоде [211, 212]. Бездренажная ЧНЛТ (tubeless) выполняется без установки нефростомы. Если не устанавливается нефростома или мочеточниковый стент, такую операцию называют полностью бездренажной (totally tubeless). Выполнение полностью бездренажной ЧНЛТ в несложных случаях позволяет сократить время пребывания больного в стационаре и не имеет недостатков [213–215].

Рекомендация	УД	СР
В несложных случаях бездренажная (tubeless – без нефростомы) или полностью бездренажная (totally tubeless – без нефростомы и мочеточникового стента) ЧНЛТ является безопасным методом	1b	A

3.4.2.1.4.1.3. Осложнения

К наиболее распространенным послеоперационным осложнениям ЧНЛТ относятся фебрильная температура, кровотечение, подтекание мочи по свищу и проблемы, вызванные резидуальными камнями (табл. 16.9).

Таблица 16.9. Осложнения ЧНЛТ [216]

Осложнение	Частота гемотрансфузий	Эмболизация	Подтекание мочи	Фебрильная температура	Сепсис	Торакальные осложнения	Повреждения органов	Летальность	Уровень доказательности
Диапазон	0–20%	0–1,5%	0–1%	0–32,1%	0,3–1,1%	0–11,6%	0–1,7%	0–0,3%	1a
N = 11929	7%	0,4%	0,2%	10,8%	0,5%	1,5%	0,4%	0,05%	

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 [217, 218]. 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 артерии, питающей аневризму.

3.4.2.1.4.2. Уретерореноскопия (ретроградная интратрениальная хирургия)

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 составила 4,5% [219–221]. Цифровые эндоскопы позволяют сократить время операции благодаря высокому качеству изображения [220, 222, 223]. Передовой опыт представлен в разделе 3.4.3.1.4.1.2 «Передовой клинический опыт проведения уретероскопии».

Камни, которые нельзя удалить целиком, необходимо фрагментировать. В случаях, когда трудно проводить дробление камня нижней чашки, его можно переместить в более доступную чашку [224].

Рекомендация	СР
Следует проводить гибкую УРС, когда ЧНЛТ или ДЛТ неприменимы (даже при камнях размером более 2 см). В таких случаях повышен риск повторного вмешательства и установки стента. При сложных камнях альтернативными методами служат открытые или лапароскопические операции	В

3.4.2.1.4.3. Открытые и лапароскопические операции по удалению камней в почке

Совершенствование ДЛТ и эндоурологических операций (УРС и ЧНЛТ) привело к значительному уменьшению показаний для открытых или лапароскопических операций [225–231]. 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 операции [232–239].

Рекомендации	УД	СР
Лапароскопическую или открытую операцию по поводу камней проводят в редких случаях, когда ДЛТ и УРС (гибкая) оказались неэффективными либо имеют низкие шансы на успех	3	С
При наличии соответствующего опыта, прежде чем рассматривать открытую операцию, следует отдавать предпочтение лапароскопии, особенно при центральном расположении камня	3	С

3.4.2.2. Показания к активному удалению камней почек [240]

Показания к активному удалению камней почек включают [240]:

- рост камня;
- камни у пациентов с высоким риском камнеобразования;
- обструкцию, вызванную камнями;
- инфекцию;
- 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 лечения.

Риск клинического проявления или необходимость в лечении составляет около 10–25% в год, что соответствует суммарной пятилетней вероятности на уровне 48,5% [129, 241, 242]. 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 [243]. Хотя некоторые авторы рекомендуют профилактическое лечение таких камней для профилактики почечной колики, гематурии, инфекции и роста камня, в литературе представлены противоречивые данные [242, 244, 245]. При периоде наблюдения почти пять лет после ДЛТ в двух исследованиях показано, что до 25% больных с небольшими резидуальными фрагментами требуется лечение [178, 246]. 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 [240, 247, 248].

Наблюдение	УД
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

Рекомендации	СР
Показания к активному лечению камней почки включают рост камня, появление обструкции, присоединение инфекции и острую и/или хроническую боль	С
При определении тактики лечения необходимо оценивать сопутствующие заболевания и предпочтения пациента	С

3.4.2.3. Выбор метода активного удаления камней почки

Общие рекомендации и меры предосторожности представлены в разделе 3.4.1.3.

3.4.2.3.1. 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 [249–252]. ДЛТ дает высокие показатели полного удаления камней при размере < 20 мм, кроме локализации в нижней чашке [251, 253, 254]. 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. 16.1) [173]. В настоящее время не рекомендуется проводить гибкую УРС в качестве терапии первой линии при камнях размером > 20 мм в неосложненных случаях, поскольку необходимо проводить многоэтапные операции [255–257]. Однако она может быть методом первой линии, если нельзя провести ЧНЛТ.

3.4.2.3.2. Камни в нижних чашках

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, 249, 250, 252, 253, 257–265]. Факторы, снижающие эффективность ДЛТ [260, 266–269]:

- острый угол между шейкой чашки и лоханкой;
- длинная чашка;
- большое расстояние от кожи до камня;
- узкая шейка чашки (табл. 16.10).

Другие анатомические параметры пока не установлены. Эффективность дополнительных методов, таких как инверсия, вибрация, гидратация, остается спорной [270].

Таблица 16.10. Неблагоприятные факторы эффективности ДЛТ при камнях нижней чашки [260, 266, 271]

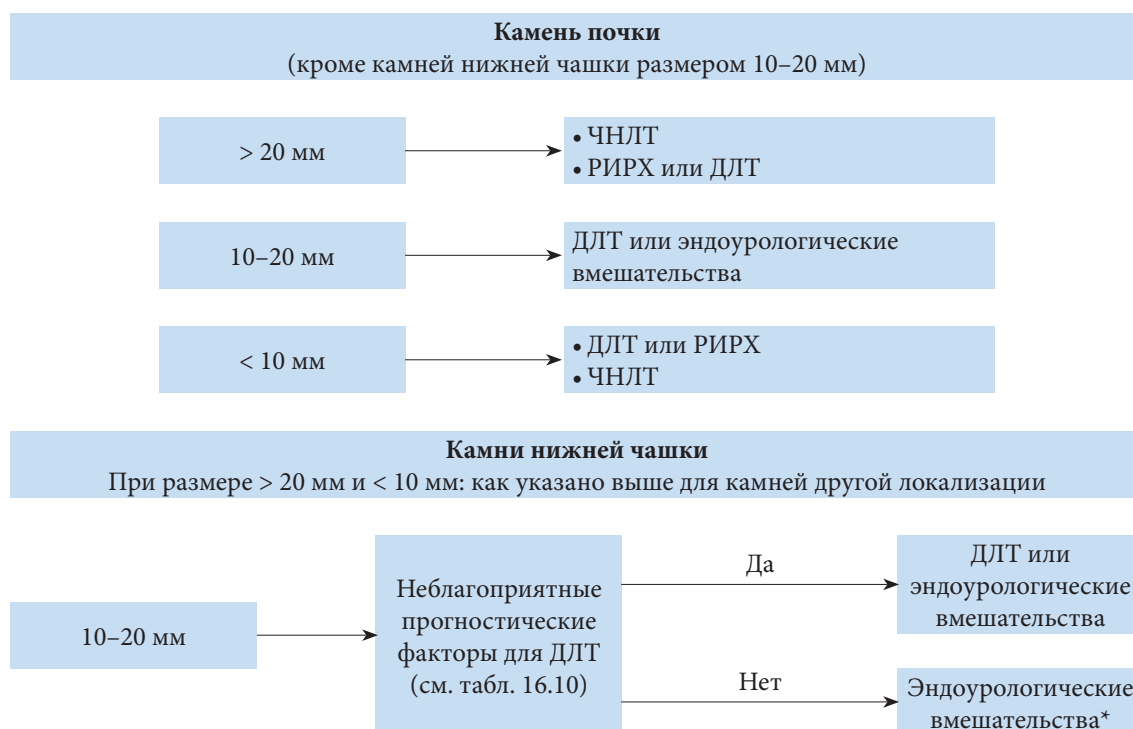
Факторы, снижающие эффективность ДЛТ
Камни, резистентные к ДЛТ (состоящие из моногидрата оксалата кальция, брушита, цистина)
Острый угол между шейкой чашки и лоханкой
Длинная нижняя чашка (> 10 мм)
Узкая шейка чашки (< 5 мм)
Большое расстояние от кожи до камня (> 10 см)

При наличии прогностических факторов неэффективности ДЛТ, возможно, целесообразно проводить ЧНЛТ и РИРХ даже при камнях меньшего размера [258]. Ретроградная внутривенная хирургия имеет сопоставимую эффективность с ДЛТ [173, 253]. В недавно опубликованных исследованиях показано превосходство РИРХ над ДЛТ по частоте полного удаления камней, хотя метод более инвазивный. В зависимости от навыка хирурга РИРХ позволяет удалять камни размером до 3 см [221, 272–274]. В таких случаях часто проводится этапное лечение.

При сложных камнях альтернативными вариантами служат открытые или лапароскопические операции (см. соответствующие главы).

3.4.2.3.3. Рекомендации по выбору метода активного удаления камней почки

Рекомендации	СР
ДЛТ и эндоурологические вмешательства (ЧНЛТ, РИРХ) рекомендуются в качестве методов лечения при камнях размером < 2 см, расположенных в почечной лоханке, а также в верхних или средних чашках	
При камнях размером > 2 см методом первой линии является ЧНЛТ	
Если ЧНЛТ нельзя выполнить при камнях размером > 2 см, проводится гибкая УРС или ДЛТ. В этом случае отмечается более высокая частота последующих вмешательств и установки стента	
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)	



* Термин «эндоурологические вмешательства» включает все варианты ЧНЛТ и УРС.

Рис. 16.1. Алгоритм лечения камней почки

3.4.3. Специфические методы лечения камней мочеточника

3.4.3.1. Виды лечения

3.4.3.1.1. Консервативное лечение/наблюдение

В настоящее время получено недостаточно данных о самостоятельном отхождении камней с учетом их размера [275]. Установлено, что 95% камней размером до 4 мм выходят самостоятельно в течение 40 дней [189].

Информированным пациентам, у которых не развиваются осложнения (инфекция, некупируемая боль, нарушение функции почек), можно предлагать наблюдение.

Рекомендации	УД	СР
Для пациентов с впервые диагностированным небольшим* камнем в мочеточнике при отсутствии показаний к активному удалению камня (см. раздел 3.4.2.2) возможным является динамическое наблюдение с периодическим обследованием	1a	A
Во время наблюдения пациентам можно назначать соответствующую ЛКТ		

* См. данные стратификации [189].

На основании анализа доступных данных нельзя установить точный порог размера камня, при котором он может отойти самостоятельно; < 10 мм считается оптимальным показателем [189]. 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.

3.4.3.1.2. Фармакологическое лечение, литокинетическая терапия

ЛКТ следует назначать только в случае, если пациента устраивает данный метод лечения. ЛКТ необходимо прекращать при развитии осложнений (инфекция, некупируемая боль и нарушение функции почек). В настоящее время изучается ряд препаратов для ЛКТ [276–279]. При использовании альфа-блокаторов побочные эффекты включают ретроградную эякуляцию и артериальную гипотензию [84].

В метаанализе показано, что при приеме альфа-блокаторов или нифедипина у пациентов с камнями в мочеточнике выше вероятность отхождения камня и ниже частота почечных колик, чем у пациентов, не получающих такого лечения [84, 280]. При этом имеются противоречия между результатами этих исследований и нескольких хорошо спланированных многоцентровых плацебо-контролируемых двойных слепых рандомизированных исследований, в которых показано отсутствие или ограниченная эффективность альфа-блокаторов, кроме некоторого преимущества при камнях дистального отдела мочеточника размером > 5 мм [87, 88, 281]. 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 [4]. По результатам хорошо спланированного анализа чувствительности, альфа-блокаторы способствуют самостоятельному отхождению крупных камней мочеточника вне зависимости от локализации.

Рабочая группа пришла к выводу, что ЛКТ эффективна у пациентов с камнями мочеточника, которым можно проводить консервативное лечение. Она наиболее эффективна при крупных камнях (дистального отдела) мочеточника [282].

Данные литературы	УД
ЛКТ эффективна при камнях мочеточника, при которых допустимо консервативное лечение. Наиболее эффективна при крупных камнях дистального отдела мочеточника	1a

На основании исследований с ограниченным числом пациентов [279, 283, 284] (УД 1b) нельзя дать рекомендации по использованию комбинации кортикостероидов и альфа-блокаторов в качестве ЛКТ.

Данные литературы	УД
В настоящее время не получено данных, подтверждающих эффективность кортикостероидов в качестве монотерапии при ЛКТ	1b
Нет достаточных данных в поддержку использования кортикостероидов в комбинации с альфа-блокаторами для улучшения отхождения камней	2a

Рекомендации по ЛКТ	УД	СР
При отборе пациента для самостоятельного отхождения камней или ЛКТ необходимо учитывать контроль над болевым симптомом, отсутствие признаков сепсиса и достаточный функциональный резерв почки	4	С
Альфа-блокаторы рекомендуются в качестве одного из вариантов ЛКТ, в особенности при камнях (дистального отдела) мочеточника размером > 5 мм	1a	A
Пациентов следует проинформировать о противоречиях в литературе, рисках, сопутствующих ЛКТ, включая побочные эффекты препаратов, а также о том, что такое применение препаратов не предусмотрено инструкцией†**	1b	A*
Необходимо проводить контрольное обследование для оценки локализации камня и степени гидронефроза	4	A*

† Неизвестно, воздействует ли тамсулозин на плод или попадает ли он в грудное молоко.

*Степень рекомендаций повышена на основании консенсуса рабочей группы.

**У детей не рекомендуется проводить ЛКТ в связи с недостаточным количеством данных в этой группе.

Проведение ЛКТ в особых ситуациях рассматривается в соответствующих главах.

3.4.3.1.2.1. Длительность литокинетической терапии

Большинство исследований проводилось в течение месяца. В настоящее время отсутствуют данные в поддержку других промежутков времени.

3.4.3.1.3. Дистанционная литотрипсия

Применение передового клинического опыта представлено в разделе 3.4.2.1.4.1.2 (камни почек).

Стентирование

Стентирование перед ДЛТ камней мочеточника не обязательно, поскольку оно не повышает эффективность дробления [189, 285]. После установки стента пациенты часто жалуются на дизурию, учащенное мочеиспускание, императивные позывы к мочеиспусканию и боль в надлобковой области [285].

Рекомендация	УД	СР
При ДЛТ камней мочеточника обязательное стентирование не рекомендуется	1b	A

3.4.3.1.4. Эндоурологические методы

3.4.3.1.4.1. Уретероскопия

В настоящее время стандартом для уретероскопов считается размер дистальной части < 8 Ш. Ригидную УРС можно проводить при камнях любого отдела мочеточника [189]. Технические усовершенствования, а также появление цифровых эндоскопов способствует более частому применению гибких уретероскопов в мочеточнике [219].

3.4.3.1.4.1.1. Противопоказания

Кроме общих противопоказаний, например относящихся к общей анестезии или нелеченой ИМП, УРС может проводиться всем пациентам без каких-либо особых ограничений.

3.4.3.1.4.1.2. Передовой клинический опыт проведения уретероскопии

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 [286].

В случае крупных вколоченных камней в проксимальном отделе мочеточника возможно выполнение антеградной УРС [287] (см. раздел 3.4.3.1.4.2).

Безопасность

В операционной должна быть рентгеноскопическая аппаратура. Настоятельно рекомендуется устанавливать страховую струну-проводник, хотя, по результатам ряда исследований, УРС можно выполнять и без нее [288–290].

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. Симультанная билатеральная УРС дает сопоставимые показатели полного удаления камня, но при этом немного повышается общая частота осложнений (преимущественно легкой степени) [291].

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 внутривидеоочное давление и сократить время операции [292, 293].

Установка кожуха может привести к повреждению мочеточника, хотя риск ниже при предварительном стентировании [294]. В литературе нет данных по отдаленным осложнениям [294, 295]. 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.

Камни можно извлекать с помощью эндоскопических щипцов или корзинки. При гибкой УРС можно применять только корзинки из нитинола [296].

Рекомендация	УД	СР
Рекомендуется устанавливать в мочеточник страховочную струну-проводник	4	A*

* Степень рекомендаций повышена на основании консенсуса рабочей группы.

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 3.4.2.1.4.1.2), поскольку она эффективна при любом типе камня [297, 298]. Пневматические и ультразвуковые литотриптеры имеют высокую эффективность при ригидной УРС [299, 300].

Однако частой проблемой остается миграция камня в почку, для профилактики которой можно установить специальные инструменты проксимальнее камня [301]. ЛКТ после литотрипсии гольмиевым лазером (Ho:YAG) повышает частоту полного удаления камня и уменьшает риск почечной колики [302] (УД 1b).

Рекомендация	УД	СР
При УРС (гибкой) предпочтительно использовать литотрипсию гольмиевым лазером (Ho:YAG)	3	B

Стентирование до и после УРС

В настоящее время стентирование перед УРС не обязательно. Предварительное стентирование облегчает проведение УРС, повышает показатели полного удаления камней и снижает частоту осложнений [303, 304].

В рандомизированных проспективных исследованиях показано, что обязательное стентирование после неосложненной УРС (с полным удалением камней) не требуется; стентирование повышает травматичность вмешательства [305–307]. Вместо стента можно устанавливать мочеточниковый катетер на небольшое время (один день) с аналогичными результатами [308].

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. Альфа-блокаторы уменьшают неприятную симптоматику, связанную со стентированием, и улучшают его переносимость [309, 310]. В недавно опубликованном метаанализе получены данные по улучшению переносимости стента при приеме тамсулозина [311].

ЛКТ после литотрипсии гольмиевым лазером (Ho:YAG) повышает частоту полного удаления камня и уменьшает риск почечной колики [302] (УД 1b).

Рекомендации	УД
После неосложненной УРС стентирование не обязательно	1a
Предварительное стентирование улучшает результаты УРС (особенно при камнях почки)	1b
Альфа-блокаторы уменьшают выраженность симптомов, связанных со стентом, и риск развития колики	1b

3.4.3.1.4.1.3. Осложнения

Общая частота осложнений после УРС составляет 9–25% [189, 312, 313]. Как правило, это незначительные осложнения, не требующие дополнительного вмешательства. Отрыв мочеточника и стриктуры встречаются крайне редко (< 1%). Наиболее важным фактором риска осложнений считаются предшествующие перфорации.

3.4.3.1.4.2. Чрескожная антеградная уретероскопия

Чрескожное антеградное удаление камней в мочеточнике возможно в особых случаях, например при очень крупных вколоченных камнях в проксимальном отделе мочеточника при наличии гидронефроза [314] или отсутствии возможности осуществить ретроградный доступ [287, 315–318].

Рекомендация	СР
Чрескожное антеградное удаление камней в мочеточнике проводится в случаях, когда проведение ДЛТ не показано или оказалось неэффективным, а также если нет возможности осуществить ретроградный доступ	A

3.4.3.1.5. Лапароскопическое удаление камней мочеточника

Удалению камней с помощью лапароскопического доступа посвящено мало исследований (см. раздел 3.4.2.1.4.3). 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 [319, 320]. Эти более инвазивные операции дают высокие показатели полного удаления камней [234].

Рекомендация	УД	СР
При неэффективности эндоскопической литотрипсии или ДЛТ показано выполнение уретеролитотомии лапароскопическим доступом	2	B

3.4.3.2. Показания к активному удалению камней мочеточника [189, 275, 321]

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 3.4.1.3.

Ожирение может снижать эффективность ДЛТ и ЧНЛТ и влиять на тактику лечения.

Рекомендация	УД
При морбидном ожирении эффективность УРС выше, чем ДЛТ	2b

3.4.3.2.1. Коагулопатии

Пациентам с нарушением свертываемости крови можно проводить УРС с незначительным повышением частоты осложнений (см. также раздел 3.4.1.3) [112, 115].

3.4.3.3. Выбор метода активного удаления камней мочеточника (рис. 16.2)

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 [322]. Показано, что УРС безопасна у пациентов с ожирением (ИМТ > 30 кг/м²) со сравнимой эффективностью и часто-

той осложнений. При этом у пациентов с морбидным ожирением (ИМТ > 35 кг/м²) частота осложнений в два раза выше [323].

Рабочая группа по мочекаменной болезни провела систематический обзор для оценки преимуществ и недостатков УРС по сравнению с ДЛТ [6]. 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 вмешательств, но выше частота дополнительных. УРС связана с более высокой частотой осложнений и длительностью 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.



Рис. 16.2. Рекомендованные варианты лечения (если показано активное удаление камня) (СР А*)

* Степень рекомендаций повышена на основании консенсуса рабочей группы.

Данные литературы	УД
УРС является безопасным и эффективным методом лечения при камнях почки у пациентов с ожирением	3
Частота осложнений УРС у больных с морбидным ожирением выше, чем у пациентов с нормальным весом	1a

Рекомендация	СР
Пациентов следует информировать о том, что УРС связана с более высокой вероятностью полного удаления камней за одну операцию	А*
Пациентов следует информировать о том, что УРС связана с более высоким риском осложнений, чем ДЛТ	А*

* Степень рекомендаций повышена на основании консенсуса рабочей группы.

3.4.4. Лечение пациентов с резидуальными камнями

Клиническая проблема резидуальных камней в почке связана с риском:

- образования новых камней (гетерогенное зарождение);
- сохранения ИМП;
- миграции фрагментов с симптомами обструкции и без таковых [178, 324, 325].

Риск развития рецидива у пациентов с резидуальными фрагментами после лечения «инфекционных» камней выше, чем при камнях другого состава [326]. В течение пяти лет лечение требуется 21–59% пациентов при камнях любого состава. При фрагментах > 5 мм вероятность лечения выше, чем при камнях меньшего размера [178, 324, 327]. По данным литературы, фрагменты размером > 2 мм обладают склонностью к росту, хотя это не повышает частоту повторных операций в течение года [328].

3.4.4.1. Лечение

Показания к активному удалению камней и выбор операции основаны на тех же критериях, что и при первичном лечении камней (см. раздел 3.4.2.4), и также включают повторную ДЛТ [329].

При отсутствии показаний к операции для профилактики роста резидуальных фрагментов можно проводить лекарственную терапию с учетом состава камня, группы риска пациента и оценки метаболизма (табл. 16.11) [330–332].

Рекомендация	УД	СР
При хорошо дезинтегрированном камне, расположенном в нижней чашке, инверсионная терапия (перевертывание тела) в сочетании с повышением диуреза и механическим сотрясением улучшают отхождение фрагментов [270]	1a	B

Рекомендация	УД	СР
После ДЛТ и УРС тамсулозин в качестве ЛКТ позволяет улучшить отхождение камней	1a	A

Таблица 16.11. Рекомендации по лечению резидуальных фрагментов

Резидуальные фрагменты, камни (наибольший диаметр)	С клиническими проявлениями	Без клинических проявлений	УД	СР
< 4–5 мм	Удаление камней	Надлежащее наблюдение (в зависимости от факторов риска)	4	C
> 5 мм	Удаление камней		4	C

3.4.5. Лечение МКБ в специфических группах пациентов

3.4.5.1. 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 (как правило, стимуляция преждевременных родов), необходимо выполнять стентирование или ЧН [333–335]. Однако такая терапия, направленная на то, чтобы выиграть время, зачастую плохо переносится пациентами и, как правило, требует многократной замены в течение оставшегося периода беременности в связи с их быстрой инкрустацией. В таких случаях УРС становится эффективной альтернативой [336–338]. Хотя ретроградное эндоскопическое и чрескожное удаление камней почки у беременных технически выполнимо, оно проводится на индивидуальной основе и может выполняться только в центрах с достаточным опытом [339].

Беременность является абсолютным противопоказанием к ДЛТ.

Данные литературы	УД
Если возникает необходимость в лечении, методами первой линии являются стентирование или ЧН	3
УРС выглядит хорошей альтернативой для исключения длительного стентирования/дренирования	1a
В связи с высоким риском инкрустации стентов во время беременности необходимо проводить тщательное наблюдение до полного удаления камней	

Рекомендация	СР
Во всех неосложненных случаях МКБ во время беременности проводится консервативное лечение (за исключением случаев с показаниями к оперативному лечению)	A

3.4.5.2. Лечение МКБ у пациентов с деривацией мочи

3.4.5.2.1. Этиология

После деривации мочи у пациентов имеется высокий риск образования камней в ЧЛС, мочеточнике, кондуите или континентном резервуаре [340–342]. В таких случаях причиной образования камней могут быть метаболические факторы (гиперкальциурия, гипероксалурия и гипоцитратурия), инфицирование уреазопродуцирующими микроорганизмами, инородные тела, секрция слизи и уростаз [343] (см. раздел 3.1.3). В одном исследовании риск повторного образования камней ВМП через пять лет после ЧНЛТ у пациентов с деривацией мочи составил 63% [344].

3.4.5.2.2. Лечение

Для удаления небольших камней ВМП успешно применяется ДЛТ [316, 345]. В большинстве случаев для полного удаления камня требуется эндоурологическое лечение [315]. У пациентов с длинным и извилистым кондуитом ретроградный доступ бывает затруднительным или невозможным.

Данные литературы	УД
Выбор доступа зависит от возможности локализовать устье в кондуите или кишечном резервуаре. При невозможности ретроградного доступа альтернативой является антеградная УРС	4

Рекомендация	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	А*

*Степень рекомендаций повышена на основании консенсуса рабочей группы.

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 [346].

Перед планированием любой чрескожной операции необходимо выполнить КТ, чтобы определить, не располагается ли в проекции предполагаемого доступа кишечник, что может сделать операцию небезопасной [347]. Если кишечник располагается на пути предполагаемого доступа, целесообразно выполнение открытой операции.

3.4.5.2.3. Профилактика

Эти пациенты относятся к группе высокого риска рецидива камнеобразования [344]. 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 удерживающего резервуара [348].

3.4.5.3. Удаление камней у пациентов с нейрогенным мочевым пузырем

3.4.5.3.1. 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 [349]. 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 [350, 351].

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).

3.4.5.3.2. 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 [352]. 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 [353]. Ирригационные протоколы позволяют значительно снизить риск образования камней после аугментационной цистопластики у обездвиженных пациентов с сенсорными нарушениями [348].

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.

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	В

3.4.5.4. Лечение камней в трансплантированных почках

3.4.5.4.1. 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 гиперфльтрацию, сильнощелочную мочу, ПКА и повышенный уровень кальция в крови, вызванный длительно текущим третичным гиперпаратиреозом (ГПТ).

У пациентов с аллотрансплантатом почки частота МКБ составляет 0,2–1,7% [355–357].

Рекомендация	УД	СР
У пациентов с трансплантированной почкой, необъяснимой фебрильной температурой или отсутствием жажды (особенно у детей) необходимо выполнить УЗИ или КТ без контраста для исключения камней [358]	4	В

3.4.5.4.2. Лечение

Определение тактики лечения камней в трансплантированных почках представляет собой трудную клиническую задачу, однако принципы аналогичны тем, что применяются при единственной почке [359–362]. Тактика лечения зависит от дополнительных факторов, включая функцию трансплантата, коагулопатию и анатомические особенности вследствие локализации почки в подвздошной области.

При крупных камнях или камнях в мочеточнике предпочтительно использовать чрескожную антеградную УРС. С появлением гибких уретероскопов с небольшим диаметром и гольмиевого лазера уретероскопия стала привлекательным методом лечения камней в трансплантированной почке. При этом необходимо помнить о риске повреждения соседних органов [363–365]. Ретроградный доступ при трансплантированной почке, как правило, затруднен в связи с расположением пузырно-мочеточникового анастомоза кпереди и извитым мочеточником [366–368].

Данные литературы	УД
Консервативное лечение с тщательным наблюдением возможно только при маленьких бессимптомных камнях у пациентов с абсолютной комплаентностью	
ДЛТ по поводу маленьких камней в чашках имеет низкий риск, но их локализация может вызывать затруднения, что приводит к низкой частоте полного удаления камня [369, 370]	4

Рекомендации	СР
Пациентам после трансплантации почки можно предлагать любые современные методы лечения, включая ДЛТ, гибкую УРС и ЧНЛТ	В
После удаления камней следует проводить оценку метаболизма	А*

*Степень рекомендаций повышена на основании консенсуса рабочей группы.

3.4.5.4.3. Особые случаи, представляющие трудности при удалении камней (табл. 16.12)

Таблица 16.12. Особые случаи, представляющие трудности при удалении камней (начало)

Камни в дивертикуле чашки	<ul style="list-style-type: none"> • ДЛТ, ЧНЛТ (при возможности) или ретроградная интратанальная хирургия (РИРХ) • Также возможно проведение ретроперитонеоскопической операции [371–375] • Пациентов можно избавить от симптомов путем дезинтеграции камня дивертикула, но из-за узкой шейки фрагменты хорошо дезинтегрированного камня останутся на прежнем месте
---------------------------	--

Таблица 16.12. Особые случаи, представляющие трудности при удалении камней (окончание)

Подковообразная почка	<ul style="list-style-type: none"> • Лечение проводится с помощью вышеописанных методов [376] • Отхождение фрагментов после ДЛТ может быть неудовлетворительным • Гибкая УРС дает приемлемые показатели полного удаления камня [377]
Камни при тазовой дистопии почки	<ul style="list-style-type: none"> • ДЛТ, РИРХ, ЧНЛТ или лапароскопическая операция • При ожирении можно проводить РИРХ, ЧНЛТ или открытую операцию
Камни в континентном резервуаре	<ul style="list-style-type: none"> • См. также разд. 3.4.4 • К каждому случаю нужно подходить индивидуально
Пациенты с обструкцией ЛМС	<ul style="list-style-type: none"> • 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 [378–381] • Допустимым вариантом является открытая пластика ЛМС (пиелопластика) с одновременным удалением камня [382]

3.4.6. Лечение детей с МКБ

Во всех развитых странах наблюдается рост заболеваемости МКБ и, кроме того, имеется тенденция к развитию данного заболевания в более раннем возрасте [10, 383, 384]. Более 1% всех случаев МКБ встречаются у пациентов в возрасте до 18 лет. Вследствие плохого питания и расовых факторов в некоторых регионах МКБ у детей остается эндемическим заболеванием (например, в Турции и на Дальнем Востоке); в других регионах уровень заболеваемости сопоставим с развитыми странами [385–388].

Методы диагностики представлены в разделе 3.3.3.2, методы дренирования – в разделе 3.4.1.2.

3.4.6.1. Удаление камней

При выборе операции у детей необходимо учитывать несколько факторов. По сравнению со взрослыми отхождение камней после ДЛТ у детей происходит быстрее [52]. При проведении эндоурологических операций выбор инструментов для ЧНЛТ и УРС проводят с учетом размеров органов у детей. Если возможно провести предварительную оценку состава камня, ее следует принимать во внимание при выборе соответствующей операции по удалению камней (цистиновые камни хуже поддаются дистанционному дроблению).

Наблюдение	УД
У детей самостоятельное отхождение камней происходит чаще, чем у взрослых [62]	4

3.4.6.1.1. Литокинетическая терапия у детей

Применение ЛКТ рассматривается в разделе 3.4.3.1.2, но в нем нет информации по детям. Хотя у взрослых часто применяются альфа-блокаторы, недостаточно данных для подтверждения их безопасности и эффективности у детей. Тамсулозин, возможно, способствует отхождению камней [65, 389–393].

3.4.6.1.2. Дистанционная литотрипсия

ДЛТ остается наименее инвазивным методом лечения МКБ у детей [394–399].

Частота полного удаления камней при краткосрочном наблюдении составляет 67–93%, при отдаленном – 57–92%. У детей ДЛТ более эффективна даже при дроблении более крупных камней. Вместе с тем отхождение фрагментов большого размера происходит быстрее и с меньшим количеством осложнений [306, 400]. Как и у взрослых, более низкая частота ударной волны повышает частоту удаления камня [400]. При локализации в чашках и при аномалии почек и более крупных размерах камня дробление и отхождение фрагментов более затруднительно. Кроме того, в таких случаях выше вероятность обструкции ВМП, и та-

кие дети нуждаются в более тщательном наблюдении. Частота повторных сеансов составляет 13,9–53,9%, а необходимость в дополнительных процедурах и/или операциях варьирует от 7 до 33% [396, 398].

Необходимость в общей анестезии во время ДЛТ зависит от возраста пациента и вида литотриптера. У большинства детей раннего возраста (< 10 лет) применяют общую или диссоциативную анестезию, чтобы избежать движений пациента и камня, а также необходимости повторного позиционирования [396, 398]. При использовании современных литотриптеров у некоторых детей старшего возраста успешно применяется внутривенная седация и анальгезия, управляемая пациентом [401] (УД 2b). Кроме того, высказываются опасения насчет безопасности и биологического влияния ДЛТ на растущую почку и окружающие органы у детей. Краткосрочное и длительное наблюдение не подтвердило необратимых функциональных или морфологических осложнений ударных волн высокой мощности. Учитывая потенциальное нарушение почечной функции (даже если оно временное), с целью безопасности почек необходимо ограничить количество импульсов ударных волн и мощность в каждом сеансе [402–405].

Если из-за крупных размеров камней необходимо стентирование мочеточника, следует рассмотреть проведение альтернативного лечения. После ДЛТ по поводу камней в ВМП редко требуется устанавливать стент, так как предварительное стентирование мочеточника снижает показатели частоты полного удаления камней после первичного лечения [394–396].

Данные литературы	УД
Показания к ДЛТ у детей аналогичны показаниям у взрослых, однако у первых отхождение фрагментов происходит легче	3
Данный метод удаления камней является оптимальным для лечения детей с почечными камнями диаметром < 20 мм ($\approx 300 \text{ мм}^2$)	1b

3.4.6.1.3. Эндоурологические операции

Усовершенствование контактных литотриптеров и создание инструментов малого размера облегчают выполнение ЧНЛТ и УРС у детей.

3.4.6.1.3.1. Чрескожная нефролитотрипсия

Предоперационное обследование и показания к ЧНЛТ у детей аналогичны таковым у взрослых. При наличии инструментов соответствующего размера и использовании ультразвукового контроля возраст не служит противопоказанием, поскольку в настоящее время опытные хирурги могут проводить эту операцию безопасно и с меньшей дозой облучения даже при крупных и сложных камнях [406–410].

Частота полного удаления камня после одной операции составляет от 68 до 100%. Этот показатель повышается при использовании дополнительных вмешательств, включая повторную нефроскопию (second-look), ДЛТ и УРС [406].

Как и у взрослых, бездренажная ЧНЛТ безопасна в хорошо отобранных случаях [411, 412].

Данные литературы	УД
Показания к ЧНЛТ у детей такие же, как и у взрослых пациентов	1a

Рекомендация	СР
У детей ЧНЛТ показана при камнях лоханки или чашечек размером > 20 мм ($\sim 300 \text{ мм}^2$). При камнях мочеточника альтернативным методом является УРС в случае, если ДЛТ выглядит малоперспективной	1b

3.4.6.1.3.2. Уретероскопия

Хотя ДЛТ по-прежнему считается методом первой линии терапии при большинстве камней мочеточника, она малоэффективна при размере > 10 мм, вколоченных камнях, камнях из моногидрата оксалата кальция или цистина, а также при неблагоприятной анатомии и при затруднениях в определении локализации камня [413, 414].

Если ДЛТ выглядит бесперспективной, рекомендуется проводить УРС. С появлением инструментов малого калибра этот метод стал предпочтительным в лечении камней среднего и дистального отделов мочеточника у детей [413–417].

Доказана безопасность и эффективность различных видов литотрипсии, включая ультразвуковую, пневматическую и лазерную (раздел 3.4.3.1.4.1.2) [418, 419].

Рекомендация	УД	СР
Для контактной литотрипсии у детей можно применять ту же аппаратуру, что и для взрослых пациентов (гольмиевый лазер, пневматические и ультразвуковые литотриптеры)	3	С

Гибкая УРС

Несмотря на опасения по поводу возможных рисков и осложнений эндоскопических вмешательств в небольшом по размеру мочеточнике и чашечно-лоханочной системе у детей, с появлением эндоскопов меньшего размера гибкая уретерореноскопия стала эффективным методом лечения камней почки, мочеточника [413, 419–421] и может быть эффективна при камнях нижней чашечки и наличии неблагоприятных факторов для ДЛТ.

Как и у взрослых, предварительное стентирование перед УРС не обязательно. При неполном удалении камня необходимо устанавливать стент до проведения повторной операции. Предварительное стентирование облегчает проведение УРС, повышает частоту полного удаления камня и снижает частоту осложнений [422].

При крупных и сложных камнях ЧНЛТ превосходит по эффективности РИРХ, но при ней выше лучевая нагрузка, частота осложнений и длительность госпитализации [423]. Опыт хирургической бригады имеет важнейшее значение для эффективного проведения обоих вмешательств.

3.4.6.1.3.3. Открытая или лапароскопическая операция

В большинстве случаев МКБ у детей эффективны ДЛТ и эндоскопические методы. Частота проведения открытых операций у детей значительно снизилась [424–426]. Показания к операции включают неэффективность первичного лечения, сложные камни в очень раннем возрасте, врожденную обструкцию мочевых путей, которая требует одновременной хирургической коррекции, серьезные деформации опорно-двигательного аппарата, ограничивающие возможности для эндоскопических операций, а также аномальное расположение почки [394, 395, 407]. Опытные хирурги могут выполнять лапароскопические операции вместо открытых [425, 426].

3.4.6.1.3.4. Особенности метафилактики

Следует учитывать, что, кроме операции по удалению камней, лечение детей с МКБ требует тщательного исследования обмена веществ и факторов окружающей среды в каждом конкретном случае. Обструктивные заболевания в сочетании с нарушениями обмена веществ должны вовремя подвергаться лечению. Дети относятся к группе высокого риска рецидива камнеобразования [65, 428] (раздел 4).

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. 16.3).

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 видов:

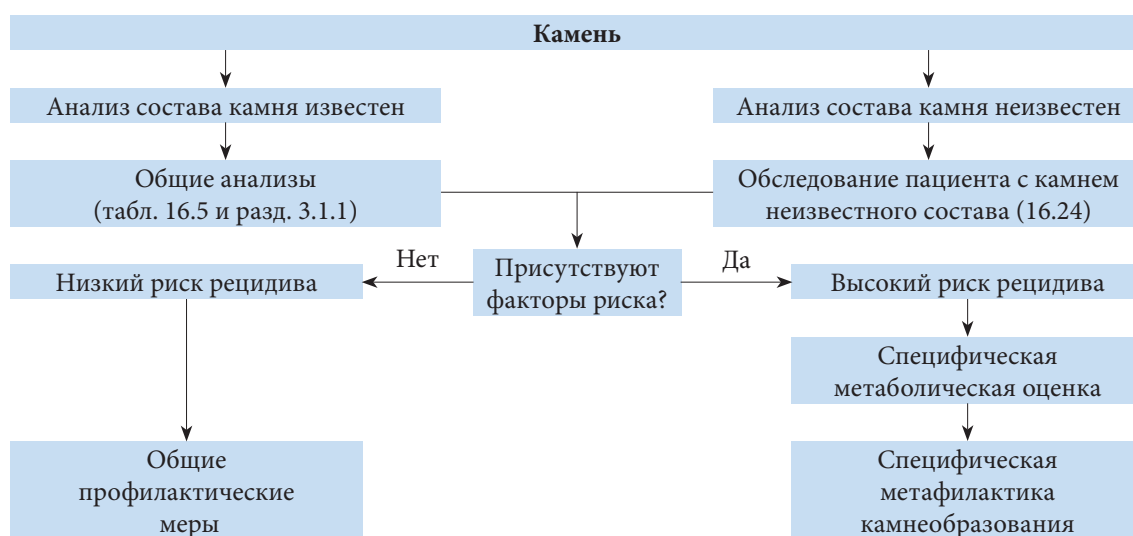


Рис. 16.3. Определение группы низкого или высокого риска камнеобразования

- 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 [429, 430]. 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 ($< 8^{\circ}\text{C}$) для предотвращения спонтанной кристаллизации [431, 432]. 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 четыре раза в день [16, 431] 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 [433]. Как правило, при исследовании разовой порции мочи показатели соотносят с уровнем креатинина [433]. 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 в условиях обычной диеты и активности [434].

Пациентам, получающим лечение, направленное на профилактику повторного камнеобразования, следует проходить регулярное обследование [435]. 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 табл. 16.13–16.16 представлены общепринятые референсные значения для различных лабораторных показателей крови и мочи.

Таблица 16.13. Нормы лабораторных показателей крови для взрослых [436]

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 [437–440]. 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. 16.4)
	≥ 8,0 ммоль/сут (см. рис. 16.4)
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 16.15. Нормы лабораторных показателей в разовой порции мочи: отношение растворимого вещества к креатинину у взрослых [441] (начало)

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

Таблица 16.15. Нормы лабораторных показателей в разовой порции мочи: отношение растворимого вещества к креатинину у взрослых [441] (окончание)

Параметр/возраст пациента	Отношение солей к креатинину	Единицы
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	< 0,56 мг/дл (33 мкмоль/л на СКФ (отношение × уровень креатинина крови))	
> 2 лет		

Таблица 16.16. Референсные показатели суточной мочи для детей [441]**

Экскреция кальция	Экскреция цитрата		Экскреция цистина		Экскреция оксалатов		Экскреция уратов	
	Мальчики	Девочки	< 10 лет	> 10 лет	Все возрастные группы	< 1 года	1-5 лет	> 5 лет
Все возрастные группы								
< 0,1 ммоль/кг/24 ч	> 1,9 ммоль/1,73 м ² /24 ч	> 1,6 ммоль/1,73 м ² /24 ч	< 55 мкмоль/кг/24 ч	< 200 мкмоль/1,73 м ² /24 ч	< 0,5 ммоль/1,73 м ² /24 ч	< 70 мкмоль/кг/24 ч	< 65 мкмоль/кг/24 ч	< 55 мкмоль/1,73 м ² /24 ч
< 4 мг/кг/24 ч	> 365 мг/1,73 м ² /24 ч	> 310 мг/1,73 м ² /24 ч	< 13 мг/1,73 м ² /24 ч	< 48 мг/1,73 м ² /24 ч	< 45 мг/1,73 м ² /24 ч	< 13 мг/1,73 м ² /24 ч	< 11 мг/кг/24 ч	< 9,3 мг/1,73 м ² /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. 16.17. 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 16.17. 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 рН 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 [442–444]. Действие фруктовых соков в основном связано с содержанием в них цитратов или бикарбонатов [445]. Если в них содержатся ионы водорода, то конечным результатом будет нейтрализация. Однако если присутствует калий, повышается рН и уровень цитратов [446, 447]. 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 [444, 448].

4.2.2. Питание

Питание должно быть сбалансированным, с употреблением всех видов продуктов, но без злоупотребления каким-либо из них [444, 449, 450].

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 [451–454]. Благодаря содержанию щелочей в растительных продуктах достигается повышение рН мочи.

Оксалаты: следует ограничивать потребление продуктов, богатых оксалатами, чтобы избежать их избытка [445], 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 [455]. 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 [456, 457] 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 рН 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 [452, 458]. Ежедневное потребление кальция должно составлять 1000–1200 мг/сут [16]. Не рекомендуется принимать препараты кальция, за исключением пациентов с кишечной гипероксалурией, при которой следует принимать кальций во время еды для связывания оксалатов в кишечнике [444, 457, 459]. 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 [460].

Натрий: ежедневное потребление натрия не должно превышать 3–5 г [16]. 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 [456, 457]. Только у женщин подтверждена прямая зависимость между потреблением натрия и риском первичного камнеобразования [458, 461]. 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 [462, 457] и камнях из мочевой кислоты. Потребление пуринов не должно превышать 500 мг/сут [16].

4.2.3. Образ жизни

На риск камнеобразования влияют факторы, связанные с образом жизни, например ожирение [464] и артериальная гипертензия [465, 466].

4.2.4. Рекомендации по метафилактике

Рекомендации	УД	СР
Следует рекомендовать пациентам употреблять большое количество жидкости, чтобы суточный диурез составлял > 2,5 л	1b	A
Пациентам с небольшим объемом суточной мочи необходимо рекомендовать принимать больше жидкости	1b	A

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 табл. 16.18 приводятся основные характеристики наиболее часто употребляемых препаратов для метафилактики.

Таблица 16.18. Лекарственные препараты, которые используются для метафилактики камнеобразования: характеристики, особенности и дозы (начало)

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 рН мочи	Оксалаты кальция Мочевая кислота Цистин	[49, 444, 467-474]
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-дигидроксиаденин	[475-479]
Кальций	Кишечная гипероксалурия	1000 мг/сут	Прием за 30 мин до еды	Оксалаты кальция	[457-459]
Каптоприл	Цистинурия Активное снижение уровня цистина в моче	75-150 мг	Препарат второй линии из-за выраженных побочных эффектов	Цистин	[480, 481]
Фебуксостат	Гиперурикозурия Гиперурикемия	80-120 мг/сут	Противопоказан при обострении подагры, беременности Образование камней из ксантина	Оксалаты кальция Мочевая кислота	[482, 483]
L-метионин	Подкисление мочи	600-1500 мг/сут	Гиперкальциурия, деминерализация костей, системный ацидоз Не подходит для длительного применения	Инфекционные камни Аммония урат Фосфаты кальция	[49, 484, 485]

Таблица 16.18. Лекарственные препараты, которые используются для метафилактики камнеобразования: характеристики, особенности и дозы (окончание)

Препарат	Показания	Доза	Специфика и побочные эффекты	Тип камня	Литература
Магний	Изолированная гипомagneзурия Кишечная гипероксалурия	200–400 мг/сут Дети: 6 мг/кг/сут	Коррекция дозы при почечной недостаточности. Диарея, хроническая потеря щелочей, гипоцитратурия	Оксалаты кальция	[486, 487] данные низкого уровня
Натрия бикарбонат	Подщелачивание Гипоцитратурия	4,5 г/сут		Оксалаты кальция Мочевая кислота Цистин	[488]
Пиридоксин	Первичная гипероксалурия	Исходная доза 5 мг/кг/сут Максимальная – 20 мг/кг/сут	Полинейропатия	Оксалаты кальция	[489]
Тиазиды (гидрохлортиазид)	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	[49, 486, 490–498]
Тиопронин	Цистинурия Активное снижение уровня цистина в моче	Исходная доза 250 мг/сут Максимальная – 2000 мг/сут	Риск тахифилаксии и протеинурии	Цистин	[499–502]

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.

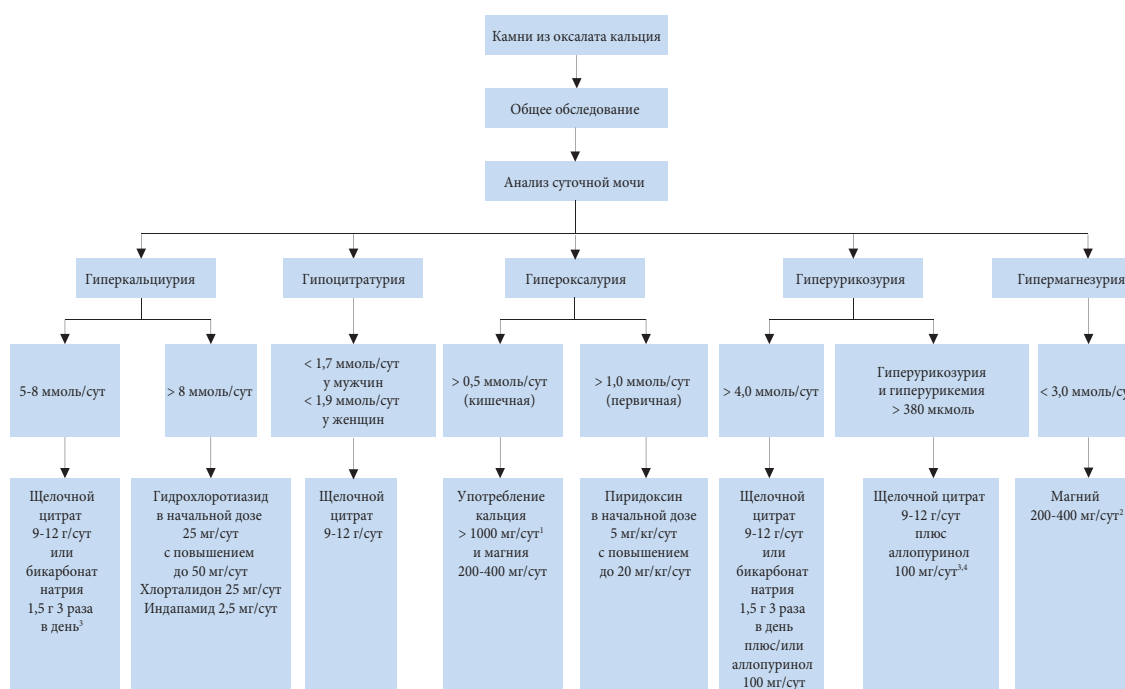
4.4.2. Интерпретация результатов и этиология

Алгоритм диагностики и лечения при камнях из оксалата кальция представлен на рис. 16.4 [49, 444, 468–470, 475–477, 482, 486–488, 490–497, 503–507].

К наиболее частым метаболическим нарушениям, выявляемым у пациентов с камнями из оксалата кальция, относится гиперкальциурия, которая встречается в 30–60% случаев, гипероксалурия (26–67%), гиперурикозурия (15–46%), гипомagneзурия (7–23%) и гипоцитратурия (5–29%). Эти показатели могут варьировать в зависимости от этнической принадлежности [503].

- 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 рН 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 м²/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.
- Гипомагнизурия (< 3,0 ммоль/сут) может быть связана с низким поступлением с пищей или недостаточным всасыванием в кишечнике (хроническая диарея).



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 [466, 473]

⁴ Фебуксостат 80 мг/сут

Рис. 16.4. Алгоритм диагностики и лечения при камнях из оксалата кальция

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. 16.4 представлены диагностический алгоритм и фармакологическое лечение при камнях из оксалата кальция [49, 444, 468–470, 475–477, 482, 486–488, 490–497, 503–507]. 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 [444].

4.4.4. Рекомендации по фармакологическому лечению пациентов с изменениями состава мочи (биохимического анализа суточной мочи)

Показатели мочи	Рекомендуемое лечение	УД	СР
Гиперкальциурия	Тиазид + цитрат калия	1a	A
Гипероксалурия	Ограничение потребления оксалатов	2b	A
Кишечная гипероксалурия	Цитрат калия	3–4	C
	Препараты кальция	2	B
	Ограничение потребления жира и оксалатов	3	B
Гипоцитратурия	Цитрат калия. При непереносимости цитрата калия – натрия бикарбонат	1b	A
		1b	A
Гиперурикозурия	Аллопуринол	1a	A
	Фебуксостат	1b	A
Высокое содержание натрия	Ограничение потребления соли	1b	A
Низкий объем выделяемой мочи	Увеличение потребления жидкости	1b	A
Содержание мочевины, свидетельствующее о высоком потреблении животных белков	Ограничение потребления животных белков	1b	A
Нарушений не обнаружено	Высокое потребление жидкости	2b	B

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 возможным 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 ПТГ (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. 16.5.

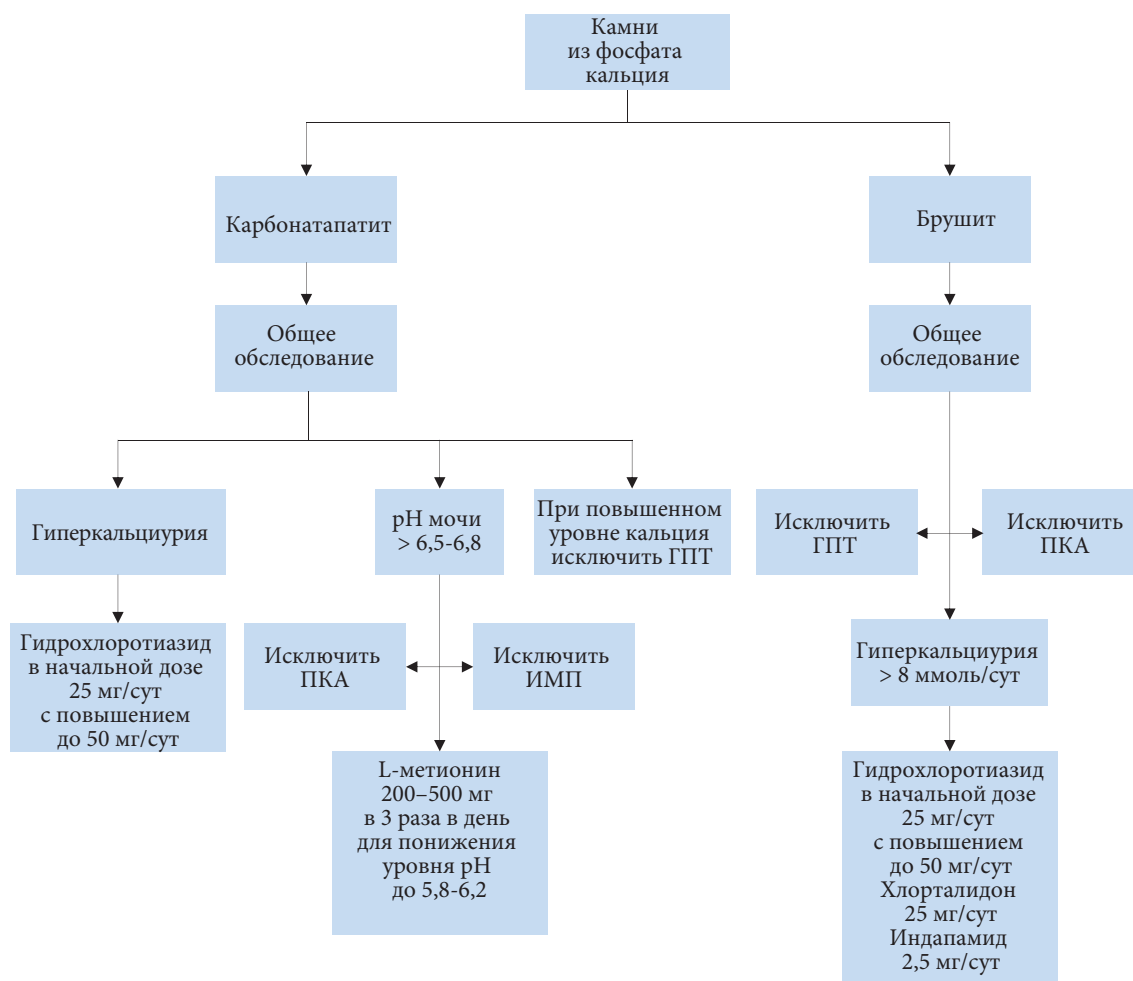


Рис. 16.5. Алгоритм диагностики и лечения при камнях из фосфата кальция

4.5.3. Медикаментозное лечение [49, 444, 490, 491, 495, 507]

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 рН мочи > 6,2 целесообразно назначение L-метионина для подкисления мочи. При камнях из фосфата кальция, вызванных инфекцией, необходимо соблюдать рекомендации для «инфекционных» камней.

4.5.4. Рекомендации по лечению камней из фосфата кальция

Фактор риска в моче и предлагаемое лечение	УД	СР
Назначить тиазиды при гиперкальциурии	1a	A
Рекомендовать подкислять мочу при изменениях рН	3–4	C
Назначить антибиотики при ИМП	3–4	C

4.6. Нарушения и заболевания, связанные с образованием кальциевых камней

4.6.1. Гиперпаратиреоз [508–511]

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. Вылечить первичный ГПТ можно только хирургическим вмешательством.

4.6.2. Гранулематозные болезни [511]

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 [489]

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 л в день для взрослых (для детей – 1,5 л/м² 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).

Фактор риска в моче и предлагаемое лечение первичной гипероксалурии	УД	СР
Направить пациента с выявленной ПГ в специализированный центр, в котором проводится многопрофильное лечение		
Назначить пиридоксин при ПГ	3	В

4.6.4. Кишечная гипероксалурия [459, 512]

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 рН мочи, снижение уровня кальция в моче и объема мочи. Все перечисленные нарушения приводят к значительному пересыщению оксалата кальция, кристаллурии и камнеобразованию.

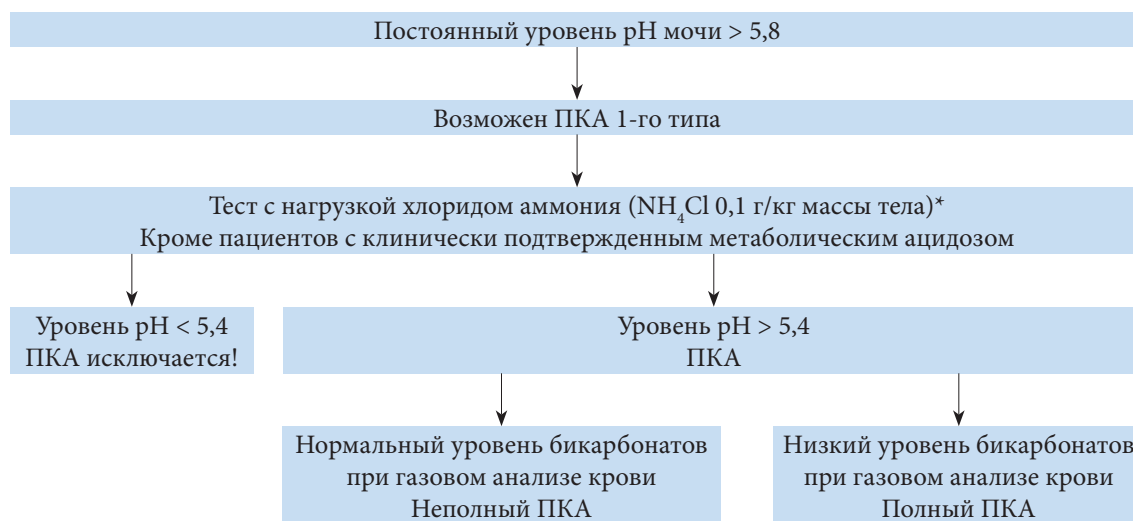
К специфическим профилактическим мерам относятся:

- ограничение потребления пищи, богатой оксалатами;
- ограничение потребления жиров;
- прием препаратов кальция во время еды, чтобы обеспечить связывание оксалата с кальцием в кишечнике [459, 512];
- достаточное потребление жидкости для компенсации потери жидкости вследствие диареи;
- терапия щелочными цитратами для повышения рН мочи и содержания цитратов.

Фактор риска в моче и предлагаемое лечение кишечной гипероксалурии	УД	СР
Назначить калия цитрат	4	С
Рекомендовать пациентам дополнительный прием кальция	2	В
Рекомендовать пациентам соблюдать диету с пониженным содержанием жира и оксалатов	3	В

4.6.5. Почечный канальцевый ацидоз [513, 514]

ПКА развивается вследствие нарушения секреции протонов или реабсорбции бикарбонатов в нефронах. Чаще всего камни в почках образуются при дистальном ПКА 1-го типа. На рис. 16.6 представлена схема диагностики ПКА. В табл. 16.19 приводятся приобретенные и врожденные причины ПКА.



* 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. 16.6. 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, первичный ГПТ и лекарственно-индуцированные случаи (например, при приеме зонисамида). В табл. 16.19 представлены наследственные причины ПКА.

Таблица 16.19. Фармакологическое лечение ПКА

Тип – наследственный	Ген/продукт гена/функция	Фенотип
Аутосомно-доминантный	SLC4A1/AE1/Cl-бикарбонатный обменник	Гиперкальциурия, гипокалиемия, остеомаляция
Аутосомно-рецессивный с потерей слуха	АТР6V1B1/B1 субъединица вакуолярной H ⁺ -АТФ-азы/секреция протонов	Гиперкальциурия, гипокалиемия, рахит
Аутомосомно-рецессивный	АТР6V0A4/A4 субъединица вакуолярной H ⁺ -АТФ-азы/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. 16.20). Щелочная нагрузка снижает канальцевую реабсорбцию цитрата, что приводит к нормализации выведения цитрата и 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 16.20. 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
Неадекватная рН мочи	Внутриклеточный ацидоз в нефронах	Щелочной цитрат 9–12 г/сут, разделенных на 3 дозы или бикарбонат натрия 1,5 г 3 раза в день

Фактор риска в моче и предлагаемое лечение ПКА	УД	СР
Назначить калия цитрат при дистальном ПКА	2b	B
Назначить тиазид + калия цитрат при гиперкальциурии	1a	A

4.6.6. Нефрокальциноз [441]

Термином «нефрокальциноз» обозначают повышенное отложение кристаллов в корковом и мозговом веществе почек. Это заболевание может развиваться самостоятельно или сопровождаться образованием камней. Нефрокальциноз связан с различными нарушениями обмена веществ. К основным факторам риска относятся: ГПТ, ПГ, ПКА, нарушения обмена витамина D, гиперкальциурия и гипоцитратурия неясного происхождения, а также генетические нарушения, включая болезнь Дента, синдром Барттера и медулярно-губчатую почку. Поскольку этиология нефрокальциноза 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 ПТТ (в случае повышенного уровня кальция), витамин D и метаболиты, витамин А, натрий, калий, магний, хлорид и газовый анализ крови. Анализ мочи включает определение уровня рН (не менее четырех 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 [16]. Уратные камни составляют около 10% всех камней почки [515]. Они связаны с гиперурикозурией или низким уровнем рН. Гиперурикозурия может быть вызвана особенностями питания, эндогенным избыточным образованием (ферментными нарушениями), миелопролиферативными заболеваниями, синдромом лизиса опухоли, лекарственными препаратами, подагрой или катаболическим обменом веществ [516]. Низкий уровень рН, 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) [516].

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 третьего и четвертого уровня доказательности.

4.7.1. Диагностика

На рис. 16.7 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, рН 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 рН 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 рН 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 [517, 518]. Кристаллизация урата аммония происходит при рН мочи $> 6,5$, высоком уровне мочевой кислоты, когда аммоний выступает в роли катиона [519–521].

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. 16.7 [16, 433, 515–527]. При камнях из мочевой кислоты аллопуринол может изменить кристаллическую решетку камня у пациентов с подагрой, которая становится похожей на таковую у больных без подагры [528].

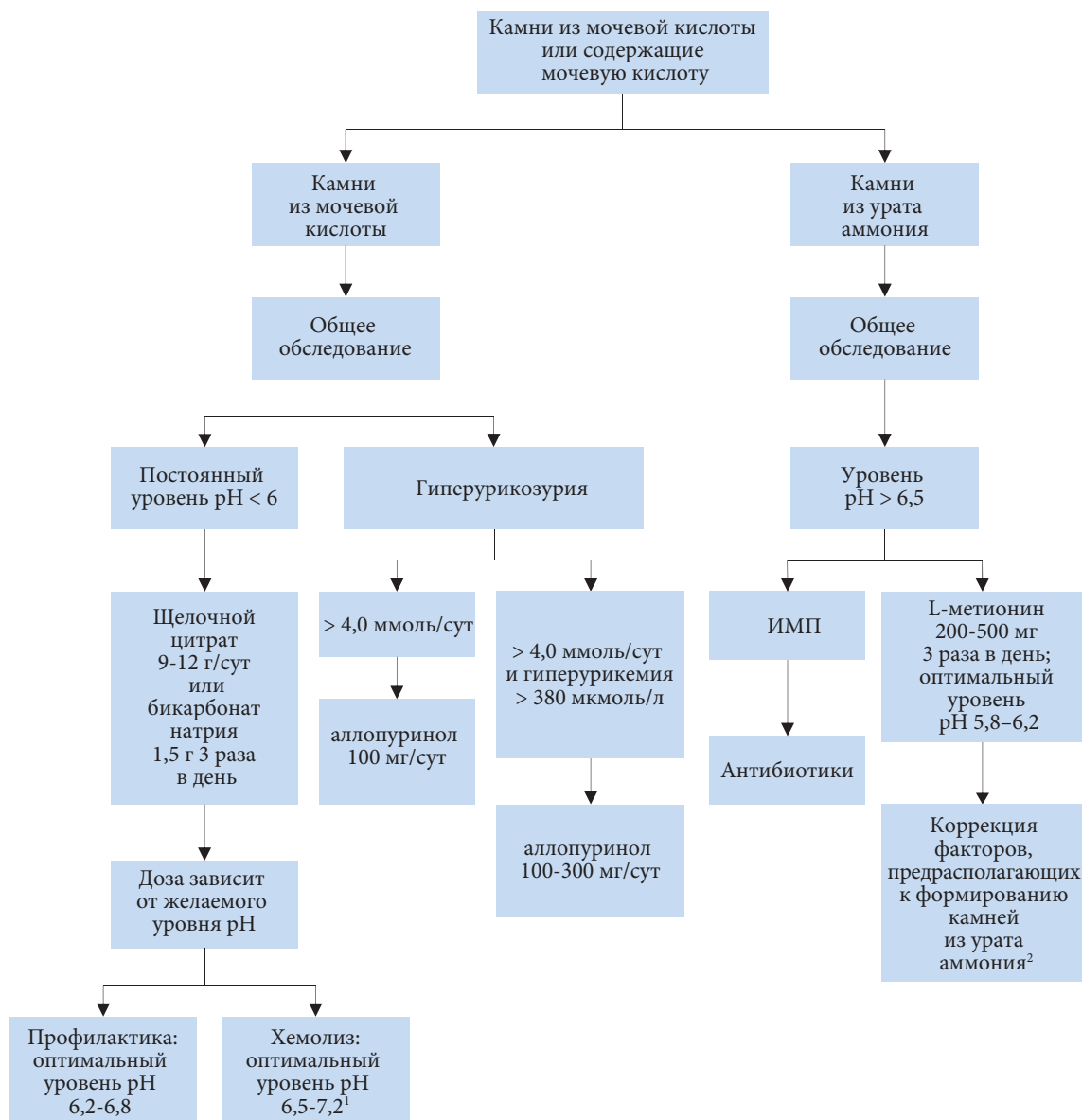


Рис. 16.7. Алгоритм диагностики и лечения при камнях из мочевой кислоты и урата аммония

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 мочевины [529]. Ряд факторов предрасполагают пациентов к образованию струвитных камней (табл. 16.21) [530].

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. 16.22). Карбонатапатит начинает кристаллизоваться при уровне pH > 6,8. Струвит выпадает в осадок только при pH > 7,2 [531, 532]. *Proteus mirabilis* выделяется более чем в половине случаев ИМП, вызванной уреазопродуцирующими бактериями [533, 534].

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 [530], короткий или длительный курс антибактериальной терапии [535], подкисление мочи с помощью метионина [484] или хлорида аммония [536], а также угнетение уреазы [537, 538]. В редких случаях при особо тяжелой инфекции возможно назначение ацетогидроксамовой кислоты [537, 538] (рис. 16.8), однако она зарегистрирована/одобрена не во всех странах Европы.

4.8.3. Рекомендации по лечению инфекционных камней

Рекомендации	УД	СР
Максимально полное хирургическое удаление камней	3–4	A*
Короткий курс антибиотиков	3	B
Длительный курс антибиотиков при рецидивной инфекции	3	B
Подкисление мочи: хлорид аммония 1 г 2–3 раза в день	3	B
В качестве альтернативы для подкисления мочи: метионин 200–500 мг 1–3 раза в день	3	B
Рассмотреть назначение ингибиторов уреазы в случае особо тяжелой инфекции (если зарегистрированы)	1b	A

*Степень рекомендаций повышена на основании консенсуса рабочей группы.

Таблица 16.21. 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 16.22. Наиболее важные виды уреазопродуцирующих бактерий

Облигатные уреазопродуцирующие бактерии (> 98%)
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Proteus</i> spp. • <i>Providencia rettgeri</i> • <i>Morganella morganii</i> • <i>Corynebacterium urealyticum</i> • <i>Ureaplasma urealyticum</i>
Факультативные уреазопродуцирующие бактерии
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Enterobacter gergoviae</i> • <i>Klebsiella</i> spp. • <i>Providencia stuartii</i> • <i>Serratia marcescens</i> • <i>Staphylococcus</i> spp.
ВНИМАНИЕ
Примерно 0–5% штаммов <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterococcus</i> и <i>Pseudomonas aeruginosa</i> могут вырабатывать уреазу

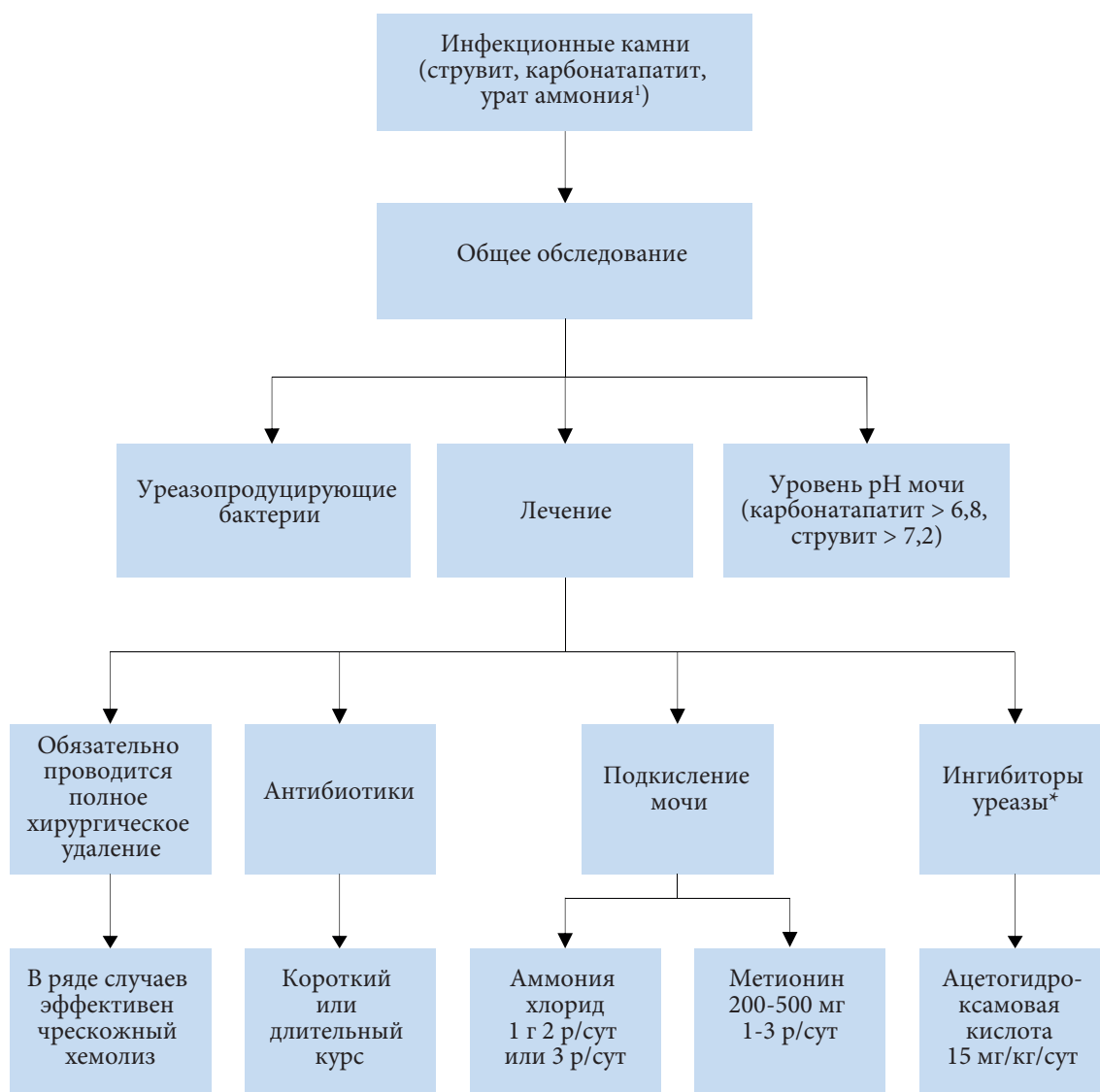


Рис. 16.8. Алгоритм диагностики и лечения при инфекционных камнях

¹ Обсуждается в разделе камней из мочевой кислоты

* Если зарегистрированы

4.9. Цистиновые камни

Цистиновые камни составляют 1–2% всех камней у взрослых и 6–8% камней у детей [26, 539]. Все пациенты с цистиновыми камнями относятся к группе высокого риска рецидива.

4.9.1. Диагностика

Необходимо выполнить анализ крови на креатинин. Анализ мочи должен включать измерение объема, pH, удельного веса, а также содержание 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 [540].
- Пациентам с цистинурией не обязательно проводить генотипирование при коррекции цистинурии [541, 542].
- Редуктивное лечение направлено на расщепление дисульфида цистеина. Для оценки эффективности крайне важно проводить дифференциацию цистина, цистеина и лекарственных-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 [543].
- 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.
- Количественная оценка суточной экскреции цистина подтверждает диагноз при отсутствии результатов анализа камня.
- Повышенным считается уровень более 30 мг/сут [544, 545].

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 [546].

Крайне важным является повышение диуреза. Суточный объем мочи должен составлять не менее 3 л [547].

Для этого необходимо равномерно в течение дня потреблять большое количество жидкости.

4.9.2.1. Медикаментозное лечение при цистиновых камнях

Основной способ предотвращения кристаллизации цистина заключается в поддержании уровня pH > 7,5, чтобы повысить растворимость цистина, и обеспечении соответствующего восполнения жидкости – не менее 3,5 л/сут для взрослых и 1,5 л/м² поверхности тела для детей.

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 тиопрониона 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 $\geq 3,0$ ммоль/сут или в случаях рецидива камнеобразования, без эффекта от других профилактических мероприятий.

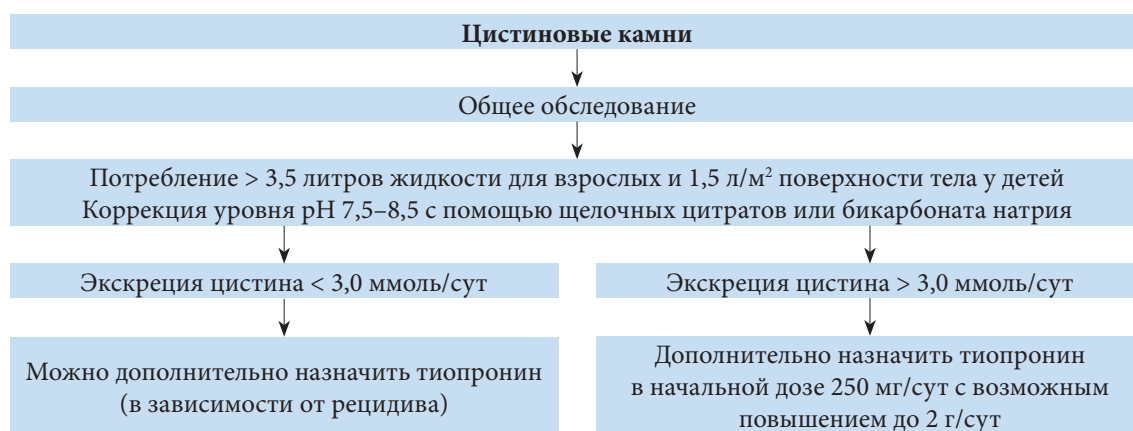


Рис. 16.9. Коррекция метаболических нарушений при цистиновых камнях

4.9.3. Рекомендации по лечению цистиновых камней

Методы лечения	УД	СР
Разведение мочи Рекомендуется большое потребление жидкости, чтобы суточный диурез превышал 3 л. Для этого следует выпивать не менее 150 мл жидкости в час	3	В
Подщелачивание При экскреции цистина менее 3 ммоль/сут следует назначать цитрат калия 3–10 ммоль 2–3 раза в день для достижения рН > 7,5	3	В
Комплексообразование с цистином При экскреции цистина более 3 ммоль/сут или неэффективности других методов: дополнительно назначить тиопронин 25–2000 мг/сут	3	В

4.10. Камни из 2,8-дигидроксиаденина и ксантиновые камни [17]

Данные виды камней встречаются редко. Все пациенты с камнями из 2,8-дигидроксиаденина и ксантина относятся к группе высокого риска рецидива. 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 [49]

Лекарственные камни образуются вследствие приема лекарственных препаратов [548] (табл. 16.23). Выделяют два вида лекарственных камней:

- образованные в результате кристаллизации соединений препарата;
- образованные вследствие неблагоприятных изменений состава мочи под действием препарата.

Таблица 16.23. Препараты, вызывающие образование камней

Активные соединения, которые кристаллизуются в моче

- Аллопуринол/оксипуринол
- Амоксициллин/ампициллин
- Цефтриаксон
- Хинолоны
- Эфедрин
- Индинавир
- Трисиликат магния
- Сульфонамид
- Триамтерен
- Зонисамид

Вещества, влияющие на состав мочи

- Ацетазоламид
- Аллопуринол
- Гидроокись алюминия и магния
- Аскорбиновая кислота
- Кальций
- Фуросемид
- Слабительные средства
- Метоксифлуран
- Витамин D
- 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 *Proteus 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 [233].

4.13. Камни неизвестного состава [15]

Первым этапом в определении факторов риска является тщательное ведение и сбор анамнеза (табл. 16.24).

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 рН мочи < 5,8 в течение всего дня способствует кристаллизации мочевой кислоты. Постоянный уровень рН 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 патогномично 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, гомоцистинурией или больных, которые принимают различные препараты, включая ампициллин или сульфамидные препараты [549, 550].

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.

Таблица 16.24. Рекомендации по обследованию пациентов при камнях неизвестного состава

Тип исследования	Вид исследования
Сбор анамнеза	<ul style="list-style-type: none"> • Камни в анамнезе (в том числе семейный анамнез) • Особенности питания • Медицинский анамнез
Методы визуализации	<ul style="list-style-type: none"> • УЗИ при подозрении на камни • КТ без контраста • (Определение плотности по шкале Хаунсфилда предоставляет информацию о возможном составе камня)
Анализ крови	<ul style="list-style-type: none"> • Креатинин • Кальций (ионизированный кальций или общий кальций + альбумин) • Мочевая кислота
Анализ мочи	<ul style="list-style-type: none"> • рН мочи (измерение после каждого мочеиспускания, не менее 4 раз в день) • Тест-полоска: лейкоциты, эритроциты, нитрит, белок, рН, удельный вес • Бактериальный посев мочи • Микроскопия осадка мочи (утренней мочи) • Тест с цианид-нитропруссидом (для исключения цистина) <p>Дальнейшее исследование зависит от результатов вышеприведенных тестов</p>

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.

Рекомендации по детской урологии

S. Tekgül (председатель), H.S. Dogan, R. Kocvara, J.M. Nijman
(вице-председатель), C. Radmayr, R. Stein

Помощники в написании рекомендаций: M.S. Silay, S. Undre,
J. Quaedackers

Перевод: К.А. Ширанов

Научное редактирование: И.В. Казанская, А.Ю. Павлов

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
3.6.4.	Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению врожденного искривления полового члена	9
3.5.7.	Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению гипоспадии	9
3.12.5.	Резюме по данным литературы и рекомендации по обструкции ЛМС и устья мочеочника	9
2.	МЕТОДЫ	10
2.1.	Рецензирование	10
2.2.	Будущие цели	10
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	11
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	12
3.2.1.	История вопроса	12
3.2.2.	Классификация	12
3.2.2.1.	Пальпируемые яички	12
3.2.2.2.	Непальпируемые яички	13
3.2.3.	Диагностика	13
3.2.3.1.	Анамнез	13
3.2.3.2.	Физикальное исследование	13
3.2.3.3.	Методы визуализации	13
3.2.4.	Лечение	14
3.2.4.1.	Лекарственная терапия	14
3.2.4.1.1.	Лекарственная терапия для опущения яичка	14
	ХГЧ	14
	Аналоги ГнРГ	14
3.2.4.1.2.	Лекарственная терапия для фертильного потенциала	14
3.3.4.2.	Хирургическое лечение	15
3.2.4.2.1.	Пальпируемые яички	15
3.2.4.2.1.1.	Паховая орхипексия	15
3.2.4.2.1.2.	Орхипексия мошоночным доступом	15
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
3.3.	Гидроцеле	18
3.3.1.	Эпидемиология, этиология и патогенез	18
3.3.2.	Диагностика	19
3.3.3.	Лечение	19
3.3.4.	Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению гидроцеле	19

3.4.	Острые заболевания мошонки у детей	20
3.4.1.	Эпидемиология, этиология и патогенез	20
3.4.2.	Диагностика	20
3.4.3.	Лечение	21
3.4.3.1.	Эпидидимит	21
3.4.3.2.	Перекрут семенного канатика	21
3.4.3.3.	Хирургическое лечение	21
3.4.4.	Наблюдение	22
3.4.4.1.	Фертильность	22
3.4.4.2.	Субфертильность	22
3.4.4.3.	Уровень андрогенов	22
3.4.4.4.	Неразрешенные вопросы	22
3.4.5.	Рекомендации по лечению острых заболеваний мошонки у детей	22
3.5.	Гипоспадии	23
3.5.1.	Эпидемиология, этиология и патогенез	23
3.5.1.1.	Эпидемиология	23
3.5.2.	Факторы риска	23
3.5.3.	Классификация	23
3.5.4.	Диагностика	24
3.5.5.	Лечение	24
3.5.5.1.	Показания для реконструкции и цели лечения	24
3.5.5.2.	Гормональная терапия в предоперационном периоде	24
3.5.5.3.	Возраст проведения операции	25
3.5.5.4.	Искривление полового члена	25
3.5.5.5.	Реконструкция уретры	25
3.5.5.6.	Повторные пластики гипоспадий	26
3.5.5.7.	Реконструкция полового члена после формирования неоуретры	26
3.5.5.8.	Отток мочи и перевязка раны	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	29
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	31
3.8.1.	Эпидемиология, этиология и патогенез	31
3.8.2.	Классификация	31
3.8.2.1.	Классификация по локализации	32
3.8.2.2.	Классификация по эпизоду	32
3.8.2.3.	Классификация по тяжести	32
3.8.2.4.	Классификация по симптомам	32
3.8.2.5.	Классификация по факторам риска	32
3.8.3.	Диагностика	33
3.8.3.1.	Анамнез	33
3.8.3.2.	Клинические признаки и симптомы	33
3.8.3.3.	Физикальное обследование	33
3.8.3.4.	Сбор мочи, анализ и посев	33

3.8.3.4.1. Сбор мочи	33
3.8.3.4.2. Анализ мочи	34
3.8.3.4.3. Посев мочи	35
3.8.3.5. Визуализация	35
3.8.3.5.1. УЗИ	35
3.8.3.5.2. Радионуклидные исследования	35
3.8.4. Лечение	36
3.8.4.1. Путь введения	36
3.8.4.2. Длительность терапии	36
3.8.4.3. Антибактериальная терапия	37
3.8.4.4. Хемофилактика	39
3.8.4.5. Наблюдение после ИМП	39
3.8.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению ИМП у детей	39
3.9. Заболевания нижних мочевыводящих путей, проявляющиеся в дневное время	40
3.9.1. Эпидемиология, этиология и патогенез	40
3.9.2. Классификация	40
3.9.2.1. Дисфункции фазы наполнения	40
3.9.2.2. Дисфункции фазы мочеиспускания (опорожнения)	40
3.9.3. Диагностика	41
3.9.4. Лечение	41
3.9.4.1. Стандартная терапия	41
3.9.4.2. Специфичные вмешательства	42
3.9.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению заболеваний нижних мочевыводящих путей, проявляющихся в дневное время	42
3.10. Моносимптомный энурез	43
3.10.1. Эпидемиология, этиология и патогенез	43
3.10.2. Классификация	43
3.10.3. Диагностика	43
3.10.4. Лечение	43
3.10.4.1. Поддерживающие лечебные мероприятия	43
3.10.4.2. Использование сигнализации в лечебных целях	44
3.10.4.3. Лекарственная терапия	44
3.11. Лечение нейрогенного мочевого пузыря у детей	45
3.11.1. Эпидемиология, этиология и патогенез	45
3.10.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению моносимптомного энуреза	45
3.11.2. Классификация	46
3.11.3. Диагностика	46
3.11.3.1. Уродинамические исследования	46
3.11.3.1.1. Метод уродинамического исследования	47
3.11.3.1.2. Урофлоуметрия	47
3.11.3.2. Цистометрия	47
3.11.4. Лечение	48
3.11.4.1. Методы исследования	49
3.11.4.2. Ранние этапы лечения с помощью периодической катетеризации	49
3.11.4.3. Лекарственная терапия	49
3.11.4.4. Лечение недержания кала	50
3.11.4.5. Инфекции мочевыводящих путей	50
3.11.4.6. Сексуальная функция	50
3.11.4.7. Аугментация мочевого пузыря	50
3.11.4.8. Операции на инфравезикальном отделе	51
3.11.4.9. Стома, удерживающая мочу	51
3.11.4.10. Полное замещение мочевого пузыря	51
3.11.5. Наблюдение	51
3.11.6. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению нейрогенного мочевого пузыря	52

3.12. Расширение верхних мочевыводящих путей (обструкция лоханочно-мочеточникового сегмента или устья мочеточника)	53
3.12.1. Эпидемиология, этиология и патогенез	53
3.12.2. Диагностика	53
3.12.2.1. УЗИ в антенатальном периоде	53
3.12.2.2. УЗИ в постнатальном периоде	53
3.12.2.3. Микционная цистоуретрография	53
3.12.2.4. Динамическая реносцинтиграфия	53
3.12.3. Лечение	54
3.12.3.1.1. Антибактериальная профилактика при антенатальном гидронефрозе	54
3.12.3.2. Обструкция лоханочно-мочеточникового сегмента	55
3.12.3.3. Мегауретер	55
3.12.3.3.1. Консервативное лечение	55
3.12.3.3.2. Хирургическое лечение	55
3.12.4. Выводы	56
3.12.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по обструкции ЛМС и устья мочеточника	56
3.13. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс	56
3.13.1. Эпидемиология, этиология и патогенез	56
3.13.2. Диагностика	58
3.13.2.1. Дети с антенатально диагностированным гидронефрозом	58
3.13.2.2. Сибсы и потомки пациентов с пузырно-мочеточниковым рефлюксом	59
3.13.2.3. Рекомендации по скринингу детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом	59
3.13.2.4. Дети с инфекцией мочевыводящих путей, сопровождающейся лихорадкой	59
3.13.2.5. Дети с дисфункцией нижних мочевыводящих путей и пузырно-мочеточниковым рефлюксом	60
3.13.3. Лечение	60
3.13.3.1. Консервативная терапия	60
3.13.3.1.1. Наблюдение	60
3.13.3.1.2. Длительная антибактериальная профилактика	61
3.13.3.2. Хирургическое лечение	61
3.13.3.2.1. Субуретральное введение объемобразующих веществ	61
3.13.3.2.2. Открытые хирургические вмешательства	62
3.13.3.2.3. Лапароскопическая и робот-ассистированная коррекция рефлюкса	62
3.13.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению пузырно-мочеточникового рефлюкса в детском возрасте	62
3.14. Мочекаменная болезнь	65
3.14.1. Эпидемиология, этиология и патогенез	65
3.14.2. Классификация	65
3.14.2.1. Кальциевые камни	65
3.14.2.2. Камни из мочевой кислоты	67
3.14.2.3. Цистиновые камни	67
3.14.2.4. Инфекционные камни (струвитные камни)	67
3.14.3. Диагностика	68
3.14.3.1. Визуализация	68
3.14.3.2. Оценка метаболических нарушений	68
3.14.4. Лечение	69
3.14.4.1. Дистанционная литотрипсия	70
3.14.4.2. Чрескожная нефролитотрипсия	71
3.14.4.4. Открытые или лапароскопические операции при мочекаменной болезни	72
3.14.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению мочекаменной болезни	73

3.15. Обструктивные заболевания при удвоении почки: уретероцеле и эктопия мочеточника	74
3.15.1. Эпидемиология, этиология и патогенез	74
3.15.1.1. Уретероцеле	74
3.15.1.2. Эктопия мочеточника	74
3.15.2. Классификация	74
3.15.2.1. Уретероцеле	74
3.15.2.1.1. Эктопическое (внепузырное) уретероцеле	75
3.15.2.1.2. Ортопическое (внутрипузырное) уретероцеле	75
3.15.2.2. Эктопия мочеточника	75
3.15.3. Диагностика	75
3.15.3.1. Уретероцеле	75
3.15.3.2. Эктопия мочеточника	76
3.15.4. Лечение	76
3.15.4.1.1. Раннее лечение	76
3.15.4.1.2. Повторное обследование	76
3.15.4.2. Эктопия мочеточника	77
3.15.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по обструктивной патологии при удвоении почки: уретероцеле и эктопия мочеточника	77
3.16. Нарушения полового развития	78
3.16.1. Эпидемиология, этиология и патогенез	78
3.16.1.1. Микропенис	79
3.16.2. Диагностика	79
3.16.2.1. Неотложные неонатологические состояния	79
3.16.2.1.1. Семейный анамнез и клиническое обследование	79
3.16.2.1.2. Выбор методов лабораторного обследования	80
3.16.2.2. Определение половой принадлежности	80
3.16.2.3. Роль детского уролога	81
3.16.2.3.1. Клиническое обследование	81
3.16.2.3.2. Методы исследования	81
3.16.3. Лечение	81
3.16.3.1. Феминизирующие операции	82
3.16.3.2. Маскулинизирующие операции	82
3.16.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению нарушений полового развития	82
3.17. Клапаны задней уретры	83
3.17.1. Эпидемиология, этиология и патогенез	83
3.17.2. Классификация	83
3.17.2.1. Клапан уретры	83
3.17.3. Диагностика	83
3.17.4. Лечение	84
3.17.4.2. Лечение в постнатальном периоде	84
3.17.5. Наблюдение	85
3.17.6. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению клапанов задней уретры	86
3.18. Травма в детской урологии	87
3.18.1. Травма почки у детей	87
3.18.1.1. Эпидемиология, этиология и патогенез	87
3.18.1.2. Классификация	87
3.18.1.3. Диагностика	88
3.18.1.3.1. Гематурия	88
3.18.1.3.2. Артериальное давление	88
3.18.1.3.3. Выбор метода визуализации	88
3.18.1.4. Лечение	88
3.18.1.5. Рекомендации по диагностике и лечению травмы почки у детей	89
3.18.2. Травма мочеточника у детей	89

3.18.2.1. Диагностика	89
3.18.2.2. Лечение	89
3.18.2.3. Рекомендации по диагностике и лечению травмы мочеочника у детей	90
3.18.3. Травма мочевого пузыря у детей	90
3.18.3.1. Диагностика	90
3.18.3.2. Лечение	90
3.18.3.2.1. Внутрибрюшинные разрывы мочевого пузыря	90
3.18.3.2.2. Внебрюшинные разрывы	91
3.18.3.3. Рекомендации по диагностике и лечению травмы мочевого пузыря у детей	91
3.18.4. Травма уретры у детей	91
3.18.4.2. Лечение	91
3.18.4.3. Рекомендации по диагностике и лечению травмы уретры у детей	92
3.19. Инфузионная терапия в послеоперационном периоде	92
3.19.1. Эпидемиология, этиология и патогенез	92
3.19.2. Инфузионная терапия	92
3.19.2.1. Предоперационное голодание	92
3.19.2.3. Послеоперационная инфузионная терапия	94
3.19.2.4. Послеоперационное голодание	95
3.19.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по инфузионной терапии в послеоперационном периоде	95
3.20. Купирование болевого синдрома в послеоперационном периоде у детей: общая информация	95
3.20.1. Эпидемиология, этиология и патогенез	95
3.20.2. Оценка боли	96
3.20.3. Лечение болевого синдрома	96
3.20.3.1. Препараты и способы введения	96
3.20.3.2. Обрезание	96
3.20.3.3. Операции на половом члене, паховой области и мошонке	96
3.20.3.4. Операции на мочевом пузыре и почках	100
4. ЛИТЕРАТУРА	100
5. КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ	100
3.20.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению послеоперационной боли	100

1. ВВЕДЕНИЕ

1.1. Цель

Группа Европейского общества детских урологов (ESPU) и Европейской ассоциации урологов (EAU) 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 практических 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 EAU 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 EAU: <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. 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 EAU: <http://www.uroweb.org/guideline/paediatric-urology/>.

1.4. История публикаций

Первые рекомендации Европейской ассоциации урологов по детской урологии были опубликованы в 2001 г. В настоящие рекомендации 2017 г. включен ряд обновленных разделов и глав, представленных ниже.

1.5. Резюме по изменениям

Во всем документе проведены анализ и пересмотр литературы, если это имело значение. Ключевые изменения в публикации 2017 г.:

- раздел 3.4 «Острые заболевания мошонки у детей»: обновлен список литературы, сделан небольшой пересмотр;
- раздел 3.5 «Гипоспадии»: значительно обновлены список литературы и текст;
- раздел 3.6 «Врожденное искривление полового члена»: пересмотрены список литературы и текст;
- раздел 3.12 «Расширение верхних мочевыводящих путей (обструкция лоханочно-мочеточникового сегмента или устья мочеточника)»: включен новый раздел, в котором представлены результаты систематического обзора по роли антибактериальной профилактики при антенатальном гидронефрозе [4];
- раздел 3.14 «Мочекаменная болезнь»: обновлен список литературы.

1.5.1. Новые и измененные рекомендации

3.6.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению врожденного искривления полового члена

Данные 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 проблемы и нарушение сексуальной функции	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	A
Обязательным компонентом предоперационного обследования является фотографирование полового члена в состоянии эрекции под различными углами	1b	A
Хирургическое лечение проводится после взвешивания эстетических и функциональных последствий искривления	2b	B
В начале и конце операции необходимо вызывать искусственную эрекцию	2a	A

3.5.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению гипоспадии

Данные литературы	УД
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	2b

Рекомендации	СР
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	B
Необходимо проводить длительное наблюдение до подросткового возраста для выявления стриктур уретры, нарушений мочеиспусканий и рецидива искривления полового члена	A
Для оценки функциональных и косметических результатов пластики гипоспадии разработаны новые объективные шкалы	A

3.12.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по обструкции ЛМС и устья мочеточника

Данные литературы	УД
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 ИМП	2

Рекомендации	УД	СР
Длительная антибактериальная профилактика показана детям с антенатальным гидронефрозом и высоким риском развития ИМП (сохранение крайней плоти (УД 1a), наличие гидроуретеронефроза (УД 2) и гидронефроза высокой степени (УД 2))	2	A

2. МЕТОДЫ

Клинические рекомендации основаны на имеющейся в настоящее время литературе, собранной по результатам обзоров из базы данных Medline. Применение структурного анализа этой литературы было невозможно во многих случаях из-за недостатка 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 настоящем разделе.

Использованная в тексте литература оценивалась по уровню доказательности, а рекомендации градируют по степени согласно системе, модифицированной из классификации Оксфордского центра медицинских исследований, основанной на доказательствах [3]. 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 посмотреть список ассоциаций, которые оказали поддержку в составлении рекомендаций ЕАУ.

2.1. Рецензирование

Перед настоящей публикацией проведена рецензия следующего раздела:

- глава 3.2 «Неопущение яичек».

Все другие главы рекомендаций по детской урологии были пересмотрены в 2015 г.

2.2. 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:

Каковы краткосрочные и отдаленные преимущества и недостатки лечения варикоцеле у детей?

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 повышается примерно до 89%. Частота выявления фимоза у мальчиков 6–7 лет составляет 8%, а у мужчин 16–18 лет – 1% [6].

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 [6]. Согласно последним данным, частота ксеротического баланита 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 [7] (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 [8]. Парафимоз считают неотложной ситуацией. Отведение слишком узкой крайней плоти за головку полового члена в венечной борозде может пережимать уздечку и вызывать отек. Дистально от констриктивного кольца нарушается кровоснабжение, и появляется риск развития некроза.

3.1.3. Диагностика

Диагнозы «фимоз» и «парафимоз» устанавливают при физикальном обследовании. Если крайняя плоть не отодвигается или отодвигается только частично и после отведения образует констриктивное кольцо, диагностируют 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

Поскольку при первичном фимозе методом выбора считается консервативное лечение, на срок 20–30 дней можно назначить кортикостероидные мазь или крем (0,05–0,1%) с эффективностью более 90% (УД 1b) [9–12]. Частота рецидивов может достигать 17% [13]. 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) [14]. Топическое применение глюкокортикоидов не влияет на функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [15]. При терапии стероидами не изменяется складчатость крайней плоти (УД 2) [11].

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 [16]. 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). Однако эта процедура сопровождается риском рецидивирования фимоза [17]. В ходе той же операции рассекают спайки и сопутствующее укорочение уздечки корректируют путем френулотомии. При необходимости дополнительно проводят меатопластику.

Абсолютным показанием к обрезанию считается вторичный фимоз. Показания для хирургического вмешательства при первичном фимозе включают рецидивирующий баланопостит и рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей (ИМП) на фоне аномалий их развития (УД 2b) [18–21]. Обрезание статистически значимо снижает колонизацию уропатогенных и других бактерий в головке полового члена (УД 2b) [22]. При простом выбухании крайней плоти во время мочеиспускания проводить обрезание не обязательно.

Проведение обрезания новорожденным с целью профилактики рака полового члена не показано. В недавно проведенном метаанализе не показано увеличения риска рака у пациентов без фимоза, которым не проводили обрезания [23]. Обрезание противопоказано при острых местных инфекциях и врожденных аномалиях развития полового члена, особенно при гипоспадиях или скрытом половом члене, поскольку крайняя плоть может потребоваться для реконструктивных процедур [24, 25]. Обрезание можно проводить при коагулопатии, с частотой осложнений 1–5% (кровотечение) в случае использования гемостатических препаратов или диатермокоагуляции [26, 27]. 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) [28–32].

Лечение парафимоза заключается в сдавливании отежной ткани крайней плоти вручную с последующей попыткой отвести назад натянутую кожу крайней плоти через головку полового члена. Для высвобождения суженной ткани может оказаться полезным введение в нее гиалуронидазы или 20%-ного маннитола (УД 3–4) [33, 34]. Если эта манипуляция окажется неэффективной, потребуется рассечение констриктивного кольца по дорсальной поверхности. В зависимости от индивидуальных особенностей пациента обрезание проводят немедленно либо откладывают на следующий сеанс 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

Данные 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, проблему может решить обрезание	1b	A
При первичном фимозе показания к хирургическому лечению включают рецидивирующий баланопостит и рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей на фоне аномалий их развития	2b	A
Вторичный фимоз – абсолютное показание к обрезанию	2b	A

Рекомендации	УД	СР
Парафимоз считают неотложной ситуацией, которая требует экстренного лечения. При неэффективности отведения крайней плоти вручную проводится рассечение констриктивного кольца по дорсальной поверхности	3	B
Проведение обрезания новорожденным с целью профилактики рака полового члена не показано	2b	B

3.2. Лечение пациентов с неопущением яичка

3.2.1. История вопроса

Крипторхизм, или неопущение яичек, является наиболее частой врожденной аномалией у новорожденных мальчиков. Его встречаемость варьирует и зависит от гестационного возраста, составляя 1,0–4,6% у доношенных и 1,1–4,5% недоношенных детей. После самостоятельного опущения в течение месяца жизни к концу первого года жизни крипторхизм сохраняется примерно у 1% всех доношенных детей [35]. 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 [37].

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. 17.1). Примерно в 80% случаев крипторхизма яичко пальпируется [38]. Приобретенное неопущение яичек может быть связано с попаданием его в рубец после грыжепластики или развиваться спонтанно, что носит название поднимавшегося 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.

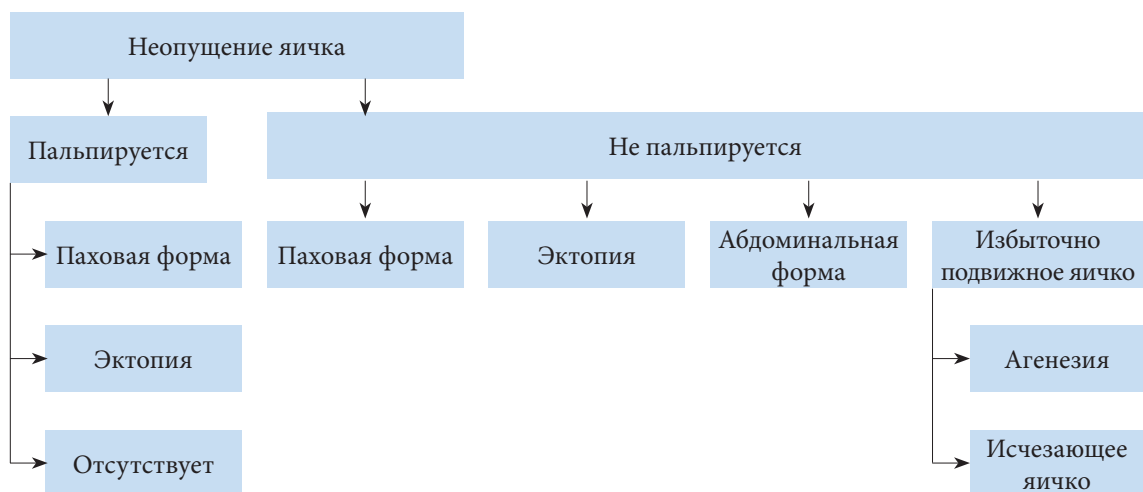


Рис. 1. Классификация неопущения яичек

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 оценивается как эктопия. Самая частая локализация яичка при эктопии – паховая область. В ряде случаев яичко располагается на бедре, в промежности, лобковой области, на 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 [39]. 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 [40].

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 [41].

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 [42]. 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 лобковой области. Для этого можно использовать лубрикант. При локализации яичка в паховой области его можно почувствовать под пальцами [43]. 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 [44], но этот симптом неспецифичен и не должен служить основанием для отказа от хирургической ревизии [45].

При двустороннем неопущении яичек или признаках нарушения полового развития, включая половые органы промежуточного типа или гиперпигментацию мошонки, обязательно проводится эндокринологическое и генетическое исследование [46].

3.2.3.3. Методы визуализации

Методы визуализации не позволяют достоверно определить наличие яичка [47]. УЗИ не имеет необходимой диагностической ценности для обнаружения яичка или достоверного исключения его отсутствия в брюшной полости [48].

По этой причине использование различных методов визуализации, включая УЗИ или МРТ [49], при неопущении яичек имеет ограниченные показания и рекомендуется только в отдельных случаях (выявление мюллеровых структур при подозрении на нарушение полового развития) [50].

3.2.4. Лечение

Лечение необходимо начинать с шести месяцев. После этого возраста яички редко опускаются [51]. Любой вид лечения следует заканчивать в 12 месяцев или не позднее 18 месяцев (6–9), что обусловлено появлением гистологических изменений в этом возрасте, включая прогрессивную потерю половых клеток и клеток Лейдига [52]. Возраст начала лечения выбран с учетом показателей сперматогенеза и секреции гормонов у взрослых, а также риска развития опухоли [53].

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 на половом члене. Некоторые мальчики испытывают боль после внутримышечного введения хорионического гонадотропина человека (ХГЧ). Во всех случаях после завершения лечения отмечается тенденция к поднятию яичка [54, 55].

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% [56]. При этом необходимо помнить о том, что почти в 20% случаев опустившееся яичко в последующем повторно поднимается [54]. 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 [55]. 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% [57]. Рабочая группа достигла консенсуса, что гормональную терапию не рекомендуется проводить 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 [58]. При введении 500 МЕ ХГЧ один раз в неделю и 150 МЕ три раза в неделю получены сопоставимые результаты [59]. 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 [60].

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 четыре недели. Эффективность лечения широко варьирует, от 9 до 60%, из-за различий в схеме лечения и популяциях пациентов [61].

3.2.4.1.2. Лекарственная терапия для фертильного потенциала

Гормональная терапия может повышать коэффициенты фертильности [61, 62] и поэтому служит в качестве дополнительного метода к орхипексии. По данным литературы, отсутствуют различия между приемом ГнРГ до (неoadъювантная терапия) или после (адъювантная терапия) орхидолизиса и орхипексии в повышении коэффициента фертильности, который является прогностическим фактором фертильности в старшем возрасте [63]. По-прежнему неизвестно, сохраняется ли влияние на гистологические изменения в яичке в подростковом возрасте, но показано, что у мужчин, кото-

рые получали бусерелин в детском возрасте, показатели эякулята лучше, чем у мужчин, которым проводилась орхипексия или плацебо-терапия [64].

Терапия ГнРГ может нарушать сперматогенез посредством увеличения апоптоза половых клеток, включая острые воспалительные изменения в яичках и уменьшение объема яичка в подростковом возрасте [65].

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 [66]. 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, СР С).

3.3.4.2. Хирургическое лечение

Если яичко не завершило свое опущение к шести 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 [52]. Кроме того, после ранней орхипексии яичко может частично ускорить свой рост, чего не наблюдается при отсроченном проведении операции [67]. На основании этих данных рекомендуется выполнять орхипексию в возрасте от шести до 12 месяцев [51].

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 [68].

3.2.4.2.1.1. Паховая орхипексия

Паховая орхипексия широко применяется, и ее эффективность достигает 92% [69]. 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 [70]. 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. Наконец, мобилизованное яичко укладывают в мошонку в карман мясистой оболочки без натяжения. Если при использовании описанной выше техники не хватает длины сосудов, можно использовать операцию Prentiss, которая включает пересечение нижних надчревных сосудов и перемещение семенного канатика медиально, чтобы создать прямой путь в мошонку [71]. Если необходимы фиксирующие швы, их необходимо накладывать между влагалищной оболочкой и мышцами мясистой оболочки [72]. Отток лимфы от яичка после орхипексии изменяется с высокого забрюшинного на подвздошный и паховый, что важно в более старшем возрасте при развитии злокачественных опухолей [73].

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 [74]. Кроме того, фиксацию яичка в мошонке можно выполнить паховым доступом. В 20% случаев операцию обязательно проводят через паховый разрез для одновременной коррекции паховой грыжи [75]. 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% [68].

3.2.4.2.2. Непальпируемые яички

При непальпируемых яичках цель хирургического лечения заключается в оценке того, имеется ли яичко или нет [76]. Если оно обнаружено, следует определить, удалять его или низводить

в мошонку. Важным шагом является повторное исследование мальчиков под общей анестезией, поскольку в ряде случаев удастся 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 [77]. Кроме того, лапароскопическим доступом можно выполнить удаление яичка, орхидолиз и орхипексию, чтобы достичь всех целей лечения [78]. Ряд авторов предпочитают начинать операцию с ревизии пахового канала с возможным последующим переходом к лапароскопии [79]. 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 [80].

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%) [81].

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, при котором проводится стандартная орхипексия [82]. Расположенное на входе в паховый канал яичко можно погрузить в мошонку лапароскопическим или паховым доступом [83]. В ряде случаев проблему представляет низведение яичка при абдоминальной форме неопущения. Обычно при расположении яичка более чем в 2 см от внутреннего пахового кольца его нельзя низвести в мошонку без пересечения яичковых сосудов [84]. В такой ситуации в качестве варианта используется орхипексия по Фаулеру – Стивенсу [85] (рис. 17.2).

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 [86]. Анатомические особенности доступа несут риск гипотрофии или атрофии яичка при недостаточном развитии коллатерального кровотока [87]. Частота сохранения яичек при одноэтапной процедуре составляет от 50 до 60%, а при двухэтапной – повышается до 90% [88]. Преимущества двухэтапной операции (второй этап проводят через шесть месяцев после первого) включают развитие коллатерального кровотока и увеличение подвижности яичка [89]. Кроме того, риск атрофии уменьшается при сохранении проводника яичка [90].

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 [91].

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% [92]. 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% [93].

Группа экспертов достигла консенсуса в том, чтобы рекомендовать орхэктомия мальчи́кам после пубертатного возраста при неопущении яичка и нормальном контралатеральном яичке, расположенном в мошонке.



Рис. 17.2. Лечение одностороннего непальпируемого яичка

3.2.5. Неопущение яичка и фертильность

В литературе опубликовано много данных по связи между неопущением яичка и нарушением фертильности [94], которая, вероятно, связана с действием различных факторов, включая потерю половых клеток и нарушение их созревания [95], снижение числа клеток Лейдига и фиброз яичка [96].

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. Фертильность представляет число потомков, рожденных в паре, а отцовство отражает истинный потенциал к зачатию ребенка [97]. Важным прогностическим фактором будущей фертильности является возраст проведения операции. В эндокринологических исследованиях показан повышенный уровень ингибина В и ФСГ при более позднем выполнении орхипексии, что свидетельствует о преимуществе раннего вмешательства [98]. 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 [99].

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 у 42% – азооспермия [96].

В заключение, при неопущении яичек с целью сохранения фертильности настоятельно рекомендуется проводить раннее хирургическое вмешательство до возраста 12 месяцев и не позднее, чем в 18 месяцев [52].

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 [100]. 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 [101].

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 вмешательство [102].

3.2.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению неопущения яичек

Данные 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 более 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
Хирургическая орхипексия считается методом выбора при неопущении яичка	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
При избыточно подвижных яичках лекарственной или хирургической терапии не требуется, но вплоть до пубертатного возраста необходимо проводить тщательное динамическое наблюдение	2a	A
Орхидолиз и орхипексию необходимо проводить в возрасте 12 месяцев, но не позднее 18 месяцев	2b	B
При двусторонних непальпируемых яичках необходимо исключать нарушение полового развития (НПР)	1b	A
При непальпируемых яичках и отсутствии данных за нарушение полового развития лапароскопия по-прежнему представляет собой золотой стандарт, поскольку она имеет прекрасную чувствительность и специфичность в выявлении абдоминально расположенного яичка, а также дает возможность выполнить орхипексию за одну операцию	1a	A
Гормональная терапия в адьювантном или неадьювантном режиме не относится к стандартному лечению. Необходимо проводить индивидуальную оценку каждого больного	2a	C
При двустороннем неопущении яичек рекомендуется проводить гормональную терапию	4	C
При неопущении яичка у мальчиков после пубертатного возраста и старше при сохранном втором яичке необходимо обсудить с пациентом/родителями возможность удаления яичка из-за возможного риска развития опухоли	3	B

3.3. Гидроцеле

3.3.1. Эпидемиология, этиология и патогенез

Гидроцеле представляет собой скопление жидкости между париетальным и висцеральным слоями влагалищной оболочки [103]. Патогенез гидроцеле связан с проходным влагалищным отростком в отличие от вторичного гидроцеле. Неполная облитерация влагалищного отростка брюшины приводит к образованию различных типов сообщающегося гидроцеле. Открытый влагалищный отросток способствует выходу органов брюшной полости и развитию грыжи [104]. Точный момент облитерации влагалищного отростка неизвестен. Он сохраняется примерно у 80–94% новорожденных и у 20% взрослых [105]. При полной облитерации влагалищного отростка с сохранением проницаемости в его средней части развивается киста семенного канатика. У новорожденных также встречается гидроцеле мошонки, не сопровождающееся проходимостью влагалищного отростка [106]. Гидроцеле без сообщения развивается вследствие нарушения соотношения процессов секреции и реабсорбции жидкости и наблюдается после больших травм, перекрута семенного канатика, эпидидимита, операций по поводу варикоцеле либо может рецидивировать после первичной пластики сообщающегося или несообщающегося гидроцеле.

3.3.2. Диагностика

Классически сообщаемое гидроцеле описывают как гидроцеле, изменяющееся в размерах, и обычно это связано с активностью. 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 [107, 108]. Если диагностировано гидроцеле, в анамнезе его размеры не должны уменьшаться и должны отсутствовать какие-либо симптомы. Область отечности просвечивается, гладкая и обычно безболезненная при пальпации. Если есть сомнения относительно причины увеличения мошонки, следует провести УЗИ органов мошонки, у которого почти 100%-ная чувствительность в диагностике патологии мошонки. Для дифференциации гидроцеле от варикоцеле и перекрута яичка используют УЗИ в режиме доплера, 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) [109]. При наблюдении отмечается небольшой риск прогрессирования до паховой грыжи и гидроцеле не приводит к ущемлению [109]. Раннее проведение хирургического лечения показано при подозрении на сопутствующую паховую грыжу или патологию яичка (УД 2) [110, 111]. Сохранение простого гидроцеле мошонки до возраста старше 12 месяцев является показанием к хирургической пластике. Однако 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 данным систематического обзора, в литературе нет убедительных данных, чтобы дать точные рекомендации. Более позднее хирургическое лечение может уменьшить количество операций и не сопровождается увеличением числа осложнений [112].

По данным анамнеза и обследования, в первую же консультацию необходимо решить вопрос о наличии поражения с другой стороны (УД 2) [113]. При развитии гидроцеле в более позднем возрасте, с подозрением на несообщающуюся форму вероятность спонтанного рассасывания составляет 75% и в течение 6–9 месяцев рекомендуется динамическое наблюдение [114]. У детей операция заключается в лигировании незаросшего влагалищного отростка через паховый доступ и дренировании дистальной части культы, в то время как при гидроцеле канатика кистозное образование иссекают или вскрывают (УД 4) [103, 108, 110]. У опытных хирургов частота повреждения яичек при пластике гидроцеле или паховой грыжи очень низкая (0,3%) (УД 3). Склерозирующие препараты назначать не следует, учитывая риск развития химического перитонита в участке брюшины, сообщаемом с влагалищным отростком (УД 4) [108, 110]. Для лечения вторичного несообщающегося гидроцеле используют мошоночный доступ (технику Лорда или Жабуле).

3.3.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению гидроцеле

Данные 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	B
Раннее проведение хирургического лечения показано при подозрении на сопутствующую паховую грыжу или патологию яичка	2b	B
Если есть сомнения относительно причины увеличения мошонки, следует выполнить УЗИ органов мошонки	4	C
Склерозирующие препараты назначать не следует, учитывая риск развития химического перитонита	4	C

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 [115–120]. 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) [121–133]. Травма может быть причиной острой боли в мошонке при наличии гематомы, контузии яичка, дислокации с разрывом или перекрута [134–139]. В редких случаях причиной боли в мошонке легкой/средней степени является некроз жировой ткани у мальчиков препубертатного возраста с избыточным весом после воздействия холода [140].

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 [118, 141, 142]. В одном исследовании частота развития эпидидимита составила около 1,2 случая на 1 тыс. мальчиков в год [143]. В перинатальном периоде перекрут семенного канатика чаще всего развивается до рождения, и в 11–21% случаев наблюдается двустороннее поражение [144]. 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 [145, 146].

Продолжительность симптомов при перекруте яичка меньше (в течение 12 часов они развиваются в 69% случаев), чем при перекруте придатка яичка (62%) и остром эпидидимите (31%) [117, 118, 142].

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 [142].

Патологическое расположение яичка при перекруте встречается чаще, чем при эпидидимите [117]. Простым способом выявления перекрута яичка служит определение крематерного рефлекса, чувствительность которого составляет 100%, специфичность – 66% (УД 3) [141, 146]. Придание мошонке возвышенного положения уменьшает выраженность боли при эпидидимите, но не при перекруте яичка.

Лихорадка при эпидидимите развивается часто (11–19%). При перекруте придатка яичка классический симптом «голубой точки» определяется только в 10–23% случаев [116, 117, 141, 147]. Во многих случаях трудно определить причину острого заболевания мошонки только по данным анамнеза и физикального обследования [115–120, 141, 147].

Положительный результат посева мочи отмечается только в небольшой части случаев при эпидидимите [119, 141, 147, 148]. Следует помнить, что нормальный результат общего анализа мочи не позволяет исключить эпидидимит. Аналогично патологический результат анализа мочи не исключает перекрута яичка.

При обследовании детей с острым заболеванием мошонки информативным методом является УЗИ в режиме доплера с чувствительностью 63,6–100%, специфичностью 97–100%, положительной прогностической ценностью 100% и отрицательной прогностической ценностью 97,5% (УД 3) [149–154]. Использование УЗИ в режиме доплера 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 [151, 155]. Кроме того, на ранних стадиях перекрута, частичного или непостоянного, можно определить артериальный кровоток, который затрудняет диагностику. Сохранение артериального кровотока не исключает диагноза перекрута семенного канатика. В многоцентровом исследовании, включавшем 208 мальчиков с перекрутом яичек, кровоснабжение яичек в 24% случаев было нормальным или повышенным [151]. Всегда необходимо проводить сравнение со здоровой стороной.

Более высокую информативность имеет УЗИ с высоким разрешением, которое позволит непосредственно визуализировать перекрут семенного канатика с чувствительностью 97,3% и специфичностью 99% (УД 2) [151, 156].

Сцинтиграфия и последнее время динамическая субтракционная МРТ органов мошонки с динамическим контрастированием имеют сопоставимые с УЗИ показатели чувствительности и специфичности [157–160]. 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 [147].

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 данных о наличии узлов вне яичек на УЗИ в режиме доплера у детей с перекрутом придатка яичка может свидетельствовать об ошибочном диагнозе «эпидидимит» [161]. 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 [119, 141, 143].

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 посевах мочи не определяются бактерии [143, 162]. 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 осложниться абсцессом или некрозом яичек, что требует хирургической ревизии [163].

3.4.3.2. Перекрут семенного канатика

Устранение перекрута семенного канатика проводят вручную без анестезии. Для этого яичко поворачивают кнаружи, пока не появится боль или явно ощутимое сопротивление. Эффективность определяется как немедленное устранение боли и отсутствие патологических изменений при физикальном обследовании (УД 3, СР С) [164]. Для оценки манипуляция можно использовать УЗИ в режиме доплера [165]. 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 [164, 166].

Перекрут придатка яичка можно лечить консервативно с помощью нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) (УД 4). В одном исследовании не выявлено атрофии яичек в течение шести недель наблюдения с проведением УЗИ. В неясных случаях и при сохранении боли рекомендуется проводить хирургическую ревизию [154].

3.4.3.3. Хирургическое лечение

Перекрут семенного канатика – 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 семенного канатика [167]. Если угол заворота составит более 360°, тяжелая атрофия яичек развивается уже через четыре часа. При неполном перекруте (180–360°) атрофия может не наблюдаться при сохранении симптомов до 12 часов. Однако во всех случаях перекрута свыше 360° и сохранения симптомов более 24 часов развивалась тяжелая атрофия яичек или выполнялась орхэктомия [168].

Раннее проведение хирургического вмешательства с устранением перекрута (среднее время сохранения перекрута < 13 часов) сохраняет фертильность [169]. Неотложную ревизию во всех случаях перекрута яичек необходимо провести в течение 24 часов после развития симптомов. В случаях, когда перекрут семенного канатика сохраняется более 24 часов, следует провести отсроченную ревизию (УД 3) [167, 168]. До настоящего времени сохраняются противоречия, касающиеся необходимости устранения перекрута и сохранения яичка либо проведения орхэктомии с целью сохранить функцию второго яичка и фертильность после длительного (более 24 часов) перекрута семенного канатика.

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 качественной морфологии сперматозоидов [170].

При ревизии также проводится фиксация второго яичка. После орхипексии заболевание рецидивирует редко (4,5%), но может развиваться через несколько лет после операции. Общих рекомендаций о предпочтительном типе фиксации и шовном материале нет [171]; однако многие урологи в настоящее время используют орхипексию с формированием ложа для яичка (кармана) между кожей мошонки и мясистой оболочкой [172].

Для снижения выраженности ишемически-реперфузионного повреждения и сохранения жизнеспособности пораженного и контралатерального яичка рекомендуется использовать внешнее охлаждение и ряд препаратов [173–177]. При перекруте в пренатальном и неонатальном возрасте целесообразно выполнять фиксацию второго яичка, хотя в литературе нет данных в пользу этого подхода или удаления атрофированного яичка.

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 [178].

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% пациентов [167]. Хотя в 30% случаев после паротитного орхита развивается некоторая атрофия, получены противоречивые отдаленные результаты в отношении фертильности [179].

В недавно проведенном исследовании показана нормальная частота наступления беременности после одностороннего перекрута, с отсутствием различий между пациентами, которым выполнена орхипексия и орхэктомия [180].

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 [167]. Раннее хирургическое вмешательство (при среднем времени перекрута < 13 часов) с устранением перекрута позволяет сохранить фертильность, но при более длительном периоде перекрута (среднее время 70 часов) с последующей орхэктомией наблюдается снижение фертильности [169].

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 [167].

3.4.4.3. Уровень андрогенов

Хотя у больных, перенесших перекрут семенного канатика, по сравнению с группой контроля повышен уровень фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона и тестостерона, эндокринная функция яичек сохраняется на нормальном уровне [170].

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. Также не определено влияние атрофированного яичка на фертильность.

3.4.5. Рекомендации по лечению острых заболеваний мошонки у детей

Данные литературы	УД
Новорожденным с острым поражением мошонки необходимо проводить экстренную операцию	2а
УЗИ с доплерографией представляет собой высокоэффективный метод диагностики острого поражения мошонки со сравнимой со скинтиграфией и субтракционной МРТ с динамическим контрастированием эффективностью	3
У детей неонатального возраста острое поражение мошонки требует экстренного лечения	3

Рекомендации	УД	СР
Перекрыт семенного канатика – неотложное состояние, при котором требуется немедленное хирургическое лечение	3	А
Новорожденным необходимо выполнять ревизию контралатерального яичка	3	С
Следует проводить УЗИ с доплерографией для оценки острого поражения мошонки без задержки хирургической ревизии	2а	В
Перекрыт придатка яичка можно лечить консервативно, но в неясных случаях и при сохранении болей необходимо проводить хирургическую ревизию	3	В
В случаях, когда перекрыт яичка сохранялся более 24 часов, необходимо провести срочную ревизию. При перекрыте в пренатальном возрасте время операции, как правило, определяется клиническими данными	3	С

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. [181, 182].

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) и Австралии – 17,1–34,8. Получены противоречивые данные по тенденции – различные тренды в Европе и повышение показателей в США [183, 184].

3.5.2. Факторы риска

Наиболее вероятные факторы риска развития гипоспадий – генетические, плацентарные и/или связанные с внешней средой (УД 2b) [181, 182]. 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) [182, 185].

В 7% семей выявляются родственники с гипоспадией, хотя это чаще наблюдается при передних и средних формах [185–188].

- Только в редких случаях удается выявить эндокринные нарушения.
- Риск развития гипоспадий выше у детей, родившихся с низким весом [185–188].
- 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 задних гипоспадий (УД 2a) [187–190].

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 выделяются 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, форма и ширина меатуса;
- наличие атрезии уретры и разделения губчатого тела;
- внешний вид кожи, покрывающей крайнюю плоть, 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 влагиальный отросток или паховую грыжу (в 9–15% случаев).

Тяжелые гипоспадии с одно- или двусторонним непальпируемым яичком либо с подозрением на половые органы промежуточного типа требуют полного генетического и эндокринологического обследования сразу же после рождения (для исключения нарушений половой дифференцировки, особенно врожденной гиперплазии надпочечников).

Отделение мочи по каплям и вздутие уретры жидкостью требуют исключения меатостеноза. Систематический обзор не показал корреляции между тяжестью гипоспадии и аномалиями развития верхних и нижних мочевыводящих путей (УД 3) [191].

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.

Функциональные показания к операции включают:

- проксимально расположенный меатус;
- вентральное отклонение или разбрызгивание струи мочи;
- меатостеноз;
- искривление полового члена.

К косметическим показаниям, связанным с психологическими особенностями родителей и в будущем – пациента, относят:

- патологически расположенный меатус;
- расщепление головки;
- ротацию полового члена с патологическим расположением кожного шва;
- вид кожи, покрывающей крайнюю плоть;
- транспозицию полового члена и мошонки;
- расщепление мошонки.

Поскольку все хирургические процедуры сопровождаются риском развития осложнений, крайне важно провести подробное предоперационное консультирование родителей.

Цели лечения – по возможности исправить искривление полового члена, сформировать новую уретру адекватного размера, подвести неомеатус к кончику головки и достичь приемлемого косметического результата (УД 4) [192] (рис. 17.3). 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. Для обеспечения удовлетворительного исхода важно знать ряд хирургических реконструктивных методов, особенности ухода за раной и ведения в послеоперационном периоде.

3.5.5.2. Гормональная терапия в предоперационном периоде

При проксимальной гипоспадии, небольших размерах полового члена или окружности головки или недостатке уретральной пластинки в предоперационном периоде целесообразно провести гормональную терапию с помощью местного или парентерального назначения тестостерона, дигидротестостерона или бета-хорионического гонадотропина [190, 193, 194]. Он позволяет значительно увеличить размер головки и ствола полового члена (УД 1b).

В большинстве случаев терапия тестостероном перед операцией хорошо переносится. Встречаются транзиторные побочные эффекты со стороны поведения ребенка, появление волос на лобке, усиление эрекции 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 [194, 195].

3.5.5.3. Возраст проведения операции

Оперативное лечение первичных гипоспадий обычно проводят в возрасте 6–18 (24) месяцев (УД 4) [192, 196, 197]. Возраст проведения операции не относится к факторам риска осложнений уретропластики в препубертатном периоде при выполнении тубуляризированной рассеченной уретропластики (ТИР) (УД 2b) [196]. Согласно результатам проспективного контролируемого исследования, частота осложнений после первичной ТИР в 2,5 раза выше у взрослых, чем у детей [198] (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 [199]. Пластика уретры содержит соединительную ткань с большим количеством сосудов и во многих случаях не вызывает искривления [200, 201]. Остаточные хорды вызваны диспропорцией пещеристых тел, и при их выявлении необходимо выпрямить половой член, в основном с помощью дорсальной срединной пликацией или ортопластики (модификация пликацией по Несбиту, в том числе с элевацией сосудисто-нервных пучков). При более тяжелом искривлении ($> 45^\circ$), которое часто сочетается с короткой уретральной пластикой, требующей пересечения, рекомендуется вентральное удлинение полового члена для профилактики укорочения. Она включает вентральное поперечное рассечение белочной оболочки с трех до девяти часов, с пластикой лоскутом или трансплантатом влагалищной оболочки или без пластики в случае выполнения нескольких коротких вентральных корпоротомий (УД 2b) [202]. 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 [203] (УД 2b).

3.5.5.5. Реконструкция уретры

В основе пластики гипоспадий лежит сохранение обильно васкуляризированной пластинки уретры и ее использование для реконструкции уретры [201]. Мобилизация губчатого тела/уретральной пластинки и бульбозного отдела уретры снижает необходимость пересечения уретральной пластинки (УД 2b, CP B) [202].

Если пластинка уретры широкая, ее можно свернуть в трубку по методу Тирша – Дюплея. Если пластинка слишком узкая, для сворачивания рекомендуется рассечь ее по средней линии для расслабления, а затем выполнить реконструкцию по технике Snodgrass – Orkiszewski как при дистальных, так и при проксимальных гипоспадиях (хотя в последнем случае частота осложнений выше) [204–208]. При глубоком рассечении уретральной пластинки при первичной и повторной пластике рекомендуется покрывать поверхность лоскутом внутреннего листка крайней плоти (или слизистой щęki) по типу inlay [209]. Это также позволяет продлить разрез за край пластинки для профилактики меатостеноза [210, 211] (УД 2a).

При дистальных формах гипоспадии описаны различные другие техники (Мэтью, перемещение уретры) [212] (УД 2b). Техника ТИР применяется для лечения проксимальных форм гипоспадии [204–208]. При этом не следует сочетать элевацию уретральной пластинки и мобилизацию уретры с операцией ТИР, поскольку это приводит к очаговой диваскуляризации неоуретры с развитием симптоматической стриктуры [213] (УД 2b). Техника onlay с использованием островкового лоскута крайней плоти является стандартным вариантом, который предпочтителен при проксимальных формах, если уретральная пластинка слишком узкая или имеет плохое состояние [199]. При одноэтапной пластике можно использовать лоскут крайней плоти по типу onlay [214] (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 [215–217] (УД 3); альтернативным вариантом является техника Kouyagi – Hayashi [218–221]. В течение последних нескольких лет отдается предпочтение двухэтапной пластике, которая дает благоприятные результаты и связана с низким риском рецидива вентрального искривления при различной частоте отдаленных осложнений [211, 217, 222–226].

3.5.5.6. Повторные пластики гипоспадий

Для повторных репараций гипоспадий окончательные рекомендации привести невозможно. Используют все вышеописанные методы, различные способы, нередко в модификациях в зависимости от индивидуальной ситуации.



TIP – метод тубуляризированной рассеченной уретропластики; MAGPI – выведение наружного отверстия мочеиспускательного канала и гланулопластика.

Рис. 17.3. Алгоритм лечения гипоспадии

3.5.5.7. Реконструкция полового члена после формирования неуретры

После формирования новой уретры операцию завершают пластикой головки и восстановлением кожи полового члена. Если кожи для закрытия головки недостаточно, можно использовать метод двойной поверхности 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 [227]. Однако при операции TIP использование лоскута мясистой оболочки крайней плоти снижает частоту образования свищей [204, 205] (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 [228, 229]. Общепринято накладывать циркулярную повязку с небольшим давлением, а также назначать антибиотики в профилактических целях (УД 4) [228]. Проведение антибактериальной профилактики после операции противоречиво (УД 2b) [212, 230, 231]. 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 меатуры и повторная операция являются независимыми факторами риска уретральных осложнений [228, 232]. Небольшое число операций, проводимых хирургом, независимо связано с риском развития свища, стриктуры или дивертикула [228, 233] (УД 3). По данным метаанализа, самая низкая частота

осложнений ТПР и повторных операций наблюдается при первичной пластике дистальных форм гипоспадии (4,5%), далее идут проксимальные формы (12,2%) и вторичные операции (23,3%) [204–208, 228]. При дистальных формах гипоспадий частота осложнений (свищи, меатостеноз, рецидив вентрального искривления и гематома) составляет менее 10% [233, 234]. После пластики Мэтью и ТПР при дистальных гипоспадиях частота развития свищей составляет 3,4–3,6% [208, 235, 236].

Частота осложнений операции ТПР 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 [199]. По данным сравнительного исследования, частота осложнений одноэтапной пластики по Коуанаги с модификацией Hayashi достигает 61% [220, 228]. 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 [235, 237]. В недавно проведенном исследовании двухэтапной лоскутной пластики с длительным наблюдением частота осложнений составила 68% [228], а в другом исследовании в 28% случаев потребовалась повторная операция [211, 228].

3.5.6. Наблюдение

Необходимо проводить длительное наблюдение до подросткового возраста для выявления стриктур уретры, нарушений мочеиспускания и рецидива искривления полового члена. До половины осложнений, которые требуют повторной пластики, развиваются более чем через год после операции (УД 2b) [238].

После пластики гипоспадии часто наблюдается обструктивная кривая мочеиспускания, и хотя в большинстве случаев она не имеет клинического заключения, требуется длительное наблюдение [239–242] (УД 2a). У больных после пластики гипоспадий ниже скорость мочеиспускания, особенно после коррекции хорд, но она не связана с симптомами нарушенного мочеиспускания [243] (УД 2a).

Для оценки результатов пластики гипоспадии (HOSE) (УД 2b) [244] и косметического вида (HOPE) (УД 2a) [245] разработаны объективные шкалы. 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) [246].

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) [247, 248].

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 [228, 249].

В систематическом обзоре удовлетворенности пациентов косметическими результатами в отдаленном периоде получены следующие данные [250]:

- 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.

3.5.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению гипоспадии

Данные литературы	УД
Оперативное лечение первичных гипоспадий обычно проводят в возрасте 6–24 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	2b

Рекомендации	УД
При рождении ребенка необходимо дифференцировать изолированную гипоспадию от нарушения полового развития, которое чаще всего связано с крипторхизмом или микропенисом	А
Важно описать родителям функционально необходимые (функциональные показания) и эстетически оправданные операции (психологические, косметические показания), а также возможные осложнения	А
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	В
Оригинальная и модифицированная операции ТПР являются наиболее часто проводимыми операциями при дистальных формах гипоспадии. При более тяжелых формах гипоспадии используют уретропластику методом onlay или двухэтапную пластику. Лечебный алгоритм представлен на рис. 17.3. При сильном искривлении ($> 30^\circ$) показана коррекция	В
Необходимо проводить длительное наблюдение до подросткового возраста для выявления стриктур уретры, нарушений мочеиспусканий и рецидива искривления полового члена	А
Для оценки функциональных и косметических результатов пластики гипоспадии разработаны новые объективные шкалы	А

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 тел. Встречаемость при рождении составляет 0,6%, и оно связано с асимметрией кавернозных тел при нормально расположенном меатусе [251], вызванной нарушением развития во время эмбриогенеза [252]. С другой стороны, частота клинически значимого врожденного искривления намного ниже, поскольку степень искривления и частота сексуальной дисфункции широко варьируют [253]. В большинстве случаев наблюдается вентральное искривление (48%), далее идет латеральное (24%), дорсальное (5%) и сочетание вентрального и латерального (23%) [254]. Большинство случаев вентрального искривления связано с гипоспадиями из-за хорды или вентральной дисплазией пещеристых тел [255]. Аналогично дорсальное искривление чаще всего связано с эписпадией/экстрофией.

Искривление $> 30^\circ$ считают клинически значимым; искривление $> 60^\circ$ 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 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 [256]. 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 [257]. 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 [258]. Целью любого вмешательства для коррекции искривления является достижение одинакового размера кавернозных тел. Предложены различные операции, от простого оголения полового члена и пликаций, ротации кавернозных тел, использования свободных лоскутов кожи или влагалищной оболочки до полного разобщения полового члена [259, 260]. В обзоре, в котором сравнивали операцию Несбита/модифицированную операцию Несбита [261] и пликацию [262], показано, что, несмотря на снижение риска осложнений и потерю чувствительности, остается неясным, повышает ли пликация риск рецидива [263]. В зависимости от степени искривления и техники имеется риск укорочения полового члена, в среднем на 2,5 см в вытянутом состоянии [264, 265].

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 [266].

3.6.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению врожденного искривления полового члена

Данные 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	A
Обязательным компонентом предоперационного обследования является фотографирование полового члена в состоянии эрекции под различными углами	1b	A
Хирургическое лечение проводится после взвешивания эстетических и функциональных последствий искривления	2b	B
В начале и конце операции необходимо вызывать искусственную эрекцию	2a	A

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 [267–269].

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, и патологические данные при обследовании обнаруживаются у 46% подростков. Гистологические изменения у детей, подростков и у бесплодных мужчин сходные. У 70% пациентов с варикоцеле II и III степени выявляют уменьшение объема левого яичка.

Ряд специалистов показали обратное развитие роста яичек после варикоцелэктомии у подростков [270, 271]. По результатам недавно проведенного метаанализа, средняя пропорция дополнительного роста составляет 76,4% (52,6–93,8%) (УД 2a) [272]. Однако это может быть частично связано с отеком яичек из-за расширения лимфатических сосудов (УД 2) [273].

Проблемы фертильности появляются у 20% подростков с варикоцеле [274]. Частота неблагоприятного влияния варикоцеле возрастает со временем. После варикоцелэктомии у подростков выявлено улучшение показателей спермы (УД 1) [275–278].

3.7.2. Классификация

Выделяют три степени варикоцеле [279]:

- степень I – положительная при пробе Вальсальвы (пальпируется только при пробе Вальсальвы);
- степень II – пальпируемая (пальпируется без пробы Вальсальвы);
- степень III – видимая (выявляется на расстоянии).

3.7.3. Диагностика

Варикоцеле в основном протекает бессимптомно, редко причиняя боль. Его может заметить пациент или его родители либо выявить педиатр при обычном осмотре. Установление диагноза зависит от клинического выявления скоплений расширенных и перевитых 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 доплеровском картировании в положении лежа и стоя [280]. 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) [281].

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 лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ), поскольку в этих случаях в яичках выявляются гистологические изменения [276, 282].

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) [283]. Рекомендуется использовать следующие критерии для проведения варикоцелэктомии у детей и подростков [268]:

- варикоцеле в сочетании с маленьким размером яичек;
- другие поражения яичек, влияющие на фертильность;
- двустороннее пальпируемое варикоцеле;
- патологическое качество спермы (у подростков старшего возраста);
- варикоцеле, сопровождающееся клиническими проявлениями [283].

Снижение объема яичек (левого + правого) по сравнению с возрастной нормой считается хорошим критерием для операции, если будут доступны нормативные показатели [284]. Также проведение операции при варикоцеле 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 [285–288].

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 [285, 287]. 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 ЛГРГ, предпочтительно выполнять варикоцелэктомию с сохранением лимфатических сосудов (УД 2) [273, 285, 286, 289]. 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 [285, 287, 290, 291]. Для визуализации лимфатических сосудов рекомендуется вводить в мошонку изосульфат синий [292, 293]. При доступе на уровне выше пахового кольца варикоцелэктомию с сохранением артерии не дает преимуществ в отношении дополнительного роста яичка и связана с повышенным риском рецидива варикоцеле [294, 295].

Также требованиям сохранения лимфатических сосудов соответствует ангиографическая окклюзия внутренних вен семенного канатика, которую проводят путем ретроградной или ан-

теградной склеротизации внутренних вен семенного канатика [296, 297]. 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) [268, 296, 297].

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 гидроцеле в 40% случаев и может вызывать гипертрофию яичка	1b

Рекомендации	УД	СР
Варикоцеле диагностируют в положении стоя и разделяют на три степени	4	A
УЗИ органов мошонки позволяет определить венозный рефлюкс без пробы Вальсальвы в положении лежа и стоя и диагностировать гипоплазию яичка		
У мальчиков препубертатного возраста и при изолированном правостороннем варикоцеле необходимо выполнить УЗИ почек для исключения образования забрюшинного пространства		
Показания к операции: • варикоцеле в сочетании с маленьким размером яичек (различие в объеме > 2 см ³ или 20%); • другие поражения яичек, влияющие на фертильность; • патологическое качество спермы (у подростков старшего возраста); • двустороннее пальпируемое варикоцеле; • симптоматическое варикоцеле	2	B
Для хирургической перевязки следует использовать какие-либо хирургические увеличительные устройства (микрохирургические или лапароскопические)	2	B
Для профилактики образования гидроцеле и гипертрофии яичек предпочтительно выполнять варикоцелэктомию с сохранением лимфатических сосудов	2	A

3.8. Инфекции мочевыводящих путей у детей

3.8.1. Эпидемиология, этиология и патогенез

ИМП представляют собой наиболее частые бактериальные заболевания у детей [298–300]. У новорожденных симптомы во многом отличаются от таковых у детей грудного и старшего возраста. Распространенность ИМП у них выше, они чаще встречаются у мальчиков; как правило, встречаются иные возбудители, чем *Escherichia coli*; выше риск уросепсиса [301–304].

Заболеваемость ИМП у детей зависит от пола и возраста. В метаанализе показано, что в первые три месяца ИМП 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) [302]. На первом году жизни ИМП чаще встречаются у мальчиков (3,7%), чем у девочек (2%); в дальнейшем эти показатели меняются и составляют около 3% у девочек и 1% у мальчиков препубертатного возраста [302–305].

E. coli выявляется примерно в 75% случаев ИМП, чаще при внебольничных инфекциях. Среди нозокомиальных возбудителей, как правило, определяются *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Enterococcus* spp., *Pseudomonas* spp. и *Candida* spp. ИМП в неонатальном периоде чаще осложняются бактериемией. В ретроспективном исследовании показано, что 12,4% посевов крови, взятых у детей с ИМП, были положительными [306], однако при внебольничных инфекциях частота ниже [306, 307].

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 важна 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, urgency, 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 ($> 38^{\circ}\text{C}$), 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 ИМП может быть признаком аномалий развития, которые предрасполагают к осложнениям ИМП и возможному повреждению почек [308]. 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, низкая концентрирующая способность почки/нарушение всасывания в желудочно-кишечном тракте) и инфекции, 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 ИМП 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 ИМП. При тяжелых ИМП клинические проявления включают фебрильную температуру $> 39^{\circ}\text{C}$, 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 ИМП включают лейкоцитурию при отсутствии других симптомов.

Симптоматические ИМП 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 ИМП инфекция развивается у пациентов с морфологически и функционально не измененными 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 последующей оценкой возможных анатомических или функциональных нарушений мочевыводящих путей [309].

К осложненным ИМП 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 ВМП. Детям с осложненными ИМП требуется госпитализация с парентеральным введением антибиотиков. Своевременная анатомическая оценка мочевыводящих путей имеет критическое значение для исключения аномалий развития [310]. При наличии механической или функциональной обструкции необходимо обеспечить адекватный дренаж инфицированного отдела мочевыводящих путей.

3.8.3. Диагностика

3.8.3.1. Анамнез

Медицинский анамнез включает информацию о первичном (первом) или вторичном (рецидивном) эпизоде ИМП, 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). ИМП диагностируются у 4,1–7,5% детей с лихорадкой, обращающихся в детскую больницу [311–313]. Септический шок встречается редко, даже при очень высокой температуре. Признаки ИМП включают слабость и неспецифичны у детей младшего возраста, но при возрасте старше двух лет могут наблюдаться учащенное мочеиспускание, дизурия или боль в надлобной, 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 мочевого 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 [314].

3.8.3.4.1. Сбор мочи

Сбор мочи проводится при определенных условиях. Анализ необходим как можно скорее для подтверждения или исключения ИМП, особенно у детей с фебрильной температурой. Для новорожденных, детей грудного возраста или детей, не обученных туалету, описано четыре 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 ИМП можно исключить без выполнения посева мочи [315]. Если половые органы загрязнены и посев мочи задерживается, наблюдается высокая частота ложноположительных результатов (85–99%) [316, 317].
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 [318]. Этот метод занимает время и требует обучения родителей. Он обладает хорошей корреляцией с результатами надлобковой пункции, с частотой ложноположительных результатов 5%, а ложноотрицательных – 12% [318, 319], однако частота контаминации выше, чем при надлобковой пункции [320].
3. Катетеризация мочевого пузыря. У девочек грудного возраста и новорожденных детей этот метод может быть предпочтительнее надлобковой пункции, хотя чаще связан с контами-

нацией [321]. 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 КОЕ < 10 000/мл. У 10% детей была выявлена истинная ИМП, а 14% образцов были контаминированы. Однофакторный анализ показал, что возможные прогностические факторы включают возраст младше шести месяцев, сложности при катетеризации и мужской пол, если не проводилось обрезание. У детей младше шести месяцев и мальчиков без обрезания для снижения частоты контаминации рекомендуется использовать новый стерильный катетер при каждой повторной попытке катетеризации [322]. В остальных случаях методом выбора остается надлобковая пункция.

4. Надлобковая пункция. Это наиболее чувствительный метод сбора неконтаминированной мочи в данной возрастной группе [322–324]. Использование УЗИ для оценки наполнения мочевого пузыря упрощает процедуру и повышает диагностическую ценность с 60 до 97% [323, 324]. Осложнения встречаются редко и описаны всего в 0,22% случаев, начиная от транзиторной гематурии до перфорации кишечника [325]. У детей в возрасте младше двух месяцев боль после пункции мочевого пузыря сильнее, чем после катетеризации [326].

У детей более старшего возраста, обученных туалету, которые могут помочиться по просьбе, приемлемым методом является сбор стерильной мочи, предпочтительно средней порции, после отведения крайней плоти и туалета головки у мальчиков и раздвигания половых губ и туалета периуретральной области у девочек. В рандомизированном исследовании показано, что после двукратной обработки меатуса и промежности марлей и жидким мылом риск контаминации снижается с 23,9% (41/171) до 7,8% (14/171) [327].

Если того требует клиническая ситуация или при дифференциальной диагностике сепсиса наиболее точным методом сбора мочи является катетеризация или надлобковая пункция [319]. 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 ИМП. 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 готова 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 четырех часов [319, 328], 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) [319, 329].

Таблица 17.1. Чувствительность и специфичность общего анализа мочи, по отдельности и в комбинации [319]*

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;128 (3): 595–610. Copyright© 2011 by the AAP [319].

2. Микроскопическое исследование. Это стандартный метод оценки пиурии после центрифугирования мочи с порогом 5 лейкоцитов на поле зрения при большом увеличении (25 лейкоцитов/мл) [325]. Более 10 лейкоцитов/мл в нецентрифугированной моче свидетельствует о наличии ИМП [330]. Этот метод полезен в клинической практике [331], хотя он редко выполняется в амбулаторных условиях.
3. Анализ потокового изображения. Метод стал чаще применяться для оценки частиц в нецентрифугированной моче [332]. Число лейкоцитов, плоскоклеточных эпителиоцитов и эритроцитов хорошо коррелирует с показателями, полученными при ручном анализе [319].

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 ИМП. При тяжелых инфекциях можно ожидать концентрацию $> 10^5$ колониеобразующих единиц (КОЕ)/мл. Однако количество может варьировать и зависит от метода сбора мочи, диуреза, времени и температуры хранения образца до культивации [304]. Для определения клинически значимой концентрации по-прежнему используется классическое определение 10^5 КОЕ/мл в порции мочи, полученной при мочеиспускании [333, 334]. 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 [335, 336]. 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 говорит о контаминации образца.

Таблица 17.2. Критерии ИМП у детей (адаптировано из рекомендаций ЕАУ по инфекциям в урологии [337])

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)	$\geq 10^3$ – 10^5 КОЕ/мл	$\geq 10^4$ КОЕ/мл при наличии симптомов $\geq 10^5$ 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 ИМП, 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) [319]. В других исследованиях показано, что УЗИ почек позволяет определить изменения в 37% случаев, а микционная цистоуретрография показывает ПМР в 27% случаев [307]. Примерно в трети случаев на УЗИ пропускается ПМР с расширением ВМП [338]. У детей, обученных туалету, необходимо определять объем остаточной мочи для исключения нарушения мочеиспускания как причины ИМП. Увеличение объема остаточной мочи у детей, обученных мочеиспусканию, связано с рецидивом ИМП [339].

3.8.3.5.2. Радионуклидные исследования

Изменение клиренса DMSA на фоне ИМП 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 [340] и сморщивания почки. В острую фазу ИМП,

сопровождается лихорадкой (до 4–6 недель), сканирование с DMSA позволяет диагностировать пиелонефрит по дефекту перфузии. Сморщивание почки определяется через 3–6 месяцев [338, 341]. Эти показатели отличаются у новорожденных. После первого эпизода симптоматической внебольничной ИМП в большинстве почек с ПМР III степени и выше сканирование с DMSA не выявляет изменений [342] (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 ИМП, сопровождающейся лихорадкой, у мальчиков и девочек, в зависимости от пола, возраста и клинической картины (рис. 17.4, табл. 17.4) (см. также главу 3.13). Время проведения исследования не влияет на наличие или тяжесть ПМР [343, 344]. Выполнение МЦУГ у пациентов с подтвержденной стерильной мочой в ранние сроки после ИМП не вызывает осложнений [345]. В качестве альтернативы можно вначале выполнить сканирование с DMSA с последующим проведением МЦУГ при снижении захвата препарата корковым веществом почки после ИМП (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 ИМП. Нормализация нарушений мочеиспускания или гиперактивности мочевого пузыря играет важную роль в снижении частоты рецидивов ИМП. При наличии признаков дисфункции мочевого пузыря/кишечника в период времени без ИМП настоятельно рекомендуется проводить диагностику и эффективное лечение [346–349]. Лечение запоров снижает частоту рецидивов ИМП [350–352]. В связи с этим настоятельно рекомендуется исключать дисфункцию мочевого пузыря и кишечника всем детям с фебрильными или рецидивными ИМП 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 гипонатриемией и гиперкалиемией, связанные с псевдогиперальдостеронизмом [353, 354].

Комбинированная терапия ампициллином и аминогликозидом (тобрамицин или гентамицин) или соответствующим цефалоспорином третьего 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 [310, 355, 356].

Выбор препарата также зависит от показателей местной чувствительности к антибиотикам, с последующей коррекцией после определения чувствительности выделенного уропатогена [319]. 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 один раз в сутки в рамках дневного стационара – это безопасный, эффективный и экономически целесообразный подход у детей с ИМП [355, 357, 358].

3.8.4.2. Длительность терапии

Адекватное лечение ИМП позволяет предотвратить распространение инфекции и сморщивание почки. Результаты короткого курса терапии (1–3 дня) уступают таковым при длительности курса 4–7 дней [319]. У новорожденных и детей раннего грудного возраста с фебрильными ИМП в 20% случаев результат посева крови положительный [306, 310]. В позднем грудном возрасте отсутствуют различия между режимами по частоте сморщивания почки, определяемого при сканировании с DMSA (димеркаптоянтарная кислота) [359]. В ряде недавно проведенных исследований, в которых оценивали пероральную терапию цефалоспоринами третьего поколения (цефиксим или цефтибутен), показана ее эквивалентность 2–4-дневному курсу в/в терапии с переходом на пероральную

[356, 360–362]. Схожие данные получены по амоксициллину/клавуланату [363], 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 [364].

При осложненных ИМП часто выделяются другие уропатогены, не *E. coli*, такие как *Proteus mirabilis*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococci* и *Staphylococci* [310]. 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 проведение длительной в/в антибактериальной терапии [365], с коррекцией препарата после получения результатов посева [366].



Рис. 17.4. Алгоритм диагностики и лечения первого эпизода ИМП, 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 [367]. В настоящее время приходят сообщения по ИМП у детей, вызванных энтеробактериями, вырабатывающими бета-лактамазу расширенного спектра (БЛРС). В исследовании, проведенном в Турции, у 49% детей младше одного года и 38% детей старше одного года выделены бактерии, вырабатывающие БЛРС, у которых по-

казатели устойчивости к триметоприму/сульфаметоксазолу составили 83%, нитрофурантоину – 18%, хинолонам – 47% и аминогликозидам – 40% [368]. К счастью, результаты лечения пока сопоставимы с таковыми при ИМП, вызванных бактериями, не вырабатывающими БЛРС, несмотря на то что в одном исследовании эмпирическая внутривенная антибактериальная терапия была неэффективна [369].

Таблица 17.3. Часто применяемые антибактериальные препараты для лечения инфекций мочевыводящих путей у детей грудного и старшего возраста*

Химиопрепарат	Суточная доза	Режим дозирования	Комментарии
Парентеральные цефалоспорины Группа 3а, например цефотаксим Группа 3в, 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)	внутри 1-2 р/сут внутри 1-2 р/сут внутри 1-2 р/сут внутри 2 р/сут внутри 3 р/сут внутри 2-3 р/сут	
Триметоприм или триметоприм/сульфаметоксазол	5-6 мг/кг 5-6 мг/кг (ТМП-антеил) (Подростки: 320 мг)	внутри 2 р/сут внутри 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 внутри 2-3 р/сут ¹ внутри 2-3 р/сут в/в 3 р/сут в/в 3 р/сут внутри 3 р/сут внутри 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 внутри 2 р/сут	В большинстве стран Европы зарегистрирован как препарат второй или третьей линии при осложненных ИМП, «препарат резерва»!
Нитрофурантоин	3-5 мг	внутри 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 [370].

Дозировка для подростков после парацентеза, если отличается.

¹ Детям грудного возраста 2 р/сут, детям 1-12 лет 3 р/сут

3.8.4.4. Хемопротекция

При высокой чувствительности к ИМП и риске приобретенного повреждения почки необходимо предлагать длительную антибактериальную профилактику. В ряде недавно опубликованных проспективных рандомизированных исследований не показано эффективности антибактериальной профилактики [371–374]. Однако в двух недавно опубликованных проспективных рандомизированных исследованиях, а также одном метаанализе показано снижение риска развития ИМП на фоне длительной антибактериальной профилактики [360, 375, 376] (см. также главу 3.13 по ПМП).

По данным рандомизированных исследований, клюквенный морс, а также пробиотики снижают риск ИМП [377–379]. В анализе базы данных Кохрана авторы не смогли исключить некоторую эффективность пробиотиков [380].

3.8.4.5. Наблюдение после ИМП

После эффективного лечения моча обычно становится стерильной через 24 часа, а лейкоцитурия исчезает в течение трех-четырех 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 число лейкоцитов) используют в качестве достоверного маркера в крови для раннего прогнозирования воспаления паренхимы почки при первом эпизоде ИМП, сопровождающейся лихорадкой [381]. В таких случаях необходимо оценить электролитный состав крови и общую формулу крови.

3.8.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению ИМП у детей

Данные литературы	УД
ИМП 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 важна 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 ИМП свидетельствует о пиелонефрите или повреждении паренхимы. Положительный результат может указывать на наличие рефлюкса	2a

Рекомендации	УД	СР
Обследование детей с подозрением на ИМП включает сбор анамнеза, клинические признаки и симптомы, а также физикальное обследование	3	A
У любого ребенка с фебрильной и/или рецидивной ИМП настоятельно рекомендуется исключать дисфункцию мочевого пузыря и кишечника	3	A
При синдроме нарушения элиминации необходимо проводить своевременную диагностику и лечение	2a	A
Сбора неконтаминированной мочи у детей грудного возраста проводится путем надлобковой пункции. Альтернативой может быть катетеризация мочевого пузыря (травматична, особенно у мальчиков)	2a	B
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	B
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, плоскоклеточных эпителиоцитов и эритроцитов хорошо коррелируют с ручным методом	2a	
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	B

Рекомендации	УД	СР
Лечение ИМП проводится в течение 4–7 дней пероральной или парентеральной терапии. Не назначайте короткий курс терапии (1–3 дня), поскольку его эффективность ниже	1b	В
При высокой чувствительности к ИМП и риске приобретенного повреждения необходимо проводить длительную антибактериальную профилактику	1b	В
При осложненных ИМП показано парентеральное введение антибиотиков широкого спектра	1b	В
Детям с ИМП, сопровождающейся лихорадкой, рекомендуется выполнять УЗИ почек и мочевого пузыря для исключения обструкции верхних и нижних мочевыводящих путей	3	В
Всем детям грудного возраста для исключения пузырно-мочеточникового рефлюкса после первого эпизода ИМП, сопровождающейся лихорадкой, необходимо выполнить МЦУГ или вначале сканирование с DMSA (при положительном результате переходить к МЦУГ). У мальчиков старше одного года следует исключать пузырно-мочеточниковый рефлюкс после второго эпизода ИМП, сопровождающейся лихорадкой	2a	

3.9. Заболевания нижних мочевыводящих путей, проявляющиеся в дневное время

3.9.1. Эпидемиология, этиология и патогенез

Заболевания НМП, проявляющиеся в дневное время, – это состояния, проявляющиеся симптомами нарушенного мочеиспускания, включая urgency, urgency НМ, мочеиспускание вялой струей, прерывистость струи мочи, частое мочеиспускание, ИМП, но без явных анатомических изменений или нейропатии. Согласно новым терминологическим документам Международного общества по недержанию мочи у детей (ICCS), заболевания, сопровождающиеся функциональным недержанием мочи (НМ) у детей, объединены в новый термин «заболевания НМП, проявляющиеся в дневное время» [382]. После исключения всех возможных анатомических изменений и нейропатий НМ у детей относят к категории «заболевания НМП, проявляющиеся в дневное время». НМ в ночное время называют энурезом.

Учитывая взаимосвязь между мочевым пузырем и кишечником, сопутствующие расстройства их функции объединяют в термин «дисфункция мочевого пузыря и кишечника». Не рекомендуется использовать термины «синдром нарушения элиминации» или «дисфункциональное мочеиспускание». Дисфункция мочевого пузыря и кишечника – собирательное понятие, которое можно разделить на нарушение функции НМП и кишечника.

Хотя точных данных нет, очевидно, что частота развития заболеваний НМП, проявляющихся в дневное время, повышается. К возможным причинам относят привлечение внимания и доступ к специализированной помощи. Показатели различны и варьируют от 2 до 20% [383–387]. Широкий разброс может отражать различия в используемых определениях. В недавно проведенных исследованиях более чем у 50% детей с дисфункцией НМП отмечалась дисфункция кишечника [388, 389].

3.9.2. Классификация

На сложных ранних этапах развития нормальных механизмов контроля мочеиспускания могут развиваться различные функциональные нарушения детрузорно-сфинктерного комплекса. Поэтому дисфункцию мочеиспускания считают проявлением неполного или отсроченного созревания сфинктерного комплекса мочевого пузыря. Нормальные механизмы контроля функции мочевого пузыря в дневное время созревают к возрасту двух-трех лет, в то время как контроль мочеиспускания в ночное время в норме обеспечивается к возрасту 3–7 лет [383]. Выделяют две основные группы дисфункций мочеиспускания, а именно: дисфункции фазы наполнения и дисфункции фазы мочеиспускания. По сравнению с общей популяцией у детей при расстройствах НМП чаще встречаются сопутствующие заболевания, включая синдром дефицита внимания и гиперактивности [390, 391].

3.9.2.1. 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. Некоторые дети привыкают задерживать мочеиспускание.

3.9.2.2. Дисфункции фазы мочеиспускания (опорожнения)

При дисфункциях фазы мочеиспускания (опорожнения) нарушено в основном взаимодействие сфинктера и мышц тазового дна при сокращении детрузора. Обычно это состояние называют дисфункциональным мочеиспусканием. Описаны различные степени дисфункции в зависимости от выраженности взаимодействия сфинктера и мышц тазового дна. Слабое взаимодействие приводит к мочеиспусканию нарастающей струей (стаккато), а более сильное – к прерывистому мочеиспусканию из-за неспособности мышц расслабиться во время мочеиспускания.

3.9.3. Диагностика

Для диагностики имеют важное значение неинвазивные скрининговые исследования: сбор анамнеза, клиническое обследование, урофлоуметрия, УЗИ, дневник мочеиспускания [391]. Анамнез собирают и у родителей, и у ребенка. У детей рекомендуется проводить опрос структурированно, с помощью вопросника, поскольку многие субъективные и объективные симптомы, связанные с мочеиспусканием и подмачиванием белья, родители могут не замечать, и о них нужно отдельно спрашивать, используя вопросник в качестве подсказки. Ведение дневника мочеиспусканий обязательно для определения частоты и объема мочеиспусканий у ребенка, а также характера приема жидкостей. При сборе анамнеза также оценивают функцию кишечника. Недавно был разработан и валидирован ряд балльных шкал по дисфункциональному мочеиспусканию [392, 393]. Для оценки функции кишечника у детей рекомендуется Бристольская шкала стула [394, 395].

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. По дневнику мочеиспускания можно установить способность к удержанию мочи и частоту НМ, а для количественной оценки потерь мочи используют тест с прокладкой.

При неэффективности начального лечения либо при неэффективном лечении в анамнезе необходимо повторить обследование, а в некоторых случаях – провести дополнительные видеоуродинамические 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) [396].

При выявлении анатомических нарушений, например заднего клапана уретры, синингоцеле, врожденной обструктивной задней мембраны уретры или мусульманского кольца, необходимо дополнительно выполнить цистоскопию и лечение. В случае подозрения на нейропатию для исключения патологической спайки спинного мозга, липомы и других редких заболеваний проводят МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника.

3.9.4. Лечение

Лечение дисфункции НМП заключается в реабилитационных мероприятиях, чаще всего называемых уротерапией. Под этим термином объединяют нехирургические, нефармакологические виды коррекции функции НМП. Область этой терапии очень широкая и включает многие виды лечения, используемые уротерапевтами и другими специалистами [397]. При наличии сопутствующих заболеваний из-за проблем с кишечником рекомендуется вначале проводить лечение заболеваний кишечника, поскольку они могут способствовать патологии мочевого пузыря [394]. Уротерапию подразделяют на стандартную терапию и специфичные вмешательства. Настоятельно рекомендуется не использовать термины «стандартная терапия» или «поддерживающая терапия» без указания схемы этого лечения.

3.9.4.1. Стандартная терапия

При наличии комбинированной дисфункции мочевого пузыря и кишечника рекомендуется вначале проводить лечение патологии кишечника [389], поскольку при эффективной терапии в ряде случаев разрешается дисфункция НМП. Стандартная уротерапия – это нехирургические, нефармакологические методы лечения нарушений функции НМП. В нее входят следующие компоненты:

- предоставление информации и борьба с ошибочными представлениями пациента, в том числе разъяснение нормальной функции НМП и вариантов отклонения от нормальной функции у обследуемого ребенка;
- обучение методам борьбы с нарушением, т.е. приучение к регулярному мочеиспусканию, правильной позе при мочеиспускании, избеганию задержек мочеиспускания и т.д.;
- рекомендации по образу жизни в отношении потребления жидкости, предотвращения запоров и т.п.;
- запись симптомов и привычек, связанных с мочеиспусканием, с помощью дневника мочеиспускания или графиков «частота – объем»;
- обучение и стимулирование ребенка путем регулярного динамического наблюдения родителями.

Эффективность программ уротерапии, по данным литературы, составляет 80% независимо от их компонентов. Однако уровень доказательности низкий, поскольку большинство исследований программ уротерапии были ретроспективными и неконтролируемыми. В недавно опубликованном

многоцентровом контролируемом исследовании когнитивного лечения, плацебо, оксибутина и тренировки мышц тазового дна не отмечалось превосходства оксибутина и упражнений над стандартной терапией (УД 1b) [396].

3.9.4.2. Специфические вмешательства

Помимо уротерапии существует ряд специфических 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 [350, 397–402]. 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 [403, 404]. В некоторых случаях можно дополнительно назначить лекарственную терапию. Показана эффективность спазмолитиков и антихолинергических препаратов, хотя уровень достоверности низкий. Недавно опубликован ряд исследований с низким уровнем доказательности по ортосимпатомиметикам [405].

Кроме того, в последнее время опубликованы данные небольшого числа рандомизированных исследований. В одном из исследований выявлена безопасность, но не эффективность толтероидина [406], в то время как в другом исследовании по пропиверину показаны его безопасность и эффективность (УД 1) [407]. Различие результатов, вероятно, обусловлено дизайном исследований. Несмотря на низкий уровень достоверности использования антихолинергических и антимускаринергических препаратов, их рекомендуется применять, учитывая большое количество исследований с положительным влиянием на симптомы ГАМП. Хотя иногда назначают альфа-блокаторы, в рандомизированных исследованиях не подтверждена их эффективность [408]. Перспективными представляются инъекции ботулотоксина, но их применение не соответствует аннотации к препарату [409]. Другие новые методы лечения, включая стимуляцию крестцового нерва, описаны только в сериях случаев, и в литературе отсутствуют данные, подтверждающие их эффективность. Эти новые методы лечения можно рекомендовать только при резистентности к стандартной терапии [410]. В недавно опубликованном документе Международного общества по удержанию мочи у детей (ICCS) по стандартизации, посвященном лечению НМ в дневное время, представлен прекрасный обзор вариантов терапии [390].

3.9.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению заболеваний нижних мочевыводящих путей, проявляющихся в дневное время

Данные 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 (2–20%)	2

Рекомендации	УД	СР
Рекомендуется пошаговый подход к лечению, начиная с наименее инвазивных методов	4	В
Лечение начинают с уротерапии, которая включает неинвазивную тренировку и повторное обучение, а также нейростимуляцию	2	В
При наличии дисфункции кишечника рекомендуется вначале проводить ее коррекцию перед лечением дисфункции НМП	2	В
Терапией второй линии является фармакотерапия (преимущественно спазмолитики и холиноблокаторы)	1	С
При резистентности к терапии требуется повторное обследование, которое может включать видеоуродинамическое исследование и МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника. На основании результатов проводится лечение, включая ряд не зарегистрированных по этим показаниям препаратов, инъекции ботулотоксина или стимуляцию крестцового нерва. Такое лечение необходимо предлагать только в высокоспециализированных центрах	3	С

3.10. Моносимптомный энурез

3.10.1. Эпидемиология, этиология и патогенез

Энурез является синонимом периодического НМ в течение ночи. У детей этот симптом наблюдается часто. К семи годам его распространенность составляет 5–10%, и это одно из наиболее часто встречающихся заболеваний в детском возрасте. Энурез – относительно доброкачественное состояние [411, 412], частота его самостоятельного излечения составляет 15% в год. Ночной энурез считается первичным, если у ребенка или взрослого симптом существует постоянно и не было длительных периодов отсутствия энуреза. Вторичным энурез считается при его повторном появлении после периода отсутствия НМ.

У семи из 100 детей, страдающих энурезом к семи годам, это заболевание сохранится и во взрослом возрасте. Поскольку энурез вызывает стресс, создающий значительную психологическую нагрузку на ребенка и низкую самооценку, лечение рекомендуется проводить с возраста шести-семи лет и старше. У детей младшего возраста сохраняется вероятность самостоятельного излечения, в связи с чем проводить лечение не требуется. Перед началом лечения необходимо оценить умственное развитие ребенка, ожидания семьи, социальные вопросы и культурный уровень.

Генетически энурез представляет собой сложное и неоднородное заболевание. Описаны локусы поражения в хромосомах 12, 13, 22 [413].

С патофизиологической точки зрения важную роль играют три фактора:

- большой объем мочи в ночное время;
- низкая емкость мочевого пузыря или повышенная активность детрузора в ночное время;
- нарушение пробуждения.

Нарушение соответствия объема мочи и емкости мочевого пузыря в ночное время легко вызывает переполнение мочевого пузыря ночью, после чего либо ребенок проснется, чтобы опорожнить мочевой пузырь, либо, если пробуждение не наступит, у него произойдет мочеиспускание во сне [411–413]. В последнее время уделяется внимание хронобиологии мочеиспусканий, поскольку описаны циркадные ритмы функции почек, головного мозга и мочевого пузыря (УД 1) [414].

3.10.2. Классификация

Энурез представляет НМ в ночное время. Любой эпизод мочеиспускания в постели у людей старше пяти лет считают энурезом. Однако важнее всего, что это только изолированный симптом. У детей с энурезом и другими симптомами со стороны НМП диагностируют немоносимптомный энурез [411]. Перед постановкой такого диагноза необходимо тщательно собрать анамнез и исключить симптомы, появляющиеся в дневное время. При наличии любых сопутствующих симптомов НМП необходимо устанавливать диагноз «заболевание НМП, проявляющееся в дневное время» [413].

Заболевание считают первичным, если симптом существует постоянно и не выявлено периодов отсутствия энуреза свыше шести месяцев, и вторичным, если были периоды отсутствия энуреза свыше шести месяцев.

3.10.3. Диагностика

Диагноз устанавливают по данным анамнеза. При моносимптомном энурезе дополнительного обследования не требуется. В определении тактики лечения помогает дневник мочеиспусканий, в котором описываются функция мочеиспускания в течение дня и ночной объем мочи. Для оценки ночного объема мочи можно взвесить пеленки (памперсы) утром и добавить объем мочи, выделенной утром. Измерение объема мочеиспускания в течение дня позволяет оценить емкость мочевого пузыря и сопоставить ее с нормальными значениями для данного возраста [415].

УЗИ мочевой системы не рекомендуется, но если оно выполнено, оно дает возможность исключить сопутствующую патологию. У большинства детей мочеиспускание в постель оказывается семейным нарушением, причем в большинстве случаев это заболевание удается выявить в семейном анамнезе. Анализ мочи тест-полосками помогает дифференцировать истинный энурез от полиурии, связанной с несхарным диабетом.

3.10.4. Лечение

Перед проведением лечебного использования сигнализации или лекарственной терапии следует провести ряд простых терапевтических мероприятий.

3.10.4.1. Поддерживающие лечебные мероприятия

Справиться с проблемой помогает подробное разъяснение ее сущности ребенку и родителям. Следует проанализировать диету и питьевой режим, подчеркнуть необходимость нормального потреб-

ления жидкости в течение дня и снижения потребления жидкости в течение нескольких часов перед сном. В литературе показана эффективность графика с отметкой ночей без энуреза и с его появлением.

Вначале следует провести консультирование, предоставить информацию, найти подкрепляющую мотивацию для ребенка. В обзоре базы данных Кокрана показана эффективность простых терапевтических мероприятий, хотя они уступают другим вариантам лечения, включая лечебное использование сигнализации и трициклические антидепрессанты (УД 1a) [416].

3.10.4.2. Использование сигнализации в лечебных целях

Лечебное использование сигнализации – метод выбора при нарушениях пробуждения (УД 1). Оно имеет исходную эффективность 80%, низкую частоту рецидивирования, особенно если ночной диурез не очень велик, а емкость мочевого пузыря не слишком мала [417].

3.10.4.3. Лекарственная терапия

При значительном объеме ночного диуреза эффективность терапии десмопрессинном 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) [418, 419]. Однако после прекращения введения аналога антидиуретического гормона отмечается высокая частота рецидива заболевания [415], хотя недавно показано, что постепенная отмена позволяет снизить риск рецидива (УД 1) [420].

При небольшой емкости мочевого пузыря можно использовать спазмолитики или антихолинергические препараты [415]. 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 заболевания. Более того, при передозировке описаны кардиотоксическое действие и летальные исходы. Поэтому его применение в качестве препарата первой линии не рекомендуется (УД 1) [421]. На рис. 17.5 представлены пошаговый алгоритм оценки и варианты лечения ночного энуреза.



Рис. 17.5. Оценка и лечение энуреза

3.10.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению моносимптомного энуреза

Данные литературы	УД
Хронобиология мочеиспусканий, которая включает циркадные ритмы функции почек, головного мозга и мочевого пузыря, и ее расстройства играют важную роль в патофизиологии энуреза	1

Рекомендация	УД	СР
У детей младшего возраста (< 5 лет) сохраняется вероятность самостоятельного излечения, в связи с чем не следует проводить лечение	2	A
Для исключения симптомов, проявляющихся в дневное время, следует использовать дневники мочеиспускания или опросники	2	A
Анализ мочи необходим для исключения инфекции или таких причин энуреза, как несахарный диабет	2	B
Поддерживающую терапию необходимо проводить в комбинации с другими видами лечения, из которых наиболее важными являются фармакотерапия и лечебное использование сигнализации	1	A
Лечебное использование сигнализации считается оптимальным методом при нарушении просыпания, который имеет низкую частоту рецидива. Может быть несогласие со стороны членов семьи	1	A
Для лечения ночной полиурии проводится терапия десмопрессином. Она имеет эффективность около 70%, но высокие показатели рецидива	1	A
Постепенная отмена десмопрессина позволяет уменьшить частоту рецидива	1	B
Выбор между методами лечения проводится во время консультирования родителей. Они должны быть хорошо информированы о проблемах, и им необходимо объяснять недостатки и преимущества каждого из двух методов лечения	4	B

3.11. Лечение нейрогенного мочевого пузыря у детей

3.11.1. Эпидемиология, этиология и патогенез

Нейрогенная дисфункция детрузора – сфинктера может развиваться в результате поражения на любом уровне нервной системы. Она вносит вклад в любые формы дисфункции НМП и может приводить к НМ, ИМП, ПМР и сморщиванию почки. Для обеспечения нормальной функции накопления и опорожнения мочевого пузыря может потребоваться хирургическая коррекция. В отсутствие адекватного лечения нейрогенная дисфункция детрузора – сфинктера может вызывать развитие почечной недостаточности, требующей проведения диализа или трансплантации. Основные цели лечения включают профилактику ухудшения состояния ВМП и обеспечение удержания мочи в соответствующем возрасте.

Лечение нейрогенной дисфункции сфинктера мочевого пузыря у детей за последние годы значительно изменилось. Хотя эффективность применения памперсов, постоянных катетеров, внешних устройств, приема Креде и различных форм отведения мочи не вызывает сомнения, в последние годы их используют только в небольшом числе случаев, при неэффективности других методов лечения. Появление стерильной периодической катетеризации (ПК) произвело революцию в лечении детей с нейрогенным мочевым пузырем. Этот метод не только сделал эффективным консервативное лечение, но и позволил считать привлекательной альтернативой хирургическое формирование резервуаров, которые имеют хорошие показатели в отношении качества жизни и защиты функции почек [422–424].

Нейрогенный мочевой пузырь у детей с миелодисплазией проявляется различными вариантами детрузорно-сфинктерной дисфункции различной степени тяжести. Примерно у 15% новорожденных, страдающих миелодисплазией, сразу после рождения не выявляют каких-либо симптомов неврологических нарушений. Однако в динамике вероятность прогрессирования неврологических изменений остается высокой. Даже при нормальной функции нервной системы в период новорожденности риск развития диссинергии детрузора и сфинктера или денервации к возрасту полового созревания составляет 1:3. При рождении у большинства пациентов отмечается нормальное состояние ВМП, но примерно у 60% из них оно ухудшается вследствие инфекций, изменений мочевого пузыря и рефлюкса [425–428].

Самым частым вариантом при рождении является миелодисплазия. Этот термин включает группу аномалий развития, которые связаны с нарушением закрытия нервной трубки. Аномалии могут включать spina bifida occulta, менингоцеле, липомиеломенингоцеле или миеломенингоцеле. Чаще всего встречается миеломенингоцеле, которое имеет самый неблагоприятный прогноз. У детей реже наблюдаются травматические и опухолевые повреждения спинного мозга. Кроме того, разница в скорости роста тел позвонков и удлинении спинного мозга может обуславливать

динамический характер изменений. Рубцовая ткань вокруг спинного мозга на уровне закрытия менингоцеле может ограничивать его удлинение. При скрытой миелодисплазии поражения выявлены неявно и нередко развиваются в отсутствие четких неврологических симптомов. Однако почти у 90% пациентов в крестцово-копчиковой области отмечается аномалия кожи, вследствие чего заболевание легко диагностировать при простом осмотре нижней части спины [429].

Возможно также редкое врожденное заболевание – полная или частичная агенезия крестца, при которой отсутствуют один или несколько крестцовых позвонков. Эта аномалия может развиваться в рамках синдрома регрессии конского хвоста, и ее необходимо исключать у всех детей с аномалиями развития аноректальной области. При церебральном параличе в ряде случаев развиваются нарушения мочеиспускания различной степени выраженности, обычно в форме неподдаваемых сокращений мочевого пузыря (нередко вследствие спастичности мышц тазового дна и сфинктерного комплекса) и мочеиспускания в постель. Дисфункция сфинктера мочевого пузыря слабо коррелирует с типом и уровнем неврологического поражения спинного мозга.

3.11.2. Классификация

Цель любой системы классификации – облегчить понимание и лечение определенного заболевания. Для нейрогенного мочевого пузыря предложен ряд классификаций.

Большинство систем классификации разработаны в основном для описания типов дисфункций, вызванных неврологическими заболеваниями или травмой. Такие системы основаны на локализации неврологического поражения и данных нейроурологического обследования. Эти классификации имеют более важное значение у взрослых, у которых нейрогенные поражения обычно обусловлены травмой и их легче диагностировать.

У детей уровень спинального поражения и выраженность врожденной аномалии слабо коррелируют с клинической картиной. По этой причине 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. Вначале следует оценить состояние каждой из единиц и определить характер дисфункции мочевого пузыря. По характеру неврологического дефицита мочевого пузыря и сфинктер могут находиться либо в гиперактивном, либо в неактивном состоянии:

- мочевой пузырь может быть гиперактивным с повышенной сократимостью, низкой емкостью и растяжимостью либо неактивным – с отсутствием эффективных сокращений;
- выходные отделы (уретра и сфинктер) могут быть независимо друг от друга гиперактивными, что приводит к функциональной обструкции, либо парализованными, с отсутствием сопротивления потоку мочи;
- эти состояния могут различным образом сочетаться.

В основном эта классификация основана на уродинамических данных. Понимание патофизиологической основы нарушений имеет ключевое значение для рационального планирования терапии у отдельных пациентов. При миеломенингоцеле в большинстве случаев выявляют гиперрефлексию детрузора и диссинергию сфинктера, и это сочетание опасно, поскольку оно повышает давление в мочевом пузыре и может угрожать состоянию верхних мочевыводящих путей.

3.11.3. Диагностика

3.11.3.1. Уродинамические исследования

Поскольку план лечения в значительной степени определяется четким пониманием характера поражения НМП, при обследовании всех детей с нейрогенным мочевым пузырем необходимо выполнять тщательное уродинамическое исследование. Учитывая, что уровень костного поражения часто не соответствует выявляемым неврологическим нарушениям и его влияние на функцию мочевого пузыря по результатам рентгенологических исследований или физикального исследования полностью определить нельзя, данные уродинамического исследования имеют важнейшее значение. Уродинамическое исследование также дает врачу информацию о влиянии лечения на пузырно-уретральную единицу, проявляющемся в улучшении или ухудшении симптомов при наблюдении.

Важно определить ряд уродинамических параметров, включая:

- емкость мочевого пузыря;
- внутривезикулярное давление наполнения;
- внутривезикулярное давление в момент оттока мочи в уретру;
- наличие или отсутствие рефлекторной активности детрузора;
- сохранность механизмов внутреннего и наружного сфинктеров;

- степень координации механизмов детрузора и сфинктера;
- характер мочеиспускания;
- остаточный объем мочи после мочеиспускания.

3.11.3.1.1. Метод уродинамического исследования

В литературе представлено очень мало сравнительных данных для оценки сложности и инвазивности уродинамического исследования при нейрогенном мочевом пузыре у детей.

3.11.3.1.2. Урофлоуметрия

Урофлоуметрия – наименее инвазивный из всех методов уродинамического исследования, его можно применять как исходный скрининговый инструмент. Этот метод позволяет объективно оценить эффективность мочеиспускания, а в сочетании с УЗИ – определить объем остаточной мочи. При нейрогенном мочевом пузыре у детей в отличие от других причин дисфункции мочеиспускания урофлоуметрию редко применяют в качестве единственного метода обследования, поскольку она не позволяет получить информацию о накоплении мочи в мочевом пузыре. Однако урофлоуметрия очень полезна для контроля опорожнения пузыря при динамическом наблюдении. Основное ограничение уродинамического исследования – ребенок должен быть достаточно взрослым, чтобы выполнять инструкции и мочиться по требованию.

Для оценки степени координации детрузора и сфинктера можно оценить активность мышц тазового дна или брюшной стенки методом электромиографии (ЭМГ) во время урофлоуметрии. Благодаря своей неинвазивности сочетание урофлоуметрии и ЭМГ является высокоэффективным для оценки активности сфинктера во время мочеиспускания (УД 3, СР С) [403–433].

3.11.3.2. Цистометрия

Цистометрия – умеренно инвазивный метод, который позволяет получить важную информацию о сократимости и растяжимости детрузора. Ее информативность напрямую связана со степенью заинтересованности врача в получении результата и активностью ребенка при проведении исследования.

В ходе цистометрии важно помнить о риске изменения давления детрузора при наполнении и опорожнении по мере изменения скорости наполнения мочевого пузыря. ICCS рекомендует проводить у детей цистометрию с низкой скоростью наполнения (< 10 мл/мин) [434]. При этом предлагается устанавливать скорость в соответствии с предполагаемой по возрасту емкостью мочевого пузыря, деленной на 10 или 20 [412].

В ряде клинических исследований при обследовании детей с нейрогенным мочевым пузырем выполняли традиционную цистометрию, проводимую с наполнением модели. Результаты показали, что данный метод позволяет получить диагностически значимую и важную для динамического наблюдения информацию [435–440]. Все исследования имели ретроспективный характер, и в них не проводилось сравнения с реальным наполнением при цистометрии в клинических условиях, поэтому степень рекомендаций по модельной цистометрии у детей с нейрогенным мочевым пузырем невелика (УД 4). Кроме того, получены данные об изменении функции реального мочевого пузыря при регулярном модельном наполнении во время цистометрии [441–444].

Стандартная цистометрия имеет важное значение у грудных детей, поскольку позволяет прогнозировать ухудшение течения заболевания. Уродинамические параметры, например низкие емкость и растяжимость и высокое давление при мочеиспускании, свидетельствуют о менее благоприятном прогнозе. При таких поражениях мочевого пузыря реже наблюдается разрешение рефлюкса (УД 4) [435, 439, 441]. Результаты, полученные в ходе немногочисленных исследований с проведением цистометрии с естественным наполнением у детей, страдающих нейрогенным мочевым пузырем, свидетельствуют о том, что данный метод более информативен, чем диагностика с помощью стандартной цистометрии (УД 3) [442]. Поскольку не проводилось сравнения цистометрии с естественным и модельным наполнением с золотым стандартом, трудно сделать выводы, какой из методов отражает истинную функцию мочевого пузыря в естественных условиях. Данные по взрослым, не страдающим нейрогенным мочевым пузырем, ставят под сомнение надежность цистометрии с естественным наполнением, поскольку этот метод сопровождается высокой частотой выявления ГАМП у полностью здоровых добровольцев [445]. Основной недостаток цистометрии с естественным наполнением мочевого пузыря – ее трудоемкость и большая длительность; кроме того, использование уретрального катетера создает риск получения ложноположительных результатов. Регистрировать явления у детей особенно трудно, кроме того, повышен риск выявления артефактов, поэтому оценить большое количество получаемых данных становится еще сложнее. Цистометрия с естественным наполнением остается новым для педиатрии методом исследования. До начала ее широкого применения необходимо получить больше данных с помощью стандартизованных исследований [433].

К настоящему времени не определено время первого уродинамического исследования. Детям с нейрогенным мочевым пузырем необходимо проводить повторные исследования в случае неэффективности лечения или при планировании изменения терапии или хирургического вмешательства.

3.11.4. Лечение

При лекарственной терапии детей с нейрогенным мочевым пузырем, страдающих миелодисплазией, необходимы постоянное наблюдение и адаптация к появляющимся проблемам. В первые годы жизни почки высокочувствительны к ретроградному давлению и инфекции. В этом периоде необходимо определить тип нейрогенной дисфункции детрузора – сфинктера и оценить риск функциональной обструкции и ПМР. Раннее обследование и лечение пациентов имеет важное значение для уменьшения нарушения функции почек и позволяет в ряде случаев избежать хирургического лечения и улучшить показатели удержания мочи [446].

На рис. 17.6 представлен простой алгоритм лечения детей с нейрогенным мочевым пузырем.

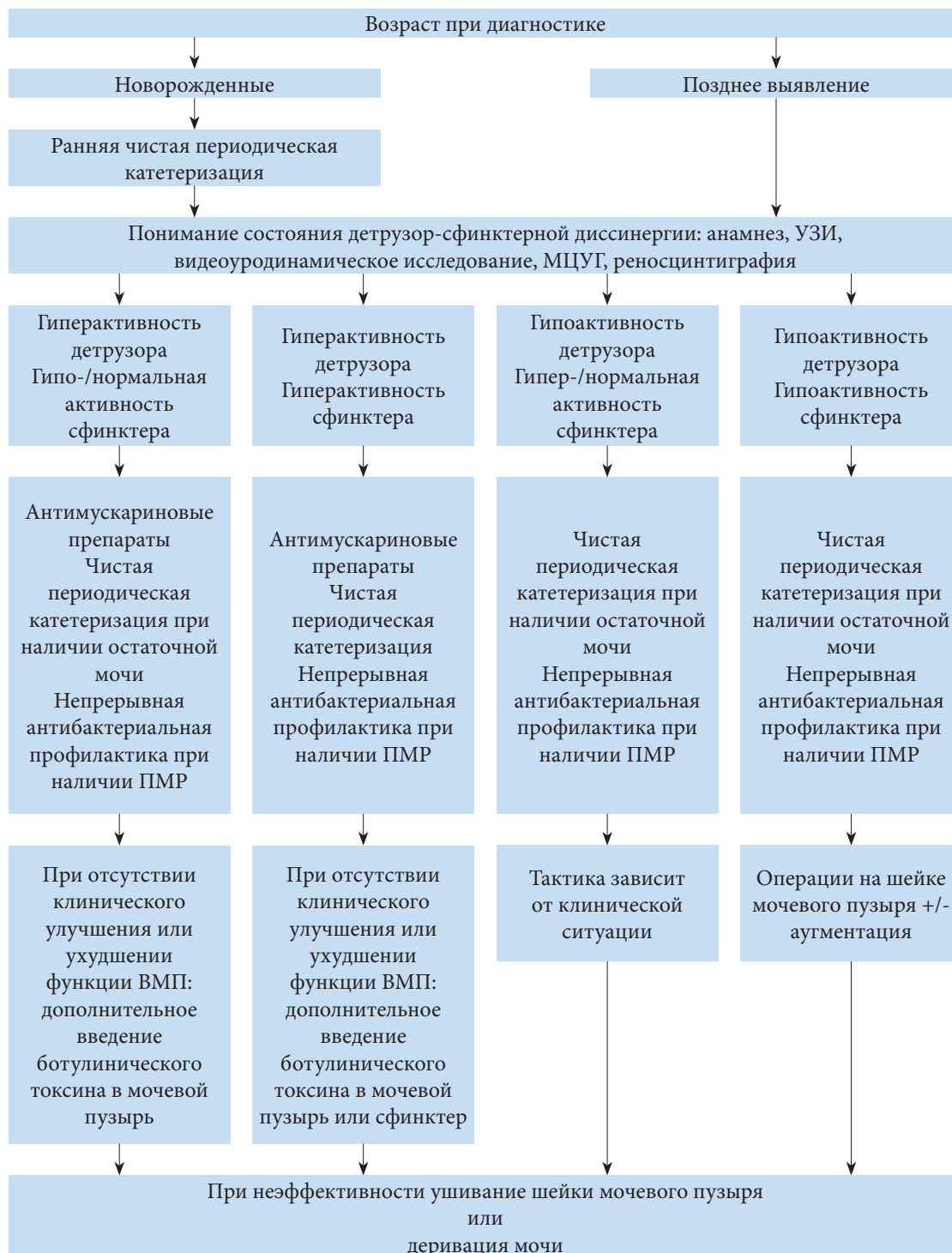


Рис. 17.6. Алгоритм лечения детей с миелодисплазией и нейрогенным мочевым пузырем

3.11.4.1. Методы исследования

УЗИ органов брюшной полости, выполненное сразу же после рождения, позволяет выявить гидронефроз и другие заболевания мочеполовых путей. После этого для оценки состояния НМП проводят МЦУГ. Как и на УЗИ, при цистографии необходимо измерить объем остаточной мочи. Эти исследования дают возможность определить исходное строение верхних и нижних мочевыводящих путей, диагностировать гидронефроз или ПМР и помогают выявить детей с повышенным риском ухудшения состояния ВМП и нарушения функции почек.

Через несколько недель можно провести уродинамическое обследование, которое необходимо регулярно повторять в сочетании с оценкой ВМП (УД 3, СР В) [447–449].

3.11.4.2. Ранние этапы лечения с помощью периодической катетеризации

На основании огромного опыта, накопленного за много лет раннего лечения нейрогенного мочевого пузыря у грудных детей, достигнут консенсус о том, что при раннем использовании ПК и антихолинергических препаратов состояние ВМП у детей не ухудшается. ПК следует начинать вскоре после рождения всем детям, особенно при наличии симптомов возможной инфравезикальной обструкции (УД 2) [349, 447, 450–457]. Детям без явных признаков инфравезикальной обструкции можно отсрочить ПК, но в таком случае необходимо проводить тщательный мониторинг на предмет ИМП и изменений ВМП.

Раннее начало ПК в период новорожденности облегчает освоение процедуры родителями и легче переносится детьми по мере взросления [458, 459].

Раннее лечение приводит к менее выраженным изменениям ВМП, а также более надежной защите мочевого пузыря и низкой частоте НМ. Считается, что повышение давления в мочевом пузыре вследствие диссинергии сфинктера и детрузора вызывает вторичные (фиброзно-пролиферативные) изменения в стенке мочевого пузыря, которые могут способствовать дальнейшему снижению его эластичности и растяжимости, что приводит к формированию маленького неэластичного пузыря с постепенно повышающимся в нем давлением.

Раннее начало ПК и терапии антихолинергическими препаратами может предотвратить такой исход у некоторых пациентов (УД 3) [424, 457, 460]. При ретроспективной оценке также показано статистически значимое снижение числа аугментаций в случае раннего начала ПК (УД 4) [451, 456].

3.11.4.3. Лекарственная терапия

В настоящее время из препаратов чаще всего применяют оксибутинин, толтеродин, троспий и пропиверин, из них наиболее исследовано применение оксибутина. Доза оксибутина составляет 0,1–0,3 мг/кг, разделенные на три приема. При развитии побочных эффектов можно проводить внутрипузырное введение.

У детей с нейрогенным мочевым пузырем изучали две различные лекарственные формы толтеролина. Форма с замедленным высвобождением не уступает по эффективности форме с длительным высвобождением, но обладает преимуществами в виде назначения один раз в сутки и более низкой стоимости. Несмотря на хорошую клиническую эффективность антихолинергических препаратов, уровень доказательности этих результатов низкий, поскольку не проводилось контролируемых исследований (УД 3) [460–467]. В литературе не опубликовано исследований по лекарственным препаратам для ускорения опорожнения у детей, страдающих нейрогенным мочевым пузырем. В ряде исследований изучали применение альфа-блокаторов у детей с нейрогенным мочевым пузырем и были получены хорошие показатели, но в этих исследованиях не было контрольной группы и по-прежнему ожидаются отдаленные результаты (УД 4) [468].

При нейрогенном мочевом пузыре и рефрактерности к холиноблокаторам в качестве нового альтернативного метода проводятся инъекции ботулотоксина в детрузор. После получения хороших результатов у взрослых этот препарат стали применять у детей. Показано, что ботулотоксин положительно влияет на клинические и уродинамические показатели. Удержание мочи достигается у 65–87% больных. В большинстве исследований среднее максимальное давление детрузора уменьшалось как минимум до 40 см H₂O, а податливость мочевого пузыря увеличивалась не менее чем на 20 см H₂O/мл. Тем не менее интерпретация этих данных ограничена отсутствием контролируемых исследований и небольшим числом пациентов в большинстве публикаций [469–473]. Инъекции ботулотоксина более эффективны при наличии признаков гиперактивности детрузора, в то время как при неэластичности мочевого пузыря без явных сокращений детрузора эффект выглядит сомнительным [473–478].

Чаще всего используется доза 10 Ед/кг с максимальной дозой 200 Ед. У детей не проводилось исследований по подбору дозы, поэтому оптимальная доза не определена. В настоящее время неизвестно, сколько раз можно повторять введение ботулотоксина, хотя у взрослых повторные инъекции считаются безопасными [409, 479–481].

Инъекции ботулотоксина при резистентном к лечению мочевом пузыре считаются эффективным и безопасным методом лечения (УД 3). Введение ботулотоксина А в сфинктер уретры позволяет уменьшить сопротивление уретры и улучшить мочеиспускание. К настоящему времени по-прежнему получено недостаточно данных, чтобы рекомендовать широкое применение ботулотоксина для снижения сопротивления инфравезикального отдела, хотя такой вариант можно рассматривать в качестве альтернативы при неэффективности лечения [482, 483].

3.11.4.4. Лечение недержания кала

У детей при нейрогенном мочевом пузыре нарушается не только функция мочеиспускания, но и функция кишечника. У таких детей часто невозможно спрогнозировать развитие недержания кала. Оно связано со скоростью оборота каловых масс в анальной области после выделения, степенью сохранности чувствительности и двигательной функции крестцового отдела позвоночника, рефлекторной активностью наружного анального сфинктера [484].

Недержание кала чаще всего лечат легкими слабительными, например минеральным маслом, в сочетании с клизмами для ускорения выделения содержимого кишечника. Нередко для обеспечения проходимости каловых масс требуется регулярное и эффективное опорожнение кишечника, которое можно начинать с очень раннего возраста. При антеградных или ретроградных клизмах у большинства таких детей снижается выраженность запоров и может в некоторой степени развиваться удержание кала (УД 3) [485–489].

Программы обучения по принципу биологической обратной связи, предназначенные для повышения мощности наружного анального сфинктера, не превосходят по эффективности традиционную программу контроля работы кишечника в отношении удержания кала [490]. У ряда пациентов иногда удается достичь определенного улучшения с помощью электростимуляции кишечника (УД 3) [491].

3.11.4.5. Инфекции мочевыводящих путей

ИМП у детей с нейрогенным мочевым пузырем встречаются часто. В отсутствие рефлюкса их следует лечить симптоматически. Хотя более чем у половины детей при стерильной ПК выявляют бактериурию, при отсутствии клинических проявлений лечение не требуется (УД 3) [492–494]. При ПМР обычно необходимо проводить антибиотикопрофилактику для снижения частоты развития пиелонефрита, который может вызвать повреждение почек [495, 496].

3.11.4.6. 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. 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.

3.11.4.7. Аугментация мочевого пузыря

У детей с хорошим ответом на антихолинергические препараты и гиперактивным сфинктером моча может удерживаться в пузыре между катетеризациями. Необходимость дальнейшего лечения зависит от давления в мочевом пузыре и состояния ВМП. При гиперактивности детрузора, устойчивой к лечению, либо небольшой емкости и низкой эластичности пузыря обычно проводится аугментация мочевого пузыря. При сохранении какого-либо объема мочевого пузыря, хорошо функционирующем сфинктере и/или шейке мочевого пузыря и возможности катетеризировать уретру можно выполнить простую аугментацию с использованием сегмента кишечника.

Учитывая сопутствующие осложнения, желудок редко используют для аугментации [497]. Для операции также можно применять сегмент подвздошной или толстой кишки, которые имеют одинаковую эффективность. Несмотря на некоторые преимущества (например, отсутствие слизи, снижение частоты развития злокачественных опухолей, более низкое число осложнений), не доказано сопоставимой эффективности альтернативных методов сохранения уротелия, включая аутоаугментацию и серозно-мышечную цистопластику, по сравнению со стандартными методами [498, 499].

3.11.4.8. Операции на инфравезикальном отделе

У детей при гиперактивности детрузора, но недостаточной активности сфинктеров ВМП лучше защищены, хотя может наблюдаться тяжелое НМ. Вначале проводится ПК (поскольку этот метод уменьшает выраженность НМ и позволяет значительно лучше контролировать ИМП) и назначаются антихолинергические препараты. Повышение инфравезикального сопротивления в старшем возрасте обычно способствует удержанию мочи. К настоящему времени отсутствуют препараты для повышения инфравезикального сопротивления. Стимуляция альфа-рецепторов шейки мочевого пузыря имеет низкую эффективность [500–505].

При отсутствии эффекта от консервативной терапии для сохранения удержания мочи проводят хирургическое лечение. Хотя в большинстве случаев при небольшой емкости и высоком давлении в мочевом пузыре достаточно простой аугментации, при недостаточности и пузыря, и инфравезикального отдела ее необходимо сочетать с операциями на инфравезикальном отделе. Они включают реконструкцию шейки мочевого пузыря или другие формы реконструкции уретры.

Для повышения сопротивления шейки мочевого пузыря используют различные операции, но все они могут усложнять проведение трансуретральной катетеризации. Вначале или в ряде случаев в виде дополнительного вмешательства проводится аугментация с хирургическим ушиванием шейки мочевого пузыря. В этом случае необходимо сформировать стому, удерживающую мочу. Однако большинство хирургов в качестве меры предосторожности предпочитают сохранить проходимость шейки мочевого пузыря и уретры. Другим вариантом лечения у детей является имплантация искусственного сфинктера, который дает возможность самостоятельного мочеиспускания. Показатели удержания мочи в самых крупных исследованиях у детей составляют 85% [506]. При планировании имплантации сфинктера следует помнить о механических поломках (> 30%), необходимости ревизии функционирующего сфинктера (> 15%) и хирургических осложнениях (15%). Появление более новых устройств позволяет снизить количество осложнений [507].

3.11.4.9. Стома, удерживающая мочу

Аугментацию с дополнительным формированием стомы, удерживающей мочу, используют в основном при неэффективности ранее проведенных хирургических вмешательств на инфравезикальном отделе. Кроме того, ее рекомендуется формировать при низкой прогнозируемой эффективности трансуретральной катетеризации. Стома брюшной стенки, удерживающая мочу, особенно эффективна при *spina bifida* с парезом нижних конечностей, которая часто сопровождается затруднениями при катетеризации уретры или зависимостью от помощи других лиц при катетеризации мочевого пузыря. Для обеспечения функции удержания при аугментации пузыря и формировании стомы на брюшной стенке необходима адекватная функция инфравезикального отдела.

3.11.4.10. Полное замещение мочевого пузыря

У детей очень редко проводят полное замещение мочевого пузыря с целью обеспечить нормальное мочеиспускание, поскольку у них редко имеются показания к цистэктомии при сохранении инфравезикального отдела и сократительной функции сфинктера. Этот тип замещения мочевого пузыря значительно чаще проводят при реконструктивных операциях у взрослых. 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 [507–509].

3.11.5. Наблюдение

При нейрогенном мочевом пузыре необходимо пожизненное наблюдение и крайне важно оценивать в динамике функцию почек. Обязательно проводится периодическое обследование для выявления изменений в ВМП, оценки функции почек и состояния мочевого пузыря. Повторное уродинамическое исследование у детей младшего возраста выполняется чаще (ежегодно), а у детей старшего возраста – реже. С урологической точки зрения повторное уродинамическое исследование необходимо при изменении симптоматики или проведении нейрохирургических вмешательств. При появлении явных изменений в ВМП и НМП либо изменений неврологической симптоматики показано более обширное обследование, в том числе уродинамическое исследование и МРТ спинного мозга.

У таких детей почечная недостаточность может постепенно прогрессировать или развиваться с огромной скоростью. После реконструктивных вмешательств с использованием сегмента кишечника необходимо регулярно наблюдать за развитием осложнений, включая инфекцию, образование камней, разрыв резервуара, метаболические изменения, образование злокачественных опухолей [507].

Риск развития злокачественной опухоли после аугментации мочевого пузыря сегментом кишечника выше, чем считалось ранее, и повышается при длительном наблюдении. При медиане наблюдения 13–21 год частота развития рака составляет 0,6–2,8% [510–515]. В исследовании, включавшем 153 больных, с медианой наблюдения 28 лет [477] у 4,5% пациентов был диагностирован рак. Его развитие связано с сочетанным влиянием канцерогенных факторов и повышенным риском, связанным с экстротрофией мочевого пузыря. Хотя получены неубедительные данные по режиму наблюдения, после определенного времени (более 10 лет) необходимо проводить ежегодное обследование, включая цистоскопию.

3.11.6. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению нейрогенного мочевого пузыря

Данные литературы	УД
Нейрогенная дисфункция детрузора – сфинктера может приводить к различным формам дисфункции НМП с развитием недержания мочи, ИМП, ПМП и сморщивания почки	2a
Самой частой причиной нейрогенной дисфункции детрузора – сфинктера является миелодисплазия (группа аномалий развития, которые связаны с нарушением закрытия нервной трубки)	2
Дисфункция сфинктера мочевого пузыря слабо коррелирует с типом и уровнем неврологического поражения спинного мозга. По этой причине для определения выраженности патологических изменений и планирования лечения у детей более эффективны уродинамические и функциональные классификации	2a
У детей при нейрогенном мочевом пузыре нарушается не только функция мочеиспускания, но и функция кишечника, которая требует динамического наблюдения и при необходимости лечения	2a
Основные цели лечения включают профилактику ухудшения состояния ВМП и обеспечение удержания мочи в соответствующем возрасте	2a
Введение ботулотоксина в детрузор у детей, у которых неэффективны антихолинергические препараты, положительно влияет на клинические и уродинамические показатели	2a

Рекомендация	УД	СР
Периодическую катетеризацию следует начинать вскоре после рождения во всех случаях, кроме детей без явных признаков инфравезикальной обструкции. В таких случаях необходимо проводить тщательную оценку на предмет ИМП и изменений ВМП	2	В
Первой линией терапии у детей с гиперактивным мочевым пузырем являются антихолинергические препараты. Во многих случаях наблюдается клиническое улучшение, но обычно оно слабо выражено	2	В
Инъекции ботулотоксина в детрузор служат альтернативой у детей, у которых неэффективны антихолинергические препараты	2	В
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	2	В
При недостаточности мочевого пузыря и инфравезикального отдела показана аугментация с дополнительной реконструкцией шейки мочевого пузыря. При мочевом пузыре с низкой вместимостью и высоким давлением достаточно простой аугментации	3	В
При неэффективности вмешательств на инфравезикальном отделе и в случае затруднений при катетеризации мочевого пузыря вариантом лечения служит аугментация с дополнительным формированием стомы, удерживающей мочу	3	В
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	В

3.12. Расширение верхних мочевыводящих путей (обструкция лоханочно-мочеточникового сегмента или устья мочеточника)

3.12.1. Эпидемиология, этиология и патогенез

При дилатации ВМП значительной 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 собирательной системы и риском повреждения почки. Это состояние является наиболее частой причиной гидронефроза у новорожденных [516]. 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 второе место. Это заболевание чаще развивается у мальчиков и обычно выявляется с левой стороны [517].

Значительно труднее определить обструкцию, поскольку невозможно однозначно дифференцировать обструкцию мочевыводящих путей и ее отсутствие. В настоящее время чаще всего используют следующее определение: обструкция – это любое нарушение оттока мочи, которое без лечения вызовет прогрессирующее поражение почек [518].

3.12.2. Диагностика

Благодаря широкому распространению УЗИ при беременности гидронефроз стали чаще выявлять во внутриутробном периоде [519]. Сложность лечения расширения ВМП 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. 17.7).

3.12.2.1. УЗИ в антенатальном периоде

Обычно его 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, тяжесть дилатации, экзогенность почек;
- наличие гидронефроза или гидроуретеронефроза;
- объем мочевого пузыря и его опорожнение;
- пол ребенка;
- объем амниотической жидкости [520].

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 [521]. При УЗИ оценивают передне-задний размер лоханки почки, расширение чашечек, размер почек, толщину паренхимы, экзогенность 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 [522]);
- клапаны уретры;
- уретероцеле;
- дивертикулы;
- нейрогенный мочевой пузырь.

Методом выбора для первичной диагностики является традиционная микционная цистоуретрография (МЦУГ) [523].

3.12.2.4. Динамическая реносцинтиграфия

Динамическую реносцинтиграфию чаще всего проводят для оценки тяжести и функциональной значимости нарушений оттока мочи. Радиоизотопом выбора является ^{99m}Tc-МАG3. Исследование необходимо выполнять в стандартных условиях (гидратация, уретральный катетер) в возрасте

от четырех до шести недель [524]. 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 [525]. 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.

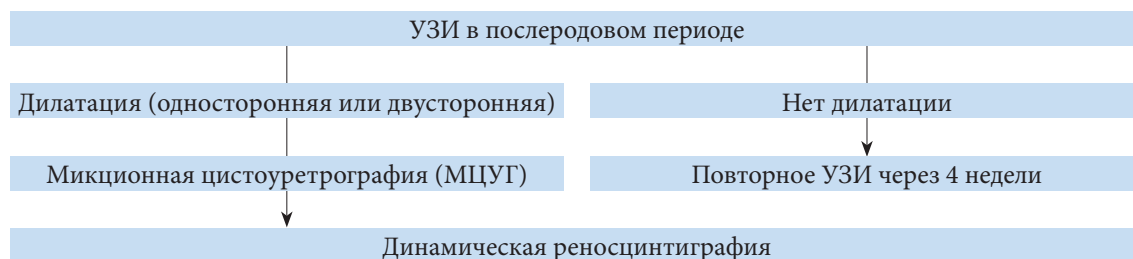


Рис. 17.7. Диагностический алгоритм при расширении ВМП*

* 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% [522].

3.12.3. Лечение

3.12.3.1. Лечение в антенатальном периоде

Один из важнейших аспектов лечения – проконсультировать родителей. Прогноз при гидронефрозе почки, даже тяжелом, считается благоприятным. Почки при гидронефрозе могут сохранять достаточную функцию в отличие от гипоплазии или дисплазии почки, когда прогноз неблагоприятный.

Важно объяснить родителям сроки установления у ребенка окончательного диагноза и что именно он подразумевает. В некоторых случаях имеются убедительные признаки тяжести поражения, включая массивную двустороннюю дилатацию, двусторонние признаки гипопластической дисплазии, прогрессирующую двустороннюю дилатацию с олигогидрамнионом и гипоплазию легких.

Внутриматочные вмешательства показаны редко, и их следует проводить только в центрах, имеющих достаточный опыт подобных операций [526].

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 [527], а для другого доступен только тезис к конгрессу [528]. В обеих публикациях представлены неполные данные и результаты.

Рабочая группа ЕАУ по детской урологии провела систематический обзор, в котором проанализирована литература с 1980 г. [4]. 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 [527], женский пол, сохранение крайней плоти, отсутствие длительной антибактериальной профилактики, гидронефроз высокой степени, гидроуретеронефроз и ПМР являются независимыми прогностическими факторами развития ИМП.

Второе рандомизированное исследование, включенное в систематический обзор, опубликовано только в виде тезиса, и в нем представлены ограниченные данные [528]. В нем преимущественно оценивали пациентов с антенатальным гидронефрозом и ПМР и авторы не описывают влияния длительной антибактериальной профилактики на частоту ИМП, 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 ИМП не доказана. Вследствие низкого качества данных нельзя установить, у кого выше риск развития ИМП, у мальчиков или у девочек, или оценить влияние наличия или отсутствия ПМР на частоту ИМП. Корреляция между степенью ПМР и ИМП не установлена. Риск развития ИМП выше у мальчиков грудного возраста с гидронефрозом высокой степени и гидроуретеронефрозом, которым не проводилось обрезание.

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 триметоприм, но только в одном исследовании представлена информация по побочным эффектам [527].

В заключение, на основании доступных данных преимущества и недостатки длительной антибактериальной профилактики у детей с антенатальным гидронефрозом не определены. Риск развития ИМП 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 основе 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, ИМП), необходима хирургическая коррекция с выполнением пиелопластики в соответствии со стандартизированной открытой методикой Hynes и Anderson [529]. В опытных руках лапароскопические, ретроперитонеоскопические или робот-ассистированные операции обладают сопоставимой эффективностью со стандартной открытой операцией. При бессимптомном течении методом выбора является динамическое наблюдение.

Согласно определению Общества фетальной урологии, показания к хирургическому лечению включают нарушение раздельной функции почек (до уровня < 40%), снижение раздельной функции почек на более чем 10% при динамическом наблюдении, увеличение передне-заднего диаметра на УЗИ, дилатацию III и IV степени [530].

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 [531, 532]. 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 [533]. Робот-ассистированная пиелопластика обладает всеми преимуществами лапароскопии, но также дает маневренность, качество визуализации, легкость в наложении швов, повышенную эргономику, но ценой более высоких расходов [534, 535]. 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 ИМП низкими дозами антибиотиков, хотя не проводилось проспективных рандомизированных исследований этой схемы лечения [536]. Учитывая частоту самостоятельной ремиссии первичного мегауретера около 85%, хирургическое лечение не рекомендуется, за исключением случаев с рецидивирующими ИМП, ухудшением раздельной функции почек и выраженной обструкцией [537].

3.12.3.3.2. Хирургическое лечение

Хирургическое лечение показано при наличии симптоматики и при снижении функции почки и нарастании гидронефроза во время динамического наблюдения [501]. По данным литературы, вмешательство чаще проводится при диаметре мочеточника > 10–15 мм [539].

Операции на мочеточнике осуществляют внутрипузырным, внепузырным либо комбинированным доступом. Выпрямление мочеточника необходимо проводить без деваскуляризации. Сужение мочеточника приводит к увеличению притока мочи в мочевого пузырь. Мочеточник следует сужать до диаметра, обеспечивающего нормальный поток, без потери антирефлюксных свойств. Существует несколько методик реимплантации, например черепицеобразное наложение или плас-

тика с иссечением [530]. 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 ЛМС и устья мочеточника

Выводы	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 плотности (УД 1a), гидронефроз высокой степени (УД 2) и гидроуретеронефроз (УД 1b) повышают риск развития ИМП	2

Рекомендации	УД	СР
Обследование в постнатальном периоде включает повторное УЗИ с выполнением динамической реносцинтиграфии и в некоторых случаях МЦУГ	2	В
Длительная антибактериальная профилактика показана детям с антенатальным гидронефрозом и высоким риском развития ИМП (сохранение крайней плотности (УД 1a), наличие гидроуретеронефроза (УД 2) и гидронефроза высокой степени (УД 2))	2	А
Решение о хирургическом лечении принимается с учетом динамики гидронефроза и нарушения функции почки	2	В
Согласно определению Общества фетальной урологии, показания к хирургическому лечению включают нарушение раздельной функции почек, снижение раздельной функции почек (%) при динамическом наблюдении, увеличение передне-заднего диаметра на УЗИ и дилатацию IV степени	2	В
При клиническом или инструментальном подтверждении обструкции ЛМС следует проводить пиелопластику	2	В
Хирургическое лечение не является стандартным методом лечения первичного мегауретера, поскольку в большинстве случаев оно не требуется	2	В

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 проводилось 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.

3.13.1. Эпидемиология, этиология и патогенез

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс (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 [541]. 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 ИМП 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% [542]. У детей грудного возраста с гидронефрозом, антенатально диагностированным на УЗИ, которым проводят скрининг, частота ПМР составляет 16,2% (7–35%) [543]. У сибсов детей с ПМР риск его выявления равен 27,4% (3–51%), в то время как у потомков родителей с ПМР частота его выше и достигает 35,7% (21,2–61,4%) [543].

У потомков и сибсов обычно выявляются легкие степени рефлюкса [543], с более ранним спонтанным разрешением [544]. При определении ПМР у потомков с ИМП он, как правило, имеет высокую степень и часто сочетается с рефлюкс-нефропатией, особенно у детей мужского пола и высокой степенью ПМР у родителя [545, 546].

Частота ПМР еще выше у детей с ИМП (30–50% в зависимости от возраста). В связи с анатомическими особенностями ИМП чаще встречаются у девочек, чем у мальчиков. Среди всех детей с ИМП 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 [547–550].

Существует четкая связь между дисфункцией НМП и ПМР [347]. Дисфункция НМП включает наличие симптомов нарушенного мочеиспускания, таких как urgency, императивное недержание мочи, слабая струя мочи, прерывистость струи, учащенное мочеиспускание и ИМП, которые свидетельствуют о нарушении функции накопления и/или опорожнения и могут сопровождаться нарушением функции кишечника [347]. В ряде исследований описано, что частота ПМР у детей с дисфункцией НМП составляет 40–60% [551]. 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 микционной фазы [552].

Самостоятельное разрешение ПМР зависит от возраста при диагностике, пола, степени, стороны поражения, клинической картины и анатомии [544] и чаще встречается при выявлении ПМР в возрасте до одного 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 [552–554].

Неблагоприятные прогностические факторы для самостоятельного разрешения ПМР включают деформации коркового вещества, дисфункцию мочевого пузыря и прорывную фебрильную ИМП [555–557].

ПМР с дилатацией мочевыводящих путей повышает риск развития острого пиелонефрита и последующего сморщивания почки. При отсутствии правильного лечения рецидивирующая ИМП 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 приобретенным постинфекционным поражением, и это может негативно сказываться на соматическом росте и общем самочувствии [558–560].

При выявлении более высокой степени ПМР чаще диагностируется и сморщивание почки. В различных группах пациентов частота нефросклероза варьирует. В группе детей с антенатально диагностированным гидронефрозом сморщивание почки развивается примерно у 10% пациентов [561–566], а у пациентов с дисфункцией НМП этот показатель может достигать 30% [560, 567, 568]. 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 почечная недостаточность [569].

3.13.2. Диагностика

Цель обследования – оценить общее состояние здоровья и развития ребенка, наличие ИМП, ПМР, состояние почки и функцию НМП. Базовое обследование включает подробный сбор анамнеза (в том числе семейного), 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 стандартов диагностики ПМР, особенно при первичном обследовании. Этот метод позволяет получить точную анатомическую детализацию и установить степень ПМР [570]. В 1985 г. Международный комитет по изучению рефлюкса предложил стандартную систему классификации ПМР [571, 572] (табл. 17.7). Балльная система объединяет две ранее использовавшиеся классификации и основана на степени ретроградного заполнения и дилатации мочеточника, почечной лоханки и чашек при МЦУГ [572].

Радиоизотопные исследования для диагностики ПМР имеют значительно более низкую лучевую нагрузку, чем МЦУГ, хотя уступают цистографии по анатомической детализации [573]. В последних исследованиях по альтернативным методам визуализации для определения ПМР показаны хорошие результаты микционного УЗИ и магнитно-резонансной МЦУГ [574–576]. 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 17.7. Балльная система классификации ПМР по данным МЦУГ, предложенная Международным комитетом по изучению рефлюкса [577]

Степень I	Рефлюкс не достигает почечной лоханки; различная степень расширения мочеточника
Степень II	Рефлюкс достигает почечной лоханки; нет расширения собирательной системы; нормальные форниксы
Степень III	Небольшое или умеренное расширение мочеточника, с изгибом или без; умеренное расширение собирательной системы; нормальные или минимально деформированные форниксы
Степень IV	Умеренное расширение мочеточника с изгибом или без; умеренное расширение собирательной системы; сглаживание форниксов, но вдавления сосочков сохранены
Степень V	Сильное расширение и изгиб мочеточника, выраженное расширение собирательной системы; вдавления сосочков не визуализируются; интрапаренхиматозный рефлюкс

Димеркаптосукциновая кислота (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 (статическая нефросцинтиграфия). 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 [572, 578]. Реносцинтиграфию с DMSA можно использовать как метод диагностики во время предполагаемой атаки острого пиелонефрита [579]. Дети с нормальным накоплением DMSA во время острой ИМП имеют низкий риск повреждения почки [579].

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) [347]. Цистоскопия играет 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 собирательной системы [580, 581].

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 собирательной 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 воздействия облучения. Первые два исследования в течение одного-двух 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 [561, 582]. Степень гидронефроза не считается достоверным показателем ПМР даже при том, что изменения коркового слоя почки чаще встречаются при высокой степени гидронефроза [543]. Изменения коркового слоя на УЗИ (истончение и неровность контура наряду с повышенной эхогенностью) требуют проведения МЦУГ для выявления ПМР [543]. Степень изменений коркового слоя почки в случае их обнаружения на УЗИ позволяет количественно измерить сканирование с DMSA, которое обладает более высокой достоверностью.

МЦУГ рекомендуется выполнять пациентам, у которых на УЗИ определяются высокая степень двустороннего гидронефроза, 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 [543, 563, 583, 584]. Если у детей, у которых антенатально диагностирован гидронефроз, появляется симптоматика с развитием ИМП, необходимо рассматривать проведение МЦУГ для дальнейшего обследования [584]. Пациентам с тяжелым гидронефрозом и больным, у которых гидронефроз сохраняется или прогрессирует, необходимо выполнить МЦУГ [546]. 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 ИМП и сморщивание почки, другие же полагают, что скрининг бессимптомных детей, вероятно, приведет к значительному перелечиванию клинически незначимого ПМР. Общая установленная частота изменений коркового слоя почки составляет 19,3% (11–54%), а в 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 [543, 545, 585, 586]. 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	A
Для скрининга сибсов проводится УЗИ почек	A
При определении на УЗИ сморщивания почки или наличии в анамнезе ИМП рекомендуется проведение МЦУГ	B
У старших детей, приученных к пользованию туалетом, скрининг ПМР не имеет дополнительной ценности	B

3.13.2.4. Дети с инфекцией мочевыводящих путей, сопровождающейся лихорадкой

Выполнение МЦУГ в возрасте до двух лет после первой подтвержденной ИМП, 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 им необходимо исключать ПМР [587]. При выявлении рефлюкса необходимо проводить сканирование с DMSA.

Также возможен альтернативный подход «вверх дном», описанный в нескольких исследованиях, опубликованных в литературе. При ИМП, 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 ненужного обследования более чем у 50% обследованных детей [341, 588–590].

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 ИМП и сморщивания почки [552, 591]. Кроме того, возможно, что дисфункция ИМП развивается вторично к ПМР и что лечение рефлюкса приведет к ее коррекции. 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.

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 ИМП, сопровождающейся лихорадкой, в анамнезе. 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 ИМП, 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 ИМП с лихорадкой. Оно основано на понимании того, что:

- ПМР может со временем разрешаться самостоятельно, преимущественно у молодых пациентов с низкой степенью рефлюкса. В течение четырех-пяти лет наблюдения показатели разрешения ПМР составили около 80% при I–II степени и 30–50% при III–V степени. При двустороннем ПМР высокой степени самостоятельное разрешение наблюдается редко [592].
- 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 [567, 591, 593–595].

Выполнение обрезания в раннем грудном возрасте можно рассматривать как часть консервативного лечения, поскольку оно значительно снижает риск развития инфекции [596].

3.13.3.1.1. Наблюдение

Консервативное лечение пациентов включает регулярное наблюдение с выполнением радиогрифических исследований (МЦУГ, радиоизотопной цистографии, сканирования с DMSA) для оценки состояния рефлюкса и 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

ПМП повышает риск ИМП и сморщивания почки, особенно если он сочетается с дисфункцией НМП. В различных проспективных исследованиях оценивали роль длительной антибактериальной профилактики в предотвращении рецидива ИМП и сморщивания почки.

Очевидно, что не всем детям с ПМП требуется антибактериальная профилактика [567, 597–599]. В литературе показана минимальная эффективность профилактики или ее отсутствие при ПМП низкой степени. Антибактериальная профилактика позволяет снизить риск рецидива ИМП при ПМП III–IV степени, но ее использование для предотвращения повреждения почки до конца не изучено. Профилактика выглядит более эффективной у детей, обученных туалету, и детей с дисфункцией НМП [371–374, 600, 601]. Исследование RIVUR было самым крупным рандомизированным плацебоконтролируемым двойным слепым исследованием, которое включало 607 детей в возрасте 2–72 месяцев с ПМП I–IV степени. Результаты показали, что профилактика снижает риск рецидива ИМП на 50% ценой роста антибактериальной устойчивости, но не влияет на сморщивание почки и его последствия (артериальная гипертензия и почечная недостаточность). У пациентов с ПМП III–IV степени или при отсутствии дисфункции НМП эффективность антибактериальной профилактики минимальна [376, 603–604].

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 принятии решения влияет наличие таких факторов риска для ИМП, как молодой возраст, высокая степень ПМП, 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 пациента и родителей. Строго рекомендуется подробно обсуждать с семьей ребенка 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. Субуретральное введение объемобразующих веществ

С появлением биосовместимых веществ субуретральное введение объемобразующих веществ стало альтернативой длительной антибиотикопрофилактике и открытым операциям в лечении ПМП у детей. При цистоскопии объемобразующие 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 веществ. Они включают политетрафторэтилен (ПТФЭ или тефлон), коллаген, аутологичный жир, полидиметилсилоксазин, силикон, хондроциты, раствор декстраномера/гиалуроновой кислоты (Deflux) и, совсем недавно, гидрогель из сополимера полиакрилат-полиалкоголь (Vantris) [605, 606].

Хотя самые высокие результаты показаны для ПТФЭ [607], он не одобрен для использования у детей из-за беспокойства относительно миграции частиц [608]. Хотя все эти вещества биологически совместимы, такие материалы, как коллаген и хондроциты, не дают хороших результатов. В 2001 г. для лечения ПМП у детей Федеральная служба по надзору за качеством продуктов и лекарств (FDA) одобрила декстраномер/гиалуроновую кислоту (Deflux). Первые клинические исследования показали эффективность данного метода в лечении детей с рефлюксом [609]. В исследованиях с длительным наблюдением показана высокая частота рецидивов, которая может достигать 20% в течение двух лет [597].

В метаанализе [610], 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 введениях составляет 85%. Показатели статисти-

чески значимо ниже при удвоении почки (50%) по сравнению с неудвоенной почкой (73%) и при нейрогенном мочевом пузыре (62%) по сравнению с нормальным (74%).

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 одного-двух лет с ПМР III/IV степени, через два года наблюдения показатели разрешения рефлюкса выше в группе эндоскопии (71%) по сравнению с 39 и 47% в группе II и III соответственно. Частота рецидивов через два года после эндоскопического лечения составила 20%. Фебрильная ИМП 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%) [611]. 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%) [612].

В настоящее время наиболее широко применяемый и обоснованный метод – перекрестная реимплантация треугольника Льето, описанная Коэном. 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 (операция Гленна – Андерсона). Если планируется внепузырная реимплантация (операция Лиха – Грегуара), до операции 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 транзитной задержки мочи в послеоперационном периоде [613]. 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 пневмозикоскопической внутривузырной 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, для определения эффективности, стоимости и преимуществ этих методов необходимо провести дальнейшие исследования [614, 615].

Основным недостатком новых методов считается большая длительность операции, которая препятствует их широкому распространению. Также лапароскопическая или робот-ассистированная пластики более инвазивны по сравнению с эндоскопической коррекцией, и их преимущества над открытой операцией по-прежнему оспариваются. Поэтому в настоящее время лапароскопический доступ нельзя рекомендовать в качестве стандартного метода. Его можно предлагать в качестве альтернативы родителям в центрах с достаточным опытом выполнения таких операций [596, 614, 616–623].

3.13.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению пузырно-мочеточникового рефлюкса в детском возрасте

Данные литературы	УД
Пока не получено данных по эффективности коррекции сохраняющегося ПМР низкой степени (I–III) при отсутствии симптомов и изменений в почках	4
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	2

Данные литературы	УД
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	2
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 ИМП, высокую степень рефлюкса, двустороннее поражение и изменения коркового вещества. Дополнительным фактором риска является наличие дисфункции НМП	2

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	С
При прорывной ИМП, сопровождающейся лихорадкой, рекомендуется незамедлительно переходить на парентеральное введение антибиотиков	А
При частых прорывах инфекции необходимо предлагать радикальное или эндоскопическое лечение	А
Необходимо предлагать хирургическую коррекцию пациентам с сохраняющимся ПМР высокой степени (IV–V), если им требуется лечение. При ПМР низкой степени эндоскопическая коррекция дает хорошие результаты, но при высокой степени рефлюкса она уступает по эффективности открытой операции	В
Всем детям с развитием клинической картины в возрасте 1–5 лет в качестве первой линии необходимо проводить консервативную терапию	В
Хирургическое лечение показано при высокой степени рефлюкса или изменениях паренхимы почки	В
При низкой степени рефлюкса и отсутствии клинических симптомов одним из вариантов является тщательное наблюдение без антибактериальной профилактики	В
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	А
Если родители предпочитают консервативному лечению радикальное, следует предлагать хирургическую коррекцию. Эндоскопическая операция – вариант лечения для всех детей с низкой степенью ПМР	В
Выбор лечения определяется: <ul style="list-style-type: none"> • 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 	А
При наличии повреждения почки у пациентов группы высокого риска следует переходить к более агрессивной тактике с консультацией многопрофильной команды	А

Таблица 17.8. 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	МЦУТ 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 слабс) 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	Отсутствие лечения 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).

Мочекаменной болезни у детей свойствен ряд уникальных характеристик, по клиническим проявлениям и лечению отличающих ее от мочекаменной болезни у взрослых. Частота развития заболевания у мальчиков и девочек почти одинаковая, а у взрослых мочевые камни чаще образуются у мужчин. Большинство камней у детей расположены в ВМП. Однако в слабо развитых регионах мира до сих пор встречаются камни в мочевом пузыре, обычно ураты аммония и мочекислые камни, что убедительно свидетельствует о роли диетических факторов [624]. Другую важную группу риска составляют пациенты после аугментации мочевого пузыря, у которых частота мочекаменной болезни составляет до 15% [625].

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 [626–628], особенно у девочек, лиц европейской расы и детей старшего возраста [629]. Более 70% камней у детей состоят из оксалата кальция, а инфекционные камни чаще встречаются у детей младшего возраста [630].

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 (гипомагнизурия).

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) [631].

Выделяют идиопатическую и вторичную гиперкальциурию. Идиопатическую гиперкальциурию диагностируют, если при клиническом, лабораторном, рентгенологическом исследовании не удалось выявить ее причину, а в крови уровень кальция в пределах нормы. 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) [632].

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 [631, 632]. 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, рН, паратгормона в крови. Кроме того, следует определить рН свеже собранной мочи [631–634]. Далее необходимо собрать суточную мочу для определения в ней содержания кальция, фосфора, натрия, магния, цитрата, оксалата.

Первоначальное лечение во всех случаях направлено на повышение потребления жидкости и увеличение диуреза. Для повышения эффективности терапии обязательно следует скорректировать 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 [635]. Следует кратковременно назначить пробную диету с низким содержанием кальция, чтобы определить, не вносит ли потребление экзогенного кальция вклад в высокий уровень кальция в моче. Однако попытки длительного ограничения потребления кальция следует проводить очень осторожно. Кроме того, фактором риска образования камней является низкое потребление кальция (УД 3) [636].

Для лечения гиперкальциурии можно назначить гидрохлортиазид и другие тиазидные диуретики в дозе 0,5–1 мг/кг/сут, а в случае сохранения гиперкальциурии дозу можно повысить до 2 мг/кг/сут (УД 3) [637–640]. При длительном использовании диуретиков гипокальциурический эффект достигается через три месяца, и он может сопровождаться гипокалиемией, гипоцитратурией, гиперурикемией и гипомагниемией. По этой причине необходимо с регулярными интервалами проводить биохимические анализы. При низком уровне цитрата или сохранении гиперкальциурии, несмотря на лечение, эффективно назначение цитрата (УД 4) [637, 641].

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 [642–644], в то время как у грудных детей его выводится в четыре 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 первичной гипероксалурии наблюдается дефицит одного из двух ферментов печени, участвующих в метаболизме оксалата, и она проявляется повышенным отложением оксалата кальция в почках и моче. При избыточном отложении оксалата кальция в почках может развиваться почечная недостаточность, что приведет 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 доказанного высокого уровня экскреции оксалата с мочой у детей не удается выявить каких-либо нарушений обмена веществ или диетических причин. Такую гипероксалурию называют идиопатической «мягкой», поскольку в этих случаях уровень оксалата в моче повышается совсем незначительно. Для лечения гипероксалурии необходимы 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 (УД 4) [637, 645].

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 корректируют в зависимости от размеров тела [646–648].

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 [648, 649].

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) [647]. 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) [637].

Образование мочекислых камней зависит в основном от наличия кислой среды в моче. Степень диссоциации и растворимость мочевой кислоты значительно снижаются при $\text{pH} < 5,8$. 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 клинического значения.

Мочекислые камни рентггеннегативны. Для их выявления недостаточно обзорной рентгенографии; для диагностики используют УЗИ почек и спиральную 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 [637]. 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, диарея, эозинофилия), 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 $\text{pH} < 7,0$. 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, по структуре они плотные и плохо разрушаются при дистанционной литотрипсии (ДЛТ).

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 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, они могут вызывать тяжелые побочные эффекты, например подавление активности костного мозга, нефротический синдром и эпидермолиз (УД 4) [650].

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 [651] и эндемичных регионах [630, 652]. Образование инфекционных камней обусловлено активностью бактерий, вырабатывающих фермент уреазу (типы *Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*).

Уреаза превращает мочевины в аммиак и бикарбонат, тем самым подщелачивая мочу, далее превращая бикарбонат в карбонат. В щелочной среде тройные фосфаты, постепенно образуясь 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 строения 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 ИМП [653, 654].

3.14.3.1. Визуализация

Обследование детей следует начинать с УЗИ, которое имеет высокую информативность в выявлении камней почек. Во многих случаях рентгенопозитивные камни можно диагностировать при обычной обзорной рентгенографии органов брюшной полости. Наиболее чувствительным методом выявления камней в мочевой системе (особенно камней мочеточника) является спиральная КТ без контраста. Исследование безопасное и быстрое, его чувствительность составляет 97%, а специфичность – 96% (УД 2) [655–657]. 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 [658]. Внутривенную пиелографию у детей проводят редко, но она может потребоваться для оценки анатомии чашек перед проведением чрескожных или открытых операций.

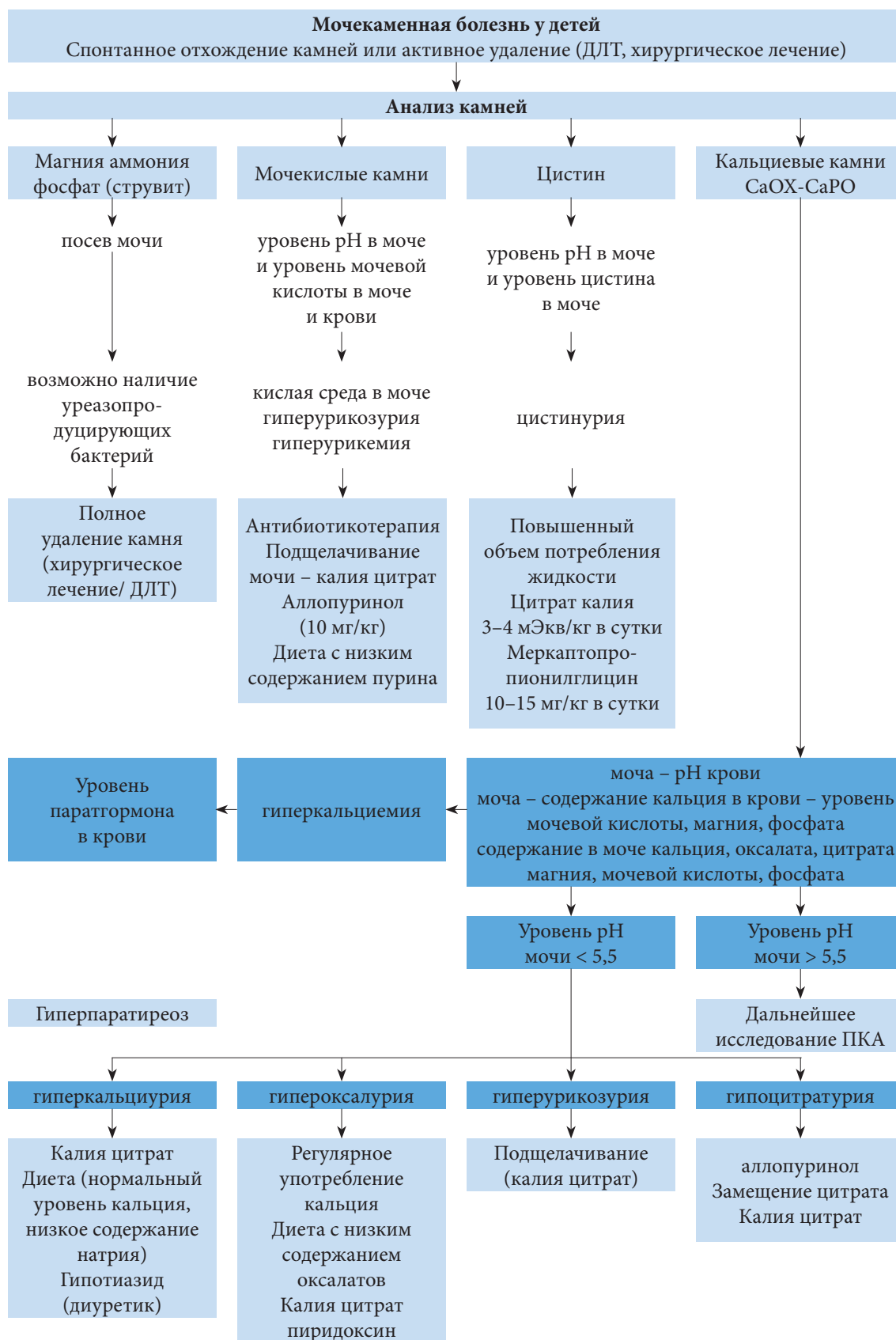
3.14.3.2. Оценка метаболических нарушений

Учитывая высокую распространенность предрасполагающих факторов к мочекаменной болезни у детей и высокую частоту рецидивирования камней, всем детям необходимо провести комплексное метаболическое обследование [624–661].

В рамках метаболического обследования оценивают:

- семейный и персональный анамнез метаболических заболеваний;
- анализ состава камней (после анализа можно скорректировать 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, цитрата мочевой кислоты, белка в суточной моче, а также клиренс креатинина;
- 24-часовой анализ мочи на цистит при подозрении на цистинурию (положительный тест с нитропруссидом натрия, камни из цистина, шестиугольные кристаллы цистина в моче).

На рис. 17.8 представлены алгоритм проведения метаболического обследования при мочекаменной болезни у детей и схема планирования лекарственной терапии.



ПКА – почечный канальцевый ацидоз.

Рис. 17.8. Алгоритм оценки метаболических нарушений при мочекаменной болезни у детей

3.14.4. Лечение

По мере развития технологий в лечении мочекаменной болезни стали переходить от открытых хирургических вмешательств к менее инвазивным эндоскопическим. Метод лечения зависит от числа, размера, локализации, состава камней, с учетом анатомии мочевыводящих путей [659, 662, 663].

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 альфа-блокаторов. Хотя опыт ее проведения у детей ограничен и эффективность варьирует [664], в последнем метаанализе трех рандомизированных и двух ретроспективных исследований показано, что литокинетическая терапия повышает вероятность самостоятельного отхождения камней и снижает частоту осложнений [665]. В настоящее время в большинстве случаев для лечения камней у детей можно проводить ДЛТ. 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 [666, 667]. Для профилактики рецидива необходимо одновременно с удалением камня проводить коррекцию врожденной обструктивной уропатии.

3.14.4.1. Дистанционная литотрипсия

Возможность проведения ДЛТ у детей без повышения риска повреждения почек в отдаленном периоде подтверждена в большом количестве исследований [668–675].

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 рентгенографии позволило значительно снизить дозу облучения. Показано, что радиоактивное облучение детей статистически значительно ниже, чем у взрослых [662, 676, 677]. 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, контролируруемую пациентом (УД 2b) [678].

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 [662, 676, 677, 679–683].

В различных исследованиях показано, что локализация камней представляет собой важный фактор, который влияет на эффективность дробления. ДЛТ более эффективна при камнях лоханки и верхней трети мочеточника. В этих локализациях частота полного удаления составляет около 90%. ДЛТ менее эффективна при камнях, расположенных в чашках, особенно нижних. В ряде исследований частота полного удаления изолированных камней нижних чашек составила от 50 до 62% [684–687].

ДЛТ также проводят для лечения камней мочеточника. Однако этот вопрос более сложен и не лишен противоречий. Эффективность ДЛТ при камнях в дистальных отделах мочеточников ниже. Кроме того, у детей возможны технические сложности в отношении локализации и фокусировки камней мочеточника [684–686, 688, 689].

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 ДЛТ выше у детей младшего возраста [682].

Хотя установка стентов не влияет на показатели удаления камней, при отсутствии стента общая частота развития осложнений и продолжительность госпитализации оказываются выше [681, 682]. Стентирование необходимо проводить при ДЛТ камней единственной почки. У детей с большим объемом камней повышен риск образования каменной дорожки и обструкции мочевыводящих путей, поэтому после ДЛТ следует проводить более активное наблюдение в связи с вероятностью длительной обструкции мочевыводящих путей. При длительной обструкции после ДЛТ может потребоваться стентирование или установка нефростомы [660, 683].

Плотность камня по шкале Хаунсфилда (НУ), измеренная на КТ без контраста, представляет собой прогностический фактор эффективности ДЛТ у детей, которая выше при камнях плотностью менее 600 НУ [667] и 1000 НУ [690]. По результатам двух недавно проведенных исследований по разработке номограмм, к благоприятным факторам отхождения камней после ДЛТ у детей относятся мужской пол, молодой возраст, небольшой размер камня, одиночный камень, иная локализация, чем нижний полюс, и первичный характер лечения [691, 692].

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;
- ИМП;
- образование каменной дорожки;
- сепсис;
- кровохарканье (редко).

Антибиотикопрофилактика для уменьшения инфекционных осложнений не рекомендуется детям со стерильными предоперационными посевами мочи [693]. Однако перед каждым проведением ДЛТ, уретероскопии (УРС) или чрескожной нефролитотрипсии (ЧНЛ) необходимо обеспечить стерильность мочи.

Благодаря небольшому размеру волокна лазерная литотрипсия совместима с инструментами меньшего калибра и больше подходит детям [694–703].

3.14.4.2. Чрескожная нефролитотрипсия

При лечении большинства почечных камней у детей методом выбора остается ДЛТ. 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 в качестве монотерапии выполняют ЧНЛ. Кроме того, ее можно проводить в комбинации с другими методами лечения.

Использование инструментов для взрослых, а также повышение числа проколов и размера кожных разрезов сопровождаются 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 кожных разрезов, удобный рабочий доступ для детских инструментов, возможность использовать их на различной глубине и более низкую стоимость [696, 704, 705].

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), ДЛТ и УРС. Даже при полных коралловидных камнях частота их удаления после одной операции достигает 89% [694, 706–710].

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% [711–716], и она тесно связана с объемом камня, временем операции, размером кожного разреза и числом доступов [711, 717, 718]. В недавно проведенных исследованиях частота послеоперационных инфекционных осложнений, включая фебрильную температуру, в том числе с подтвержденной ИМП, составила менее 15% [711–713, 715, 716, 719] и в ряде случаев причиной лихорадки была не инфекция. С появлением инструментов меньшего размера стало возможным проведение миниЧНЛ (миниПЕРК) через кожные разрезы размером 13 или 14 Ch [704, 720, 721], а также ультраминиЧНЛ через кожные разрезы размером 12 Ch [722] с более низкой частотой переливания крови [720]. Миниатюризация техники привела к появлению микроЧНЛ с использованием «всевидающей» иглы размером 4,85 Ch. Этот метод по-прежнему считается экспериментальным и позволяет фрагментировать камни лазерным литотриптором без их удаления, с последующим самостоятельным отхождением [723]. В недавно опубликованном исследовании показано, что микроЧНЛ имеет сопоставимые показатели полного удаления камня и более низкую потребность в дополнительном лечении, чем ДЛТ, при мочекаменной болезни у детей (УД 3, СР В) [724]. При камнях размером 10–20 мм микроЧНЛ имеет сопоставимые результаты и более низкую кровопотерю, чем стандартная ЧНЛ (УД 3, СР В) [725]. 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 [714, 719] или полным отсутствием дренажей [726]. Кроме того, у детей описано использование УЗИ для пункции [727] и ЧНЛ в положении на спине [728].

Средняя продолжительность госпитализации сопоставима с показателями у взрослых. Во всех опубликованных исследованиях она составила три-четыре дня и была значительно меньше, чем после открытых операций. Менее инвазивный характер ЧНЛ сделал ее перспективной альтернативой открытым операциям при лечении мочекаменной болезни у детей (УД 2, СР В) [713–728].

3.14.4.3. Уретерореноскопия

Повышение доступности эндоскопического урологического оборудования небольшого размера позволяет лечить мочекаменную болезнь у детей эндоскопическими методами.

У детей применяют те же методы, 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, СР В) [693, 695, 696, 729–732].

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 [694–703].

Во всех исследованиях по эндоскопическому лечению мочекаменной болезни у детей убедительно показано, что этот метод лечения не несет значимого риска развития стриктур или рефлюкса (УД 1, СР А). Риск послеоперационного гидронефроза зависит от наличия вколоченного камня и интраоперационного повреждения мочеточника [733]. 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 были статистически значимыми прогностическими факторами, при многофакторном анализе только время операции статистически значимо влияло на частоту осложнений [734].

В недавно проведенном литературном обзоре представлено возрастающее количество исследований гибкой уретерореноскопии у детей. Метод эффективен при камнях почки и мочеточника [735–739]. 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 [736, 737]. Эту проблему позволяет решить стентирование для пассивной дилатации устья с выполнением уретерореноскопии вторым этапом. Эффективность метода варьирует от 60 до 100%, с незначительным числом осложнений [735, 737–740]. Необходимость проведения повторного вмешательства зависит от размера камня [739]. В сравнительном исследовании показано, что ретроградная интратанальная хирургия (РИРХ) имеет сопоставимую эффективность с ДЛТ через три месяца наблюдения, но требует меньшего числа операций [741], однако при камнях размером более 2 см РИРХ уступает по эффективности миниЧНЛ, хотя связана с более низким лучевым воздействием, частотой осложнений и длительностью госпитализации [742] (УД 3; СР В). С другой стороны, при камнях размером 10–20 мм РИРХ имеет сопоставимую эффективность и частоту осложнений с микроЧНЛ, но более низкое лучевое воздействие и меньшую длительность госпитализации [743] (УД 3; СР В).

3.14.4.4. Открытые или лапароскопические операции при мочекаменной болезни

В большинстве случаев при мочекаменной болезни у детей проводят ДЛТ и эндоскопическое лечение. Однако в некоторых ситуациях становится необходимой открытая операция. В частности, она показана у детей наиболее младшего возраста с крупными камнями и/или врожденной обструкцией мочевыводящих путей, которая требует хирургической коррекции. Возможность проведения эндоскопических вмешательств могут ограничивать тяжелые ортопедические деформации, и в этих случаях также необходима открытая операция.

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 [744–747].

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. 17.9.

Таблица 17.9. Рекомендации по лечению мочекаменной болезни у детей

Размер камня и его локализация*	Вариант первичного лечения	УД	СР	Вариант вторичного лечения	Комментарии
Коралловидные камни	ЧНЛ	2b	B	Открытая операция/ ДЛТ	При необходимости возможны повторные операции и множественные доступы Эффективна в комбинации с ДЛТ
Лоханка < 10 мм	ДЛТ	2b	B	РИРХ/ЧНЛ/ микроЧНЛ	
Лоханка 10–20 мм	ДЛТ	2b	B	ЧНЛ/ РИРХ/ открытая операция	При необходимости требуется несколько сеансов ДЛТ.ЧНЛ имеет аналогичную степень рекомендаций
Лоханка > 20 мм	ЧНЛ	2b	B	ДЛТ/ открытая операция	При необходимости возможны повторные операции и ДЛТ
Чашки нижнего полюса < 10 мм	ДЛТ	2b	B	РИРХ/ЧНЛ/ микроЧНЛ	Полное отхождение фрагментов после ДЛТ зависит от анатомического строения
Чашки нижнего полюса > 10 мм	ЧНЛ	2b	B	ДЛТ/ микроЧНЛ	Полное отхождение фрагментов после ДЛТ зависит от анатомического строения
Камни в верхнем отделе мочеточника	ДЛТ	2b	B	ЧНЛ/УРС/ открытая операция	
Камни в нижних отделах мочеточника	УРС	2a	A	ДЛТ/ открытая операция	При ДЛТ часто требуется дополнительное вмешательство
Камни в мочевом пузыре	Эндоскопическое лечение	2b	B		Открытая операция проста для выполнения и занимает меньше времени при камнях большого размера

* За исключением цистиновых и мочекислых камней.

3.14.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению мочекаменной болезни

Данные литературы	УД
У детей увеличивается распространенность мочекаменной болезни	2
Открытые операции при мочекаменной болезни у детей требуются крайне редко. Современный подход к лечению основан на малоинвазивных методах. Открытые вмешательства показаны в очень раннем возрасте при большом размере камня или сопутствующей патологии, требующей хирургической коррекции, и/или тяжелых ортопедических деформациях, которые не позволяют провести эндоскопическое лечение	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	B
При сомнениях в диагнозе, особенно при камнях мочеточника или сложных случаях, требующих операции, необходимо выполнить низкодозную КТ без контраста	2a	B
Всем детям с мочекаменной болезнью требуется оценка метаболических нарушений и анатомических аномалий	2a	B
При выявлении сопутствующих метаболических нарушений лечение должно сопровождаться лекарственной терапией	2a	B
Открытые операции показаны в отдельных ситуациях, в раннем возрасте и при очень крупных камнях, сочетании с врожденными аномалиями, требующими коррекции, и/или тяжелых деформациях скелета, которые делают невозможной укладку пациента для эндоскопических вмешательств		
Использование инструментов небольшого размера позволяет снизить частоту осложнений при хирургическом лечении	2b	B

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 ИМП, болью, образованием камней, нарушениями мочеиспускания, НМ. 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 [748].

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 [749]. Эктопия мочеточника сопровождается полным удвоением почки в 80% случаев, однако у 50% мальчиков она развивается без удвоения [750].

3.15.2. Классификация

3.15.2.1. Уретероцеле

Уретероцеле представляет собой кистозное расширение внутривезикулярной части подслизистого отдела мочеточника. Его этиология остается неизученной [751–753]. При уретероцеле без удвоения почки оно 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 [754, 755]. ПМР наблюдается в 50% случаев на ипсилатеральной стороне и 20% случаев на контралатеральной стороне. Рефлюкс в уретероцеле встречается редко [756]. При эктопической форме верхний полюс поражен, нередко с дисплазией и снижением или отсутствием функции [757, 758]. Соответствующий мочеточник представлен мегауретером. При цекоуретероцеле (определение см. ниже) верхний полюс удвоенной почки почти во всех случаях подвергается дисплазии и не функционирует.

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 контралатеральной почки.

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 [759]:

- 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 [759]:

- 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 [760, 761]. 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 устья уретры 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, urgency.

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 [762–764]. При магнитно-резонансной урографии можно определить морфологическое состояние верхнего полюса и нижних отделов, а также второй почки, но она не позволяет прогнозировать гистологию [765]. Учитывая риск рефлюкса высокой степени, для его выявления в ипси- или контралатеральном мочеточнике и для оценки степени внутриуретрального пролапса уретероцеле обязательно проводят МЦУГ [766]. При затрудненной дифференциальной диагностике между уретероцеле и эктопическим мегауретером рекомендуется проводить уретероцистоскопию.

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 [767];
- у мальчиков допубертального 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, МР с высоким разрешением и цистоскопию [768]. В некоторых случаях массивный эктопический мочеточник сдавливает мочевой пузырь, с картиной, похожей на псевдоуретероцеле [769, 770].

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 [771]. Наполнение мочевого пузыря красителем (метиленовый синий) и появление чистой мочи во влагалище подтверждают наличие экстрасфинктерной эктопии мочеточника. Кроме того, метод позволяет диагностировать пузырно-влагалищный свищ (при выделении из влагалища окрашенной мочи).

3.15.4. Лечение

3.15.4.1. Уретероцеле

Сохраняются противоречия, касающиеся выбора между консервативным ведением, эндоскопической декомпрессией, реимплантацией мочеточника, частичной нефруретерэктомией при удвоении почки и полной первичной реконструкцией [772–777]. 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 [778]. 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 верхнего полюса без выраженной обструкции нижнего полюса и без инфравезикальной обструкции рекомендуется в профилактических целях назначить антибиотики, пока не потребуются хирургическое лечение.

3.15.4.1.2. Повторное обследование

Бессимптомным пациентам без инфравезикальной обструкции, тяжелого гидроуретеронефроза верхнего полюса или рефлюкса высокой степени (> III) можно проводить консервативное лечение [778, 779]. Если декомпрессия эффективна и нет рефлюкса (примерно в 25% случаев и чаще при внутрипузырном уретероцеле), рекомендуется динамическое наблюдение. После эндоскопического рассечения в большинстве случаев внепузырного уретероцеле (50–80%) необходимы дополнительные хирургические вмешательства по сравнению с 18% детей с внутрипузырным уретероцеле [750]. Они требуются при неэффективности декомпрессии, наличии выраженного рефлюкса, или обструкции ипси- либо контралатерального мочеточника, и/или обструкции шейки мочевого пузыря, или сохранении уретероцеле [780].

Объем хирургического лечения может быть различным, от резекции верхнего полюса до полной ипсилатеральной реконструкции [756, 776, 781–784]. При эктопии уретероцеле с тяжелым гидроуретеронефрозом и отсутствием рефлюкса эффективность первичного доступа к верхним мочевыводящим путям без эндоскопической декомпрессии (резекция верхнего полюса при удвоении, пиелоуретеростомия и удаление мочеточника, дренирующего верхний полюс) может достигать 80% [778, 785].



Обструкцией считается расширение мочеточника, дренирующего нижний полюс удвоенной почки или контралатеральную почку при отсутствии рефлюкса или обструктивный тип кривой на диуретической ренографии.

Рис. 17.9. Алгоритм лечения уретероцеле с удвоением почки в возрасте после 3–6 месяцев [778]

3.15.4.2. Эктопия мочеточника

В большинстве случаев в верхнем полюсе развивается дисплазия, поэтому в ряде случаев показана геминефроуретерэктомия. Варианты лечения при целесообразности сохранения функции верхнего полюса включают реконструкцию мочеточника (реимплантация/уретероуретероанастомоз/уретеропиелоанастомоз) и уретерэктомия мочеточника, дренирующего верхний полюс. Оба варианта лечения можно проводить открытым или лапароскопическим доступом [786–788]. 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 [789–792].

3.15.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по обструктивной патологии при удвоении почки: уретероцеле и эктопия мочеточника

Данные 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 нефруретерэктомия при удвоении почки и полную первичную реконструкцию. Выбор лечения зависит: <ul style="list-style-type: none"> • 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	В
	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	В
		Учитывая низкий риск повреждения почки у пациентов (в том числе с удвоением почки) без гидронефроза и клинических симптомов, хорошим вариантом считается консервативное лечение		
		Пациентам с рефлюксом можно предлагать эндоскопическую коррекцию; открытая реимплантация более эффективна, особенно при рефлюксе с расширением мочеточника		
		Пациентам с уретероцеле, вызывающим обструкцию, показана ранняя эндоскопическая декомпрессия. В 1/2–1/3 случаев внепузырного уретероцеле требуются дополнительные вмешательства (по сравнению с 20–25% детей с внутрипузырным уретероцеле)		
Пациентам с нефункционирующей почкой и симптомами показана геминефрэктомия				
Эктопия мочеточника	Диагностика	Для постановки диагноза необходимо выполнить УЗИ, сканирование с DMSA, МЦУГ или МР	3	В
	Лечение	Выбор метода лечения зависит от функции ВМП	3	В
При плохой функции почки или ее отсутствии проводится нефруретерэктомия (геми-) У пациентов с нормальной функцией почки варианты лечения включают реимплантацию мочеточника, уретероуретероанастомоз и уретеропиелоанастомоз, особенно при целесообразности сохранения функции верхнего полюса почки				

3.16. Нарушения полового развития

3.16.1. Эпидемиология, этиология и патогенез

Ранее называвшиеся «интерсексуальные нарушения» недавно были переименованы в согласованном документе в «нарушения полового развития» (НПР) [793, 794].

Новая классификация появилась благодаря достижениям молекулярной генетики, выявившим причины патологического полового развития, и противоречиям между клиническим лечением 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. Он также будет включать идиопатический микропенис, который добавлен отдельной главой в раздел по НПР.

В качестве общего руководства мы рекомендуем обращаться к согласованному документу, в то время как в этом разделе будут рассмотрены вопросы, необходимые для практикующего детского уролога. Поскольку урологу часто приходится участвовать как в хирургическом, так и в нехирургическом лечении новорожденных, в данном разделе рассматриваются неотложные неонатальные состояния и роль детского уролога в диагностике и лечении.

В целом доказательная база по НПР в медицинской литературе невелика. Рандомизированных исследований не проводилось, и большинство работ были ретроспективными или описательными (УД 4) или отражают мнения экспертов. Исключением стали данные по риску развития рака половых органов, которые имеют высокий уровень доказательности.

НПР можно диагностировать в пренатальном, неонатальном и отдаленном периодах. Пренатальная диагностика основана на данных кариотипирования или УЗИ, неонатальная – наличии половых органов промежуточного 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 [795, 796].

При диагностике и лечении НПП 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 НПП, и всем вместе им необходимо наблюдать достаточное количество пациентов, чтобы накопить достаточный опыт.

3.16.1.1. Микропенис

Микропенис – это маленький, но в остальном нормально сформированный половой член, длина которого в вытянутом состоянии > 2,5 см меньше нормальной [793, 794, 797].

Помимо идиопатического микропениса выявлены две основные причины патологической гормональной стимуляции: гипогонадотропный гипогонадизм (при неадекватной секреции ГнРГ); гипергонадотропный гипогонадизм (при неспособности яичек вырабатывать тестостерон).

Половой член измеряют в вытянутом состоянии по дорсальной стороне от лонного сочленения до кончика головки [793]. Пещеристые тела пальпируются, мошонка, как правило, маленькая, а яички могут быть маленькими и опущенными. Микропенис следует дифференцировать со скрытым пенисом и перепончатым пенисом, которые обычно имеют нормальный размер. При исходном обследовании необходимо определить, обусловлено ли формирование микропениса центральными (гипоталамическими/гипофизарными) причинами или поражением яичек. Следует немедленно провести педиатрическое эндокринологическое обследование. Во всех случаях микропениса обязательно кариотипирование. Необходимо оценить эндокринную функцию яичек (уровень тестостерона, ЛГ и ФСГ в крови исходно и после стимуляции). Оценка стимулированных уровней гормонов позволяет оценить возможности роста полового члена. При непальпируемых яичках и гипогонадотропном гипогонадизме следует провести лапароскопию, чтобы подтвердить синдром исчезающих яичек или внутрибрюшное расположение неопущенных гипоплазированных яичек. Это исследование можно отложить до возраста один год [794].

Лечение недостаточности гипофиза или яичек проводит педиатр-эндокринолог. При недостаточности яичек и доказанной их чувствительности к андрогенам в детском и подростковом возрасте рекомендуется назначить терапию андрогенами, чтобы стимулировать рост полового члена (УД 2) [798–801]. При нечувствительности к андрогенам благоприятный исход в отношении сексуальной функции сомнителен и можно рассмотреть смену пола пациента [802–804].

3.16.2. Диагностика

3.16.2.1. Неотложные неонатологические состояния

Первый этап – определить возможность НПП (табл. 17.10) и немедленно направить новорожденного в специализированный педиатрический центр, содержащий неонатологическое, генетическое, эндокринологическое и детское урологическое подразделения. В центре родителям следует подробно и доброжелательно разъяснить сущность заболевания их ребенка. Регистрацию гражданского состояния и выбор имени ребенку следует отложить на необходимый срок.

3.16.2.1.1. Семейный анамнез и клиническое обследование

Необходимо подробно ознакомиться с семейным анамнезом, после чего проводится тщательное клиническое обследование (табл. 17.11).

Таблица 17.10. Данные обследования новорожденного, свидетельствующие о возможном наличии НПП (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 17.11. 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 уrogenитальный синус
Размер полового члена
Пальпируемые и/или симметричные половые органы
Артериальное давление
Исследования
Анализ крови: 17-гидрокситестостерон, электролиты, ЛГ, ФСГ, тестостерон, кортизол, адренокортикотропный гормон
Моча: стероиды надпочечников
Кариотип
УЗИ
Генитография
Проба со стимуляцией ХЧГ
Исследования чувствительности к андрогенам
Эндоскопия

3.16.2.1.2. Выбор методов лабораторного обследования

Обязательно проведение следующих лабораторных исследований:

- кариотип;
- количественное определение уровня 17-гидроксипрогестерона в крови;
- электролиты в крови;
- УЗИ для оценки наличия структур мюллерова протока.

Эти исследования дают информацию о наличии врожденной гиперплазии надпочечников, наиболее частой формы НПР. Если выявлены такие данные, дополнительного обследования не требуется. Если нет, то следует расширить лабораторную диагностику.

Проба со стимуляцией ХЧГ особенно эффективна для дифференциации основных синдромов 46XY НПР, поскольку позволяет оценить потенциал клеток Лейдига. При оценке метаболизма тестостерона диагностировать заболевание позволяет наличие или отсутствие метаболитов. Расширенная стимуляция способствует определению потенциала роста полового члена и индукции опущения яичек при сопутствующем в ряде случаев крипторхизме.

3.16.2.2. Определение половой принадлежности

Это очень сложная задача. Ее следует решать после установления окончательного диагноза. В настоящее время не считают общепринятой теорию об отсутствии выраженных половых особенностей при рождении и последующем их определении по мере воспитания. Наоборот, решение об определении половой принадлежности следует принимать на основании:

- возраста, в котором развились первые проявления заболевания;
- возможностей в отношении фертильности;
- размера полового члена;
- наличия функционирующего влагалища;
- эндокринной функции;
- риска развития злокачественных новообразований;
- воздействия тестостерона в дородовом периоде;
- общего внешнего вида;
- психосоциального самочувствия и стабильности половой самоидентификации;
- социально-культурных аспектов;
- мнения родителей.

При НПР пол у каждого больного следует определять как можно скорее на основе имеющихся диагностических данных. Минимальное необходимое время составляет 48 часов. Во время этого периода следует избегать упоминания пола, лучше называть пациента «ребенок», «Ваш ребенок».

3.16.2.3. Роль детского уролога

Роль детского уролога можно разделить на роль в диагностике и роль в лечении (табл. 17.12). Ниже кратко рассматривается каждая из этих ролей.

Таблица 17.12. Роль детского уролога при нарушении полового развития

Роль в диагностике
<ul style="list-style-type: none"> • Клиническое обследование • УЗИ • Генитография • Цистоскопия • Диагностическая лапароскопия
Роль в лечении
<ul style="list-style-type: none"> • Маскулинизирующие операции • Феминизирующие операции • Гонадэктомия

3.16.2.3.1. Клиническое обследование

У новорожденных при развитии половых органов по смешанному типу важное значение имеет тщательное клиническое обследование. Кроме подробного описания половых органов необходимо привести данные пальпации и локализации половых органов. Информация, получаемая при приведенных ниже обследованиях, помогает группе специалистов прийти к окончательному диагнозу.

Пальпируемые половые органы. Следует помнить, что, если гонады можно пропальпировать, почти всегда они оказываются яичками; данный клинический признак позволяет практически исключить синдром 46XX НПР.

В некоторых случаях необходима *фотография половых органов*, но при этом необходимо проявить деликатность и получить согласие родителей [805].

Половой член. Необходимо определить размер фаллоса. На основании лобковой кости кладут ватный шарик, после чего фаллос вытягивают и измеряют его длину.

Устье мочеполювого 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?

3.16.2.3.2. Методы исследования

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. Видно ли влагалище? Имеются ли половые органы в брюшной полости? Визуализируется ли структура влагалища или маточки предстательной железы [806, 807]?

Генитография позволяет получить дополнительную информацию по мочеполювому синусу. Насколько низко или высоко расположена область его слияния? Имеется ли удвоение влагалища? Как уретра связана с влагалищем?

Общая анестезия. В некоторых случаях рекомендуется проводить дополнительное обследование под общей анестезией. При цистоскопии можно оценить строение мочеполювого 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 [808, 809].

3.16.3. Лечение

Согласно документу консенсуса [793, 794], несомненно, что вопрос о сроках проведения операции значительно сложнее, чем принято считать.

В пользу раннего хирургического лечения приводят следующие аргументы:

- благоприятное влияние эстрогенов на ткани грудного ребенка;
- возможность избежать осложнений, связанных с наличием анатомических аномалий;

- минимизация стресса для семьи ребенка;
- уменьшение риска стигматизации и ошибочной половой идентификации [810].

Развитие неблагоприятных исходов послужило основанием для рекомендаций откладывать операцию до возраста, когда у пациента можно будет получить информированное согласие. Срочное проведение косметических операций не требуется. Раннее хирургическое лечение показано в случае высокого слияния мочевого и полового трактов, девочкам с выраженной маскулинизацией половых органов и мальчикам с недостаточно вирилизированными половыми органами. Проведение вагинопластики следует отложить до возраста полового созревания, а легкие формы маскулинизации не требуют хирургической коррекции. Недавно Европейское общество детских урологов и Общество детских урологов выработали общую позицию в вопросе хирургического лечения НПП [811].

3.16.3.1. Феминизирующие операции

Иссечение клитора. При уменьшении размеров увеличенного клитора следует сохранять нервно-сосудистый пучок. В литературе описано неблагоприятное влияние операций на клиторе на сексуальную функцию, поэтому подобные операции следует проводить только в случае значительного увеличения клитора [812, 813]. Родители должны подписать информированное согласие. Хотя описаны некоторые методы сохранения эректильной ткани, отдаленные результаты неизвестны [814].

Разделение влагалища и уретры проводят при аномалиях со слиянием на высоком уровне. Описано большое количество методов пластики мочеполювого синуса, но их эффективность проспективно не оценивалась [815, 816].

Вагинопластику следует проводить в подростковом возрасте. Каждый из методов (самодилатация, замещение кожей или тканью кишки) имеет характерные определенные преимущества и недостатки [817]. Все они сопровождаются риском образования рубцов, при которых для обеспечения возможности сексуальных контактов потребуются дополнительные операции.

Эстетическая коррекция. Цели проведения операций на половых органах – максимально улучшить анатомические возможности сексуальных контактов и сексуальной жизни в целом. Эстетический фактор имеет важное значение. Примером эстетического усовершенствования служит реконструкция малых половых губ из увеличенного клитора.

3.16.3.2. Маскулинизирующие операции

Многие специалисты рекомендуют начинать *гормональную терапию* с раннего возраста. Уровень доказательности восстановления нормального размера полового члена низкий.

Операции при гипоспадии. См. раздел 3.5 по гипоспадии.

Иссечение мюллеровых протоков. При НПП мальчикам необходимо провести иссечение мюллеровых протоков. В литературе нет данных о необходимости иссечения кисты маточки предстательной железы.

Орхипексия. См. раздел 3.2 по орхипексии.

Фаллопластика. Накопление опыта проведения фаллопластики при лечении транссексуалов с формированием мужского из женского фенотипа показывает возможность и приемлемость этого вида лечения. У больных с НПП его допустимо использовать при выраженной недостаточности полового члена.

Эстетическая коррекция. К этому виду лечения относятся коррекция транспозиции полового члена и мошонки, скротопластика, установка протеза яичка.

Гонадэктомия. Злокачественные опухоли зародышевых клеток развиваются только при НПП с наличием Y-хромосомы. Наиболее высокий риск наблюдается при дисгенезии гонад и при частичной нечувствительности к андрогенам гонад, расположенных в брюшной полости (УД 2). К группе высокого риска также относят пациентов с гонадами, расположенными в брюшной полости, поэтому их следует удалять в момент выявления [818].

3.16.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению нарушений полового развития

Данные литературы	УД
Время хирургической коррекции зависит от тяжести состояния и выбранного пола	4
У мальчиков хирургическая коррекция преимущественно включает пластику гипоспадии и орхипексии, поэтому время проведения операции определяется рекомендациями по лечению гипоспадии и орхипексии (начиная с шести месяцев и до двух лет)	2

Рекомендации	СР
Лечением нарушений полового развития должна заниматься многопрофильная команда	А
Необходимо направлять детей в специализированные центры, в которых работают неонатологи, детские эндокринологи, детские урологи, детские психологи и возможен переход ко взрослым специалистам	А
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	А
Определение половой принадлежности – сложная задача, и ее следует решать с участием многопрофильной команды и учетом последних данных литературы	В
При тяжелых аномалиях у девочек показано раннее хирургическое лечение	В
В менее тяжелых случаях при согласии родителей можно придерживаться более консервативного подхода	В
У мальчиков необходимо соблюдать рекомендации по лечению гипоспадии и орхипексии (начиная с шести месяцев и до двух лет)	А

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 развивается в период новорожденности. Несмотря на оптимальное лечение, КЗУ у детей могут приводить к развитию почечной недостаточности почти в 1/3 случаев [819–821]. Данную патологию при УЗИ-скрининге плодов выявляют с частотой один случай на 1250 детей [519]. Частота развития КЗУ составляет один случай на 5000–12500 рожденных живых детей [822, 823]. В одном из отчетов опубликована информация о том, что до 46% плодов с КЗУ погибли до рождения, что свидетельствует о возможном уменьшении показателей встречаемости этой аномалии [824].

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» [825], чаще всего используется классификация, предложенная Hugh Hampton Young [826].

Он выделил три категории: тип I, тип II и тип III. Однако в настоящее время показано, что обструктивными 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 бульбо-мембранозного соединения, напоминающих зубья вилки. Эти отростки продолжают 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» [826].

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» [826]. Описанную поперечную мембрану связывают с неполным растворением мочеполовой части клоакальной мембраны [827]. Эмбриологическое происхождение клапанов уретры плохо изучено. Эта мембрана может быть патологическим включением мезонефрических протоков в клоаку плода [828].

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, хотя в одном исследовании не было показано, что этот симптом был достоверным прогностическим фактором ($p = 0,27$) [829]. При повышенной экзогенности 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 [830]. 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 [831]. Другими типами механизмов «выпускного клапана» могут быть дивертикулы в мочевом пузыре и мочевая инфильтрация (пропотевание мочи), в том числе с мочевым асцитом [832]. Однако в отдаленном периоде это предположительное защитное действие не обеспечивает статистически значимого различия по сравнению с другими вариантами КЗУ [833, 834].

Для оценки функции почек важно провести реносцинтиграфию с отдельной оценкой функции почек (сканирование с DMSA или MAG3). В первые несколько дней необходимо тщательно контролировать уровень креатинина, азота мочевины крови и электролитов. Минимальный уровень креатинина 80 ммоль/л коррелирует с более благоприятным прогнозом [821]. Лечение проводится с участием многопрофильной команды, включая детского нефролога.

3.17.4. Лечение

3.17.4.1. Лечение в антенатальном периоде

Почти 40–60% случаев КЗУ диагностируют до рождения [835]. Вследствие внутриутробной обструкции снижается диурез, что в свою очередь может приводить к олигогидрамниону. Амниотическая 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 [836].

После установки везикоамниотического шунта частота осложнений составляет 21–59%, смещения шунта – почти 44%, развития почечной недостаточности – $> 50\%$, смертность – 33–43% [836–838]. Хотя шунтирование эффективно в коррекции олигогидрамниона, оно не влияет на исход и отдаленные результаты пациентов с КЗУ [837, 838]. В рандомизированном исследовании PLUTO-trail не подтверждено эффективности установки шунта [839].

Антенатальное лечение КЗУ, включая лазерную абляцию, имеет высокую частоту осложнений, и в литературе отсутствуют данные по его эффективности. В связи с этим такие методы следует считать экспериментальными [840, 841].

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 3,5–5 Ch. Баллонных катетеров такого размера нет. Цель проведения МЦУГ – уточнить диагноз и подтвердить, что катетер установлен в мочевой пузырь, а не в заднюю уретру. Альтернативным методом является установка надлобкового катетера, 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 цистостомы 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 недавно опубликованном исследовании показана более низкая частота стриктур при использовании холодного ножа по сравнению с электрокоагуляцией [842]. Для оценки эффективности лечения в течение трех месяцев после первичного лечения следует выполнить контрольную МЦУГ или цистоскопию в зависимости от клинического течения [843].

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 [844]. Хотя существуют опасения, что такая процедура может снижать податливость или вместимость мочевого пузыря, до настоящего времени не получено убедительных данных в пользу этого предположения [845, 846].

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 [847–849]. 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 [850]. В течение первых месяцев жизни необходимо проводить антибактериальную профилактику, особенно при высокой степени рефлюкса [600], а пациентам с фимозом рекомендуется выполнять обрезание для снижения риска ИМП [851]. К настоящему времени не проводилось рандомизированных исследований в поддержку этих рекомендаций у больных с КЗУ. Рефлюкс высокой степени в большинстве случаев сопровождается нарушением функции почки и считается плохим прогностическим фактором [819, 852]. В раннем удалении почечной единицы нет необходимости, если только она не вызывает осложнений. В случае выполнения аугментации мочевого пузыря можно использовать мочеточник [853].

3.17.5. Наблюдение

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 [821, 830]. Дисфункция мочевого пузыря 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) [854, 855]. 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 terazозин (средний объем остаточной мочи уменьшился с 16 до 2 мл) [856]. В другом исследовании подтверждена эффективность тамсулозина [857]. У 10–47% детей развивается терминальная почечная недостаточность [819–821]. Высокий минимальный уровень креатинина и тяжелая дисфункция мочевого пузыря представляют собой факторы риска проведения заместительной почечной терапии [858]. Проведение трансплантации почки у таких больных безопасно и эффективно [859, 860]. Ухудшение функции трансплантата в основном связано с дисфункцией НМП [860, 861]. На рис. 17.10 представлен алгоритм обследования и лечения КЗУ.



Рис. 17.10. Алгоритм обследования, лечения и наблюдения новорожденных с возможным КЗУ

3.17.6. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению клапанов задней уретры

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 отдельной 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 почечная недостаточность. Проведение трансплантации почки у таких больных безопасно и эффективно.

Данные литературы	УД
КЗУ – это одна из немногих врожденных аномалий мочевыводящих путей, опасных для жизни, которая развивается в период новорожденности	1b
Несмотря на оптимальное лечение, КЗУ 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 10–47% больных развивается терминальная почечная недостаточность	2a
Проведение трансплантации почки у таких больных безопасно и эффективно при условии нормализации функции мочевого пузыря	

Рекомендации	УД	СР
УЗИ позволяет выявить КЗУ, но для подтверждения диагноза требуется МЦУГ. Раздельную функцию почек оценивают при реносцинтиграфии с DMSA. Уровень креатинина представляет собой хороший прогностический маркер	3	В
Установка везикоамниотического шунта не рекомендуется для улучшения функции почек	1b	А
После дренирования мочевого пузыря и стабилизации состояния рекомендуется эндоскопическое лечение	3	В
Если ребенок слишком маленький для операции на уретре, вариантом дренирования мочевого пузыря может быть везикостомия		
Если дренирования мочевого пузыря недостаточно для улучшения функции ВМП и пациент остается нестабильным, показано отведение мочи на уровне ВМП		
Всем пациентам проводится пожизненное наблюдение в отношении функции мочевого пузыря и почек	3	В

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 [862]. Около 3% детей обращаются в детские травматологические отделения с частым поражением органов мочеполовой системы [863]. 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 [862].

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 периренального жира, более слабыми мышцами брюшного пресса и менее выраженной оссификацией и намного более эластичной и податливой грудной клеткой [864].

Тупая травма почки обычно происходит при внезапном замедлении движения, особенно при спортивной травме, падении с высоты и контакте с тупыми предметами. Замедление или разможнение 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. 17.13) [865].

Таблица 17.13. Классификация травм почки по шкале травмы почки Американской ассоциации хирургов-травматологов [865]

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 > 1,0 см без разрыва собирательной системы
IV	Разрыв	Разрыв коркового вещества, мозгового вещества и собирательной 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 [866].

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 [867]. 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 из-за эластичности сосудистого русла и сердечных механизмов компенсации [868]. 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 компьютерная томография (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 экстрavasации необходимо сделать вторую серию снимков, поскольку первая серия обычно заканчивается через 60 секунд после введения контраста и не позволяет визуализировать затеки [869]. При острой травме в качестве скрининга и для динамического наблюдения можно использовать УЗИ, хотя его ценность ограничена при первичной оценке. 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 экстрavasация мочи и большой объем поврежденной ткани почки [870].

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	В
Быстрое спиральное КТ-сканирование проводится с целью диагностики и стадирования	В
В большинстве случаев травму почки можно вести консервативно	В
Абсолютные показания к хирургическому вмешательству включают нестабильность гемодинамики и травму почки V степени	А

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 [871]. 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 [871]. Диагностическую точность КТ можно улучшить при выполнении отсроченных снимков через 10 минут после введения контраста [872]. 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 [873].

Если эндоскопическое лечение невозможно, после первичной пластики разрыва мочеточника необходимо установить стент. Тактика при полном разрыве, отрыве мочеточника или его разрыве 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, аутооттрансплантацию или замещение мочеточника сегментом кишечника или аппендиксом [874].

3.18.2.3. Рекомендации по диагностике и лечению травмы мочеточника у детей

Рекомендации	СР
При подозрении на травму мочеточника проводится ретроградная пиелография	
В начальной фазе есть высокий риск того, что травма мочеточника не будет выявлена рутинными методами, включая СКТ с контрастным усилением	А
Эндоскопическое лечение представляет собой метод выбора, включая стентирование или дренирование уриномы чрескожно или посредством нефростомы	В
При дистальном и проксимальном повреждении мочеточника стандартом является открытая операция	В
При дистальном повреждении проводится уретероуретероанастомоз и уретеронеоцистоанастомоз	В
При проксимальных повреждениях варианты лечения включают трансуретероуретеростомию, замещение мочеточника сегментом кишки или аппендиксом или даже аутотрансплантацию почки	В

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 [875].

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 [876].

В некоторых случаях диагностика травмы мочевого пузыря может быть затруднительной. Для визуализации проводят стандартную рентгенографию или КТ при наполненном мочевом пузыре и после мочеиспускания. Ретроградное наполнение с помощью катетера дает оптимальные результаты. Несмотря на развитие КТ, для точной диагностики возможного повреждения мочевого пузыря должен быть максимально наполнен [877].

Тупую травму мочевого пузыря разделяют следующим образом:

- контузия с повреждением слизистой мочевого пузыря или детрузора без нарушения целостности стенки или экстравазации;
- 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 основании. 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 необходимо устанавливать цис-

тостому. Последние данные свидетельствуют об эффективности трансуретрального дренирования, с более низким числом осложнений и коротким периодом катетеризации [878]. Как правило, через 7–10 дней проводится повторная цистография для подтверждения заживления 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 дренирование мочевого пузыря в соответствии с принципами лечения внутрибрюшинных разрывов [879].

3.18.3.3. Рекомендации по диагностике и лечению травмы мочевого пузыря у детей

Рекомендации	СР
Точный диагноз позволяет установить ретроградная цистография	
Необходимо наполнить мочевой пузырь до максимального объема и выполнить дополнительный снимок после мочеиспускания	А
При внебрюшинном разрыве мочевого пузыря обычно проводят консервативное лечение с установкой уретрального катетера на 7–10 дней	А
При внутрибрюшинном разрыве мочевого пузыря показана экстренная ревизия с ушиванием мочевого пузыря и дренированием в течение 7–10 дней	А

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 ввести в дистальный отдел уретры вдоль катетера небольшую питательную трубку [880].

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, в неотложном отделении можно установить цистостому как чрескожно, так и в операционной.

При травме бульбозного отдела уретры или повреждении по типу «всадника» у пациента, как правило, не затронуты другие органы, поэтому не требуется другого лечения. В этих случаях оптимальным способом профилактики уретрального кровотечения и/или болезненного мочеиспускания является установка уретрального катетера [831].

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;
- избежание 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) [882]. В исследовании эффективности отсроченной пластики у взрослых частота стриктур составила 11–30%, показатели удержания мочи – 90–95% и эректильной дисфункции – 62–68% [883]. У детей опыт отсроченной уретропластики намного ниже. В самом крупном исследовании отсроченной пластики, включавшем 68 мальчиков, эффективность составила 90% [884]. В другом исследовании у 67% мальчиков развились стриктуры и эректильная дисфункция, хотя во всех случаях сохранялось удержание мочи [883].

Альтернативой установке цистостомы с отсроченной пластикой уретры является первичное сопоставление краев 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% [885].

3.18.4.3. Рекомендации по диагностике и лечению травмы уретры у детей

Рекомендации	СР
При подозрении на травму уретры обязательно проводится ретроградная уретрография	А
Пальцевое ректальное исследование позволяет оценить положение простаты	В
При травме бульбозного отдела уретры, как правило, проводится консервативное лечение с установкой уретрального катетера	В
Варианты лечения разрывов задней уретры включают: <ul style="list-style-type: none"> • первичную пластику; • дренирование цистостомой с последующей пластикой; • первичную установку уретрального катетера 	С

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 потребности в электролитах, а также слабее развиты защитные компенсаторные механизмы сердечно-сосудистой системы [886]. Поскольку ребенок – это развивающийся организм, у него высокий уровень метаболизма и низкие запасы жира и других питательных веществ, что обуславливает более высокую чувствительность к метаболическим нарушениям, вызванным хирургическим стрессом [887]. Метаболический ответ на анестезию и операцию у грудных детей и детей старшего возраста зависит от тяжести вмешательства [888].

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 табл. 17.14 представлены современные рекомендации по времени голодания перед плановым хирургическим вмешательством [889, 890].

Таблица 17.14. 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 четыре часа до начала анестезии [891]. У новорожденных запас гликогена, как правило, снижен и нарушен глюконеогенез, и для их восполнения можно ограничить время голодания до операции и провести кормление растворами, содержащи-

ми 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 [892].

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 [892].

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. 17.15) [893]. Расчеты показывают, что при проведении операций у детей под анестезией и без нее потребности в жидкости не отличаются [894].

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 три-четыре раза [895].

Таблица 17.15. 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 [896]. Berry (1986) предложил упрощенные рекомендации по инфузионной терапии в зависимости от возраста ребенка и тяжести хирургической травмы [897] (табл. 17.16).

Таблица 17.16. Интраоперационная инфузионная терапия, адаптированная для детей, не употреблявших пищу 6–8 часов, с соблюдением классической рекомендации «не пить после полудня»

Furman, et al. [896]			
Час восполнения жидкости	Поддерживающая инфузия	Коррекция предоперационного дефицита жидкости	Сохраняющиеся потери
Первый час	Как в табл. 17.14	50%	Третье пространство + восполнение кровопотери
Второй час		25%	
Третий час		25%	
Berry [846]			
Первый час	< 3 лет: 25 мл/кг > 4 лет: 15 мл/кг		Восполнение кровопотери 1:1 препаратами крови или коллоидными растворами или 3:1 кристаллоидными растворами
Последующие часы	Объем поддерживающей инфузии 4 мл/кг в час Объем поддерживающей инфузии 6 мл/кг в час + травма легкой степени Объем поддерживающей инфузии 8 мл/кг в час + травма средней степени Объем поддерживающей инфузии 10 мл/кг в час + травма тяжелой степени		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 дилуционный 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 необходимости следует вводить альбумин, плазму, синтетические коллоиды и препараты крови [892].

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) [890].

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 [886, 895]. Для большинства операций стандартная практика у детей старше четырех-пяти лет включает интраоперационное введение изотонического раствора, не содержащего глюкозу. Детям грудного и младшего возраста нельзя вводить 5%-ный раствор декстрозы, а рекомендуется использовать 1- или 2%-ный раствор декстрозы в лактированном растворе Рингера [890].

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 [887], помня о том, что запрет употреблять жидкость после операции детям, которым проводится операция днем, позволяет профилактировать рвоту [898]. При небольших вмешательствах интраоперационное введение большого объема кристаллоидов позволяет снизить частоту тошноты и рвоты после анестезии как у детей, так и у взрослых [899]. При этом можно следовать рекомендациям Berry по инфузионной терапии, используя лактированный раствор Рингера или polyionique B66, которая имеет сопоставимую с плазмой осмолярность [900].

После неосложненных операций у детей с нормальными исходными показателями функции почек и печени не обязательно оценивать биохимию крови. Однако при восстановлении питьевого режима более чем через 24 часа после операции (например, вмешательства на кишечнике) увеличивается риск электролитных расстройств, требующий дальнейшей оценки и коррекции нарушений, особенно уровня калия. Послеоперационные показатели, такие как снижение перистальтики кишечника и динамическая кишечная непроходимость, 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 пяти 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 [900, 901], что подразумевает, что не обязательно вводить гипотонические растворы госпитализированным детям, поскольку у них появится стимул для секреции аргинина-вазопрессина с высоким риском развития гипонатриемии [890, 900, 902–905]. 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 со-

став 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 введения препаратов [890].

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% [898, 906, 907]. 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 значительно меньше обеспокоены болью по сравнению с детьми, которые оставались голодными [908]. Среднее время до первого приема жидкости и еды у детей, которым разрешалось кушать, составило 108 и 270 минут соответственно, что было на четыре и три часа раньше, чем в группе голодания. Результаты более ранних исследований свидетельствуют о том, что моторика желудка возвращается к нормальной активности через час после окончания анестезии у детей, которым проводились операции не на органах брюшной полости [909]. 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 [910]. 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

Данные 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 четырех часов)	В
Необходимо использовать растворы с более низкой концентрацией декстрозы, поскольку у детей часто развивается гипергликемия, а интраоперационная гипогликемия встречается крайне редко	В
Не следует всегда назначать гипотонические растворы госпитализированным детям из-за высокого риска развития гипонатриемии	А
У детей, которым проводится операция, повышен риск электролитных расстройств, поэтому необходимо исходно оценить и ежедневно контролировать уровень электролитов, глюкозы, мочевины и/или креатинина у каждого ребенка, особенно после операций с использованием кишечника (аугментация мочевого пузыря), вне зависимости от типа используемых растворов	В
Если пациенту проводится небольшая операция, рекомендуется рано возобновлять прием жидкости внутрь	А

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 [917]. Тем не менее в настоящее время нет стандартизованного алгоритма лечения послеоперационного болевого синдрома у детей [918], в связи с чем срочно необходимо разработать такие протоколы, особенно по частоте оценки боли, использованию парентеральных опиатов, применению регионарной анестезии и анальгезии спасения [919].

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 [911, 920–923]. Во многих исследованиях показано, что недостаточная или неполная анальгезия

может стать причиной изменения поведения и иметь соматические последствия [912, 924–926]. 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, ментальным статусом, коммуникационными навыками и физиологическими реакциями [927, 928] разработан ряд шкал для оценки боли.

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 [913, 929–933].

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 [934]. 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 [930]. Для улучшения качества анальгезии и уменьшения побочных эффектов опиатов их комбинируют с НПВС или местными анестетиками (сбалансированная или мультимодальная анальгезия) [935]. 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 [936]. 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 [938]. Несмотря на это, проводимая анальгезия не соответствует ожиданиям [938]. 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, сахарозу и пеленание, предпочтительно в комбинации [939–943].

Хотя дорсальный пенильный блок и топические анестетики обладают сопоставимым анальгетическим эффектом в послеоперационном периоде, пенильный блок считается наиболее предпочтительным методом (УД 1a) [944]. Ультразвуковое наведение позволяет улучшить результаты, но увеличивает время операции [945, 946]. Каудальный блок имеет эквивалентную эффективность с дорсальным пенильным блоком. Родителей необходимо информировать о том, что после операции чаще развиваются двигательная слабость и нарушения мочеиспускания [947–952].

3.20.3.3. Операции на половом члене, паховой области и мошонке

При операциях по поводу гипоспадии наиболее изученный метод анальгезии – каудальный блок. Описано несколько препаратов с различными дозами, концентрацией, методами введения и сопос-

тавимой эффективностью [953–967]. Эффективно как введение одного препарата, так и комбинированная анальгезия [954, 955, 957, 958, 963, 965].

Для послеоперационной анальгезии можно использовать пенильный блок, обладающий эквивалентной эффективностью с каудальным блоком [968]. Два пенильных блока в начале и конце операции позволяют более эффективно купировать боль [969]. 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 [392, 970–972], нервный блок [973, 974], инфльтрацию или инстилляцию в рану и орошение раны локальными анестетиками [975–977]. Комбинированная анальгезия более эффективна [978].

Таблица 17.17. Список некоторых препаратов, которые используются для купирования боли в послеоперационном периоде у детей [911–916] (начало)

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 Пропроцетамол (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

Таблица 17.17. Слосик некоторых препаратов, которые используются для купирования боли в послеоперационном периоде у детей [911–916] (продолжение)

Название	Путь введения	Доза	Побочные эффекты	Примечания	Предосторожность
Наркотические препараты					
Опиаты					
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, диспепсия, запоры, задержка мочи, угнетение дыхания, вялость, эйфория 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
Налбулфин	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			

Таблица 17.17. Список некоторых препаратов, которые используются для купирования боли в послеоперационном периоде у детей [911–916] (окончание)

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		

3.20.3.4. Операции на мочевом пузыре и почках

Показана эффективность непрерывного эпидурального введения местных анестетиков [979–981], а также системного (в/в) введения анальгетиков [931]. Кеторолак – эффективный препарат, который используется недостаточно широко. Он снижает частоту и выраженность спазмов мочевого пузыря, длительность госпитализации и расходы на лечение [971, 983–986].

Открытые операции на почке 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 [987].

Каудальный блок в сочетании с системными анальгетиками [988] и непрерывная эпидуральная анальгезия эффективны в уменьшении потребности во введении морфина после операций на почке [989, 990]. Однако при наличии относительных показаний к введению микрокатетера, менее опытным анестезиологом или предпочтении родителей [991] методом выбора остается неинвазивный режим, состоящий из интра- и послеоперационной анальгезии. В данной группе больных можно разработать пошаговый протокол анальгезии [992]. При лапароскопическом доступе эффективно введение местных анестетиков в брюшину перед разрезом периренальной фасции [993].

Таблица 17.18. 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

Данные 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	В
Необходимо проводить оценку болевого синдрома с помощью инструментов, подходящих для конкретного возраста	В
Необходимо правильно информировать родителей и пациентов	В
Превентивная и сбалансированная анальгезия имеет важное значение для снижения побочных эффектов опиатов	В

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.

Рекомендации по травме в урологии

N.D. Kitrey (председатель), N. Djakovic, M. Gonsalves, F.E. Kuehhas,
N. Lumen, E. Serafetinidis, D.M. Sharma, D.J. Summerton

Помощники в составлении рекомендаций: P.-J. Elshout, A. Sujenthiran,
E. Veskimäe

Перевод: К.А. Ширанов

Научное редактирование: О.Б. Лоран, М.А. Газимиев

Содержание

1.	ВВЕДЕНИЕ	6
1.1	Цели и задачи	6
1.2	Состав рабочей группы	6
1.2.1	Благодарности	6
1.3	Доступные публикации	6
1.4	История публикаций	6
2.	МЕТОДЫ	6
2.1	Источники данных	6
2.2	Пересмотр	7
3.	ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ	7
3.1	Определение и эпидемиология	7
3.1.1	Травма органов мочеполовой системы	7
3.2	Классификация травмы	7
3.2.1.	Первичная диагностика и лечение	8
4.	РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ТРАВМЕ ОРГАНОВ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ	8
4.1	Травма почки	8
4.1.1	Эпидемиология, этиология и патогенез	8
4.1.1.1	Определение и последствия	8
4.1.1.2.	Виды повреждений	9
4.1.1.2.1	Тупая травма почки	9
4.1.1.2.2	Проникающие ранения почки	9
4.1.1.3	Классификация повреждений	9
4.1.2	Диагностика	9
4.1.2.1	Анамнез пациента и физикальное исследование	9
4.1.2.1.1	Рекомендации по сбору анамнеза и физикальному исследованию	10
4.1.2.2	Лабораторная диагностика	10
4.1.2.3	Методы визуализации: критерии рентгенологической оценки	10
4.1.2.3.1	Ультразвуковое исследование	11
4.1.2.3.2	Экскреторная урография	11
4.1.2.3.3	Интраоперационная пиелография	11
4.1.2.3.4	Компьютерная томография	11
4.1.2.3.5	Магнитно-резонансная томография	12
4.1.2.3.6	Радионуклидные исследования	12
4.1.3	Лечение	12
4.1.3.1	Консервативное лечение	12
4.1.3.1.1	Тупая травма почки	12
4.1.3.1.2	Проникающие ранения почки	12
4.1.3.1.3	Интервенционные рентгенологические методы	12
4.1.3.2	Хирургическое лечение	13
4.1.3.2.1	Показания для ревизии почки	13
4.1.3.2.2	Результаты хирургического лечения и реконструкции	13
4.1.4	Наблюдение	14
4.1.4.1	Осложнения	15
4.1.4.2	Рекомендации по наблюдению	15
4.1.5	Повреждение почки у пациентов с политравмой	16
4.1.5.1	Рекомендации по лечению пациентов с политравмой	16
4.1.6	Ятрогенные повреждения почки	16
4.1.6.1	Введение	16
4.1.6.2	Встречаемость и этиология	16

	4.1.6.3 Диагностика	17
	4.1.6.4 Лечение	18
	4.1.6.5 Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению ятрогенных повреждений почки	19
	4.1.7 Алгоритмы	19
4.2	Повреждения мочеточника	20
	4.2.1 Встречаемость	20
	4.2.2 Эпидемиология, этиология и патогенез	20
	4.2.3 Диагностика	21
	4.2.3.1 Клиническая диагностика	21
	4.2.3.2 Инструментальная диагностика	21
	4.2.4 Профилактика ятрогенных повреждений	22
	4.2.5 Лечение	22
	4.2.5.1 Повреждения верхней и средней трети мочеточника	22
	4.2.5.2 Повреждения нижней трети мочеточника	22
	4.2.5.3 Тотальное повреждение мочеточника	22
	4.2.6 Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению травмы мочеточника	23
4.3	Повреждение мочевого пузыря	24
	4.3.1 Классификация	24
	4.3.2 Эпидемиология, этиология и патогенез	24
	4.3.2.1 Неятрогенное повреждение	24
	4.3.2.2 Ятрогенное повреждение мочевого пузыря	24
	4.3.3 Диагностика	25
	4.3.3.1 Первичное обследование	25
	4.3.3.2 Дополнительное обследование	26
	4.3.3.2.1 Цистография	26
	4.3.3.2.2 Цистоскопия	26
	4.3.3.2.3 Экскреторная фаза КТ или экскреторная урография	27
	4.3.3.2.4 Ультразвуковое исследование	27
	4.3.4 Лечение	27
	4.3.4.1 Консервативное лечение	27
	4.3.4.2 Хирургическое лечение	27
	4.3.4.2.1 Тупые повреждения неятрогенного характера	27
	4.3.4.2.2 Проникающие ранения неятрогенного характера	27
	4.3.4.2.3 Неятрогенное повреждение мочевого пузыря с отрывом нижней брюшной стенки или промежности и/или потерей ткани мочевого пузыря	28
	4.3.4.2.4 Ятрогенное повреждение мочевого пузыря	28
	4.3.4.2.5 Внутрипузырные инородные тела	28
	4.3.5 Наблюдение	28
	4.3.6 Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению травмы мочевого пузыря	28
4.4	Травма уретры	28
	4.4.1 Эпидемиология, этиология и патогенез	29
	4.4.1.1 Ятрогенная травма уретры	29
	4.4.1.1.1 Трансуретральная катетеризация	29
	4.4.1.1.2 Трансуретральные операции	29
	4.4.1.1.3 Хирургическое лечение рака предстательной железы	29
	4.4.1.1.4 Лучевая терапия рака предстательной железы	30
	4.4.1.1.5 Обширные операции на органах малого таза и цистэктомия	30
	4.4.1.2 Неятрогенные повреждения уретры	30
	4.4.1.2.1 Повреждения передней уретры (у мужчин)	31
	4.4.1.2.2 Повреждения задней уретры (у мужчин)	31
	4.4.1.3 Повреждения уретры у женщин	32
	4.4.2 Диагностика у мужчин и женщин	32

4.4.2.1	Клинические признаки	32
4.4.2.2	Дополнительное обследование	32
4.4.2.2.1	Восходящая уретрография	32
4.4.2.2.2	Ультразвуковое исследование, компьютерная томография и магнитно-резонансная томография	33
4.4.2.2.3	Цистоскопия	33
4.4.2.3	Резюме	33
4.4.3	Тактика лечения	33
4.4.3.1	Травма передней уретры	33
4.4.3.1.1	Тупая травма передней уретры	33
4.4.3.1.2	Травма передней уретры, связанная с переломом полового члена	33
4.4.3.1.3	Проникающие ранения передней уретры	34
4.4.3.2	Повреждение задней уретры	34
4.4.3.2.1	Тупая травма задней уретры	34
4.4.3.2.1.1	Экстренное лечение	34
4.4.3.2.1.1.1	Частичный разрыв задней уретры	34
4.4.3.2.1.1.2	Полный разрыв задней уретры	34
4.4.3.2.1.1.2.1	Экстренная реканализация	34
4.4.3.2.1.1.2.2	Экстренная уретропластика	35
4.4.3.2.1.1.3	Срочное хирургическое лечение	35
4.4.3.2.1.1.3.1	Срочная реканализация	35
4.4.3.2.1.1.3.2	Срочная уретропластика	35
4.4.3.2.1.1.4	Отсроченное лечение	36
4.4.3.2.1.1.4.1	Отсроченная уретропластика	36
4.4.3.2.1.1.4.2	Отсроченное эндоскопическое лечение	37
4.4.3.2.2	Проникающие ранения задней уретры	37
4.4.3.2.2.1	Повреждения уретры у женщин	37
4.4.3.2.2.1.1	Ятрогенные повреждения уретры	37
4.4.3.3	Алгоритмы лечения	37
4.4.4	Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению травмы уретры	39
4.4.4.1	Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению ятрогенной травмы уретры	39
4.5	Травма половых органов	40
4.5.1	Введение и актуальность	40
4.5.2	Общие принципы и патогенез	40
4.5.2.1	Огнестрельные ранения	40
4.5.2.2	Укусы	41
4.5.2.2.1	Укусы животных	41
4.5.2.2.2	Человеческие укусы	41
4.5.2.3	Сексуальное насилие	41
4.5.3	Органоспецифическая травма наружных половых органов	41
4.5.3.1	Травма полового члена	41
4.5.3.1.1	Тупая травма полового члена	41
4.5.3.1.1.1	Перелом полового члена	41
4.5.3.2	Проникающие ранения полового члена	42
4.5.3.3	Повреждения с отрывом и ампутацией полового члена	43
4.5.4	Травма мошонки	43
4.5.4.1	Тупая травма мошонки	43
4.5.4.1.1	Дислокация яичка	43
4.5.4.1.2	Гематоцеле	43
4.5.4.1.3	Разрыв яичка	44
4.5.4.2	Проникающие ранения мошонки	44
4.5.5	Травма половых органов у женщин	44
4.5.5.1	Тупые повреждения вульвы	44
4.5.6	Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению травмы половых органов	45

5.	ПОЛИТРАВМА, «КОНТРОЛЬ ПОВРЕЖДЕНИЙ» И МАССОВЫЕ БЕДСТВИЯ	45
5.1	Введение	45
5.1.1	Создание центров по лечению политравмы	45
5.1.1.1	Рекомендации по ведению политравмы	45
5.2	«Контроль повреждений»	46
5.3	Принципы лечения: политравма и сопутствующая урологическая травма	46
5.3.1	Резюме по данным литературы и рекомендации по принципам лечения политравмы и сопутствующих урологических травм	46
5.4	Тактика при повреждениях органов мочеполовой системы в условиях политравмы	46
5.4.1	Травма почки	46
5.4.1.1	Сохранение почки	47
5.4.1.2	Рекомендации по лечению травмы почки	47
5.4.2	Травма мочеточника	47
5.4.2.1	Рекомендации по лечению травмы мочеточника	48
5.4.3	Травма мочевого пузыря	48
5.4.3.1	Рекомендации по лечению травмы мочевого пузыря	48
5.4.4	Травма уретры	48
5.4.4.1	Рекомендации по лечению травмы уретры	48
5.4.5	Травма наружных половых органов	49
5.5	Массовые бедствия	49
5.5.1	Сортировка	49
5.5.2	Консультация уролога при массовых бедствиях	50
5.5.3	Резюме по данным литературы и рекомендации по массовым бедствиям	50
6.	ЛИТЕРАТУРА	50
7.	КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ	50

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 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 врачей, обладающих большим опытом в этой области. Группа включает урологов и интервенционного 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/urological-trauma/?type=panel>.

1.2.1 Благодарности

Рабочая группа ЕАУ по травме в урологии выражает благодарность за поддержку д-ру Р. Масек, который выступал в роли помощника при составлении рекомендаций и проведении систематического обзора: Сопоставимо ли консервативное/малоинвазивное лечение травмы почки 4–5-й степени по безопасности и эффективности с открытой ревизией?

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. 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 2017 г. пересмотрены все разделы, за исключением методов диагностики.

2. МЕТОДЫ

2.1 Источники данных

В клинических рекомендациях 2017 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 Кокрана за период с января 2005 г. по 31 мая 2016 г. Всего было найдено 14 498 публикаций, которые оценивали по клинической значимости. Поисковая стратегия опубликована 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.

Несколько разделов рекомендаций обновлены на основании результатов систематических обзоров, по темам, выбранным в качестве приоритетных. Эти обзоры были проведены по стандартной методологии Кокрана: <http://www.cochranelibrary.com/about/about-cochrane-systematic>

reviews.html. В настоящие рекомендации включены результаты следующих систематических обзоров:

- Безопасно и эффективно ли консервативное/малоинвазивное лечение травмы почки 4–5-й степени по сравнению с открытой ревизией [6]?
 - Какие сравнительные результаты ранней эндоскопической реканализации по сравнению с надлобковой деривацией мочи при травме уретры, связанной с переломом костей таза [7]?
- Использованная в тексте литература оценивалась по уровню доказательности, а рекомендации градируют по степени согласно системе, модифицированной из классификации Оксфордского центра медицинских исследований, основанной на доказательствах [6]. Дополнительную информацию по методологии можно найти в общем разделе «Методологии» настоящего печатного издания или в онлайн-версии на сайте EAU: <http://www.uroweb.org/guideline/>.

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

2.2 Пересмотр

Настоящий документ прошел рецензирование перед публикацией в 2015 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 миллионов смертей, связанных с травмой, и миллионы случаев инвалидизации [8, 9].

Около половины всех летальных случаев после травмы наблюдается у лиц в возрасте 15–45 лет, и в этой возрастной группе это ведущая причина смертности [10]. Смертность от травмы в 2 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, областях 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 [11].

3.1.1 Травма органов мочеполовой системы

Травмы мочеполовой системы встречаются у лиц обоих полов во всех возрастных группах, с более высокой частотой у мужчин.

Самой частой локализацией травмы мочеполовой системы являются почки, которые составляют около 5% всех случаев [12, 13] и 10% травм живота [14]. При ДТП травма почки связана с прямым воздействием ремня безопасности или рулевого колеса (лобовые столкновения) или ударом панелью при боковых столкновениях [15].

Травма мочеточника встречается относительно редко и связана преимущественно с ятрогенным повреждением или проникающими огнестрельными ранениями как в военных, так и в гражданских условиях [16].

Травматическое повреждение мочевого пузыря, как правило, связано с тупым воздействием (ДТП) и переломами костей таза [17], хотя оно может иметь ятрогенный характер.

Повреждение передней уретры чаще всего наблюдается при тупой травме или падении на промежность, а задняя уретра обычно повреждается при переломе костей таза, большинство из которых связаны с ДТП [18].

Травма половых органов намного чаще встречается у мужчин из-за анатомического положения и более частого занятия силовыми видами спорта, участия в драках и боевых действиях. Из всех травм органов мочеполовой системы в 1/3–2/3 случаев поражаются наружные половые органы [19].

3.2 Классификация травмы

Травматические повреждения классифицируются Всемирной организацией здравоохранения на 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 [9]. 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:

- высокоскоростная травма (выстрел из ружья – 800–1000 м/сек);
- среднескоростная травма (выстрел из пистолета – 200–300 м/сек);
- низкоскоростная травма (колотое ранение).

Высокоскоростная травма вызывает сильное повреждение, поскольку пуля передает тканям большое количество энергии. Она формирует временную полость, которая сразу же спадается, создает растягивающие силы и разрушает ткани в намного большей области, чем траектория самой пули. Формирование полости разрушает ткани, разрывает кровеносные сосуды и нервы и может вызывать перелом костей за пределами раневого канала. 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 используется ряд классификаций. Чаще всего применяется классификация AAST (Американская ассоциация травматологов), которая широко используется при оценке травмы почки (см. разд. 4.1.1.3) <http://www.aast.org/library/traumatools/injuryratingscales.aspx> [20]. Для других органов мочеполовой системы повреждения описываются по анатомической локализации и тяжести (частичное/полное), поэтому соответствующие таблицы AAST не включены в настоящие рекомендации.

3.2.1. Первичная диагностика и лечение

Алгоритм первичного экстренного обследования пациента с травмой не входит в задачи настоящих рекомендаций и обычно проводится врачами скорой помощи и специализированным персоналом травматологических отделений. Основной задачей является стабилизация состояния пациента и лечение сопутствующих угрожающих жизни повреждений. Вначале обеспечивается проходимость дыхательных путей, контроль наружных кровотечений и противошоковые мероприятия. Во многих случаях физикальное исследование проводится во время стабилизации пациента.

Если пациент находится в сознании, у него можно напрямую собрать анамнез, а очевидцы и персонал бригады скорой помощи могут дать важную информацию по больным, находящимся без сознания, или с тяжелыми травмами. При проникающих колотых ранениях необходимо оценить размер оружия, а при огнестрельных ранах – тип и калибр оружия. Медицинский анамнез должен быть максимально подробным, поскольку исходное нарушение функции органов может отрицательно сказываться на результатах лечения [21, 22]. Важно, чтобы весь персонал, участвующий в оказании помощи, знал о риске передачи гепатита В и С. Частота инфицирования у мужчин с проникающими ранениями наружных половых органов достигает 38% [23]. При любых проникающих ранениях необходимо проводить вакцинацию против столбняка в зависимости от предыдущих вакцинаций и характера раны (профилактика столбняка при ранениях – Центр по контролю и профилактике заболеваний) [24].

4. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ТРАВМЕ ОРГАНОВ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

4.1 Травма почки

4.1.1 Эпидемиология, этиология и патогенез

4.1.1.1 Определение и последствия

Травма почки составляет приблизительно 1–5% от всех случаев травм [13, 25]. Она встречается чаще в молодом возрасте и у мужчин, с показателями около 4,9 на 100000 лиц [26]. В большинстве случаев при травме почки проводится консервативное лечение, поскольку современные достижения в диагностике и лечении позволили уменьшить частоту хирургических вмешательств и повысить показатели сохранения органа [14, 27, 28].

4.1.1.2. Виды повреждений

4.1.1.2.1 Тупая травма почки

Тупая травма обычно возникает вследствие дорожно-транспортных происшествий, падения с высоты, наезда на пешехода и нападения на человека [29]. Другой причиной является прямой удар в область поясницы или живота во время занятий спортом. Экстренное торможение при аварии может привести к контузии и разрыву паренхимы или ворот почки. Частота повреждения сосудов почек составляет менее 5% от всех случаев тупой травмы живота, а изолированное повреждение почечной артерии наблюдается крайне редко (0,05–0,08%) [14]. Тромбоз почечной артерии, как правило, связан с повреждениями, полученными при экстренном торможении.

4.1.1.2.2 Проникающие ранения почки

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 может достигать 20% и выше [30, 31]. Пуля может вызвать более значительное повреждение паренхимы и чаще сопровождается полиорганном поражением [32]. При проникающих ранениях наблюдается прямое повреждение паренхимы почки, сосудистой ножки или чашечно-лоханочной системы.

4.1.1.3 Классификация повреждений

В настоящее время чаще всего используется классификация комитета по органам повреждениям Американской ассоциации хирургической травмы (AAST) [20] (табл. 4.1.1), которая играет важную клиническую роль и позволяет прогнозировать необходимость вмешательства [15, 33, 34]. Кроме того, она дает возможность прогнозировать исход при тупой или проникающей травме почки, а также смертность после тупой травмы [15].

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 кортикомедулярное соединение в собирательную систему или Сосудистое: повреждение сегментарной артерии или вены с образовавшейся гематомой или частичное повреждение сосудов или тромбоз сосудов
5	Разрыв: отрыв почки или Сосудистые: отрыв почечной ножки

* При двусторонней травме степень тяжести повреждения увеличивается на 1 до 3-й степени.

Предложения по изменениям классификации AAST включают разделение промежуточной степени на основании рентгенологических факторов риска, включая периренальную гематому, внутрисосудистую экстравазацию контраста и сложность разрыва, на степень 4a (случаи низкого риска, при которых допустимо консервативное лечение) и степень 4b (случаи высокого риска, при которых требуется ангиографическая эмболизация, реконструкция или нефрэктомия) [35]. Кроме того, предлагается включить в 4-ю степень все повреждения чашечно-лоханочной системы, в том числе травму лоханочно-мочеточникового сегмента (ЛМС) любой тяжести и повреждения сегментарных артерий и вен, а к 5-й степени относить только повреждения ворот почки, включая тромбозы [36].

4.1.2 Диагностика

4.1.2.1 Анамнез пациента и физикальное исследование

На протяжении всего процесса диагностики необходимо оценивать жизненные признаки. 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 [37]. У пациентов с единственной почкой вся функционирующая паренхима почки может быть под угрозой [38, 39]. Поскольку исходные изменения почки повышают риск повреждения, гидронефроз при патологии ЛМС, камни, кисты и опухоли могут осложнять течение травмы легкой степени [39].

Физикальное исследование позволяет определить проникающее колотое ранение нижних отделов грудной клетки, спины, боковых и верхних отделов живота или входное и выходное пулевое отверстие в этой области. При колотом ранении размер входной раны не всегда соответствует глубине проникновения.

Тупая травма спины, боковых и нижних отделов грудной клетки или верхних отделов живота может вызывать повреждение почки. К возможным симптомам относятся боль в боку, кровоподтеки, ссадины, перелом ребер, вздутие живота и/или пальпируемое образование или болезненность при пальпации.

4.1.2.1.1 Рекомендации по сбору анамнеза и физикальному исследованию

Рекомендации	СР
При поступлении следует оценить стабильность гемодинамики	A*
Если пациент находится в сознании, следует собрать у него данные анамнеза. Очевидцы и бригада скорой помощи помогают установить время и характер травмы	A*
Необходимо уточнить информацию об операциях на почке и имеющихся заболеваниях (обструкция ЛМС, крупные кисты, мочекаменная болезнь)	A*
Для исключения проникающего ранения проводится тщательное физикальное исследование. Боль в боку, ссадины и кровоподтеки на боку, перелом ребер, болезненность при пальпации живота, вздутие или пальпируемое образование могут свидетельствовать о повреждении почки	A*

*Степень рекомендаций повышена на основании консенсуса рабочей группы.

4.1.2.2 Лабораторная диагностика

Самые важные показатели включают общий анализ мочи, гематокрит и исходный уровень креатинина. Хотя примесь крови в моче в виде микро- или макрогематурии встречается часто, этот показатель не обладает необходимой чувствительностью и специфичностью для дифференциации повреждений легкой и тяжелой степени [40].

Серьезные травмы, включая отрыв ЛМС, повреждения сосудов почечной ножки, тромбоз сегментарной артерии, и около 9% случаев колотых ранений и травм почки могут не сопровождаться гематурией [41, 42]. Гематурия, которая не соответствует анамнезу травмы, может свидетельствовать о ранее имеющейся патологии [43]. Тест мочи с полосками является приемлемым, достоверным и быстрым методом диагностики гематурии, с частотой ложноположительных результатов около 3–10% [44].

В динамике необходимо повторно определять уровень гематокрита. Снижение гематокрита и необходимость переливания крови являются косвенными признаками скорости кровопотери и наряду с эффектом от интенсивной терапии влияют на тактику лечения. Тем не менее до проведения обследования нельзя установить, связана ли кровопотеря с травмой почки и/или других органов.

Определение исходного уровня креатинина позволяет определить функцию почек до травмы. Повышенный уровень креатинина, как правило, свидетельствует о предшествующей патологии почек.

Рекомендации	СР
При подозрении на травму почки необходимо исключить гематурию (визуально или с помощью анализа тест-полоской)	A*
Измерение уровня креатинина позволяет выявить пациентов, у которых была нарушена функция почки до травмы	C

*Степень рекомендаций повышена на основании консенсуса рабочей группы.

4.1.2.3 Методы визуализации: критерии рентгенологической оценки

Принятие решения о проведении инструментальных методов диагностики при подозрении на травму почки зависит от механизма повреждения и клинических данных. 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.

По данным литературы, визуализацию почки необходимо проводить в случае тупой травмы при наличии макрогематурии или микрогематурии и артериальной гипотензии (систолическое давление < 90 мм рт. ст.) [29, 45–48]. У пациентов с микрогематурией и отсутствием шока после тупой травмы низкий риск серьезного повреждения почки. Другие показания для визуализации почек включают травму после экстренного торможения, прямую травму или контузию в область почки, перелом нижних ребер и груднопоясничного отдела позвоночника, вне зависимости от наличия гематурии [29, 45–48].

У пациентов с проникающими ранениями и подозрением на травму почки инструментальная диагностика проводится вне зависимости от наличия гематурии [29, 45–48].

4.1.2.3.1 Ультразвуковое исследование

У пациентов с травмой органов брюшной полости широко применяется ультразвуковое исследование (УЗИ) для определения гемоперитонеума. Серошкальный режим не обладает достаточной чувствительностью в оценке повреждений солидных органов [49–51] и по рекомендациям Американского колледжа радиологии (ACR) по травме почки для ее диагностики выполнение УЗИ не обязательно [46].

Использование контрастного усиления (микропузырьки) повышает чувствительность УЗИ в выявлении повреждений солидных органов [52]. Информативность УЗИ с контрастным усилением в диагностике травмы почки ограничена, поскольку микропузырьки не попадают в чашечно-лоханочную систему, что не дает возможности выявить повреждение лоханки или мочеточника. Хотя УЗИ применяется редко, оно может служить в качестве альтернативы компьютерной томографии (КТ) при динамическом наблюдении пациентов с травмой почки [53–55].

4.1.2.3.2 Экскреторная урография

Экскреторную урографию вытеснили поперечно-срезовые изображения, и ее следует выполнять только при отсутствии КТ. Экскреторная урография позволяет оценить функцию поврежденной почки и наличие контралатеральной почки [46].

4.1.2.3.3 Интраоперационная пиелография

Интраоперационная экскреторная урография с выполнением одного снимка остается ценным методом для подтверждения наличия функционирующей контралатеральной почки у пациентов, состояние которых не позволяет использовать инструментальные методы перед операцией [56]. Она включает болюсное введение контраста в дозе 2 мл/кг с выполнением снимка через 10 минут.

4.1.2.3.4 Компьютерная томография

КТ является методом выбора у гемодинамически стабильных пациентов после тупой или проникающей травмы. Она широко распространена и позволяет быстро и точно определить наличие и степень повреждения почки [57], подтвердить наличие второй почки и оценить повреждения других органов. Интеграция КТ всего тела в план обследования пациентов с политравмой значительно увеличивает выживаемость [58]. Хотя классификация травм почки AAST преимущественно основана на хирургических данных, она хорошо коррелирует со степенью изменений на КТ [58, 59].

При изолированной травме почки наиболее информативным методом визуализации является мультифазная КТ. Она включает изображения до и после введения контраста в артериальную, нефрографическую и отсроченную (экскреторную) фазу. Изображения до введения контраста позволяют диагностировать подкапсульную гематому, которую можно пропустить на контрастных снимках [59]. Во время исследования проводится внутривенное введение йодистого контраста. Опасения по ухудшению функции почки вследствие нефротоксичности, вероятно, не обоснованы, поскольку у пациентов с травмой редко встречается контраст-индуцированная нефропатия [60]. На изображениях в артериальную фазу можно оценить повреждения сосудов и наличие активной экстрavasации контраста. Снимки в нефрографическую фазу позволяют оценить контузию и разрывы паренхимы. Отсроченные изображения необходимы для диагностики повреждения чашечно-лоханочной системы и мочеточника [61]. На практике пациентам с травмой обычно проводят стандартизированную КТ всего тела, а мультифазная КТ, как правило, не выполняется. При подозрении на травму почки и недостаточном описании изменений необходимо повторить инструментальную диагностику.

4.1.2.3.5 Магнитно-резонансная томография

Диагностическая точность магнитно-резонансной томографии (МРТ) в диагностике травм почки сопоставима с таковой у КТ [62, 63]. Тем не менее логистические проблемы в транспортировке пациента в кабинет МРТ и необходимость специального оборудования делают непрактичным ее рутинное использование.

4.1.2.3.6 Радионуклидные исследования

Они не играют роли в первичной оценке пациентов с травмой почки.

4.1.3 Лечение

4.1.3.1 Консервативное лечение

4.1.3.1.1 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, постельный режим и наблюдение. Первичное консервативное лечение связано с более низкой частотой нефрэктомии и не сопровождается повышением частоты ближайших или отдаленных осложнений [64]. При отсутствии патологии на КТ и нормальном клиническом состоянии в большинстве случаев не требуется госпитализация или длительное наблюдение для оценки возможных изменений [65]. При всех повреждениях 1-й и 2-й степени, связанных с тупой или проникающей травмой, можно проводить консервативное лечение. Во многих исследованиях показана эффективность выжидательной тактики в лечении повреждений 3-й степени [66–68].

У большинства пациентов с травмой почки 4-й и 5-й степени определяются серьезные сопутствующие повреждения, вследствие чего им часто проводится ревизия и нефрэктомия [69], хотя накапливаются данные о том, что во многих случаях можно безопасно использовать выжидательную тактику [70]. 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 экстрavasации мочи из единичного разрыва почки в > 90% случаев можно обойтись без ревизии [70, 73]. Односторонние повреждения основной почечной артерии при стабильной гемодинамике, как правило, можно вести консервативно, а хирургическое лечение проводится при двустороннем поражении или единственной функционирующей почке. Кроме того, при одностороннем тромбозе артерии после тупой травмы также рекомендуется консервативное лечение. Тромбоз у пациентов с политравмой обычно сопровождается тяжелыми повреждениями, и попытки ревизии в большинстве случаев безуспешны [74].

4.1.3.1.2 Проникающие ранения почки

При проникающих ранениях, как правило, проводится хирургическое лечение. Систематический подход с учетом клинических, лабораторных и рентгенологических данных позволяет минимизировать частоту ненужных ревизий без риска осложнений, связанных с пропущенным повреждением [75]. Селективное консервативное лечение колотых ранений брюшной полости у стабильных пациентов возможно только после полного стадирования [68, 76]. Если проникающее колотое ранение расположено кзади от передней подмышечной линии, в 88% случаев можно проводить консервативное лечение [77]. Повреждения почки вследствие колотых ранений 3-й и выше степени являются менее прогнозируемыми, а консервативное лечение связано с высокой частотой отдаленных осложнений [78].

Изолированные повреждения 4-й степени представляют собой уникальную ситуацию, когда тактика зависит исключительно от степени повреждения почки. При огнестрельных ранениях ревизия проводится в случае поражения ворот или при наличии признаков продолжающегося кровотечения, повреждения мочеточника или лоханки почки [79]. Консервативное лечение небольших низкоскоростных огнестрельных и колотых ранений дает хорошие результаты [80]. Напротив, при высокоскоростном огнестрельном ранении повреждение обычно более тяжелое и в ряде случаев показана нефрэктомия. Консервативное лечение проникающей травмы у стабильных пациентов дает хорошие результаты в 50% случаев колотых ранений и 40% огнестрельных ранений [81–83].

4.1.3.1.3 Интервенционные рентгенологические методы

Эмболизация сосудов играет основную роль в консервативном лечении тупой травмы почки у гемодинамически стабильных пациентов [84–86]. Поскольку в настоящее время отсутствуют валидированные критерии для отбора больных, показания к эмболизации в травматологических цент-

рах варьируют. Общепринятыми показаниями для эмболизации являются активная экстравазация контраста на КТ, артериовенозная фистула и псевдоаневризма [87]. Наличие активной экстравазации и крупной гематомы (размером > 25 мм) является хорошим прогностическим фактором необходимости эмболизации [87, 88].

Хотя эмболизацию можно проводить при консервативном ведении травмы почки любой степени, она редко эффективна при повреждениях высокой степени (> 3 по AAST) [84–86]. Если эмболизация включена в тактику консервативного лечения травмы высокой степени, она эффективно при повреждениях 3-й степени в 94,9%, 4-й степени – 89% и 5-й степени – в 52% случаев [84, 85]. Чем выше степень повреждения почки, тем выше риск неэффективности эмболизации и необходимости повторного вмешательства [89]. Повторная эмболизация позволяет избежать нефрэктомии у 67% пациентов, а открытая ревизия после неэффективной эмболизации, как правило, заканчивается удалением почки [89, 90]. 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 [91]. 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 старом исследовании показано, что ее эффективность при проникающей травме в 3 раза ниже [75], но она успешно применяется для лечения псевдоаневризм при консервативном лечении проникающих ранений [92]. При анализе исследований по консервативному лечению проникающих ранений почки необходимо критически оценивать выполнение эмболизации [92, 93].

4.1.3.2 Хирургическое лечение

4.1.3.2.1 Показания для ревизии почки

Необходимость ревизии почки можно прогнозировать по механизму травмы, необходимости переливания крови, уровню азота мочевины, креатинина и степени повреждения [94]. Кроме того, тактика лечения травмы почки зависит от необходимости ревизии или наблюдения повреждений других органов [95].

Ревизия показана при сохранении нестабильности гемодинамики и неэффективности интенсивной терапии вследствие почечного кровотечения, вне зависимости от характера повреждения [75, 96]. Другие показания включают нарастающую или пульсирующую околопочечную гематому, выявленную при лапаротомии, проводимой по поводу других повреждений. При сохранении экстравазации или уриноме, как правило, эффективно эндоурологическое лечение. Сомнительные данные визуализации, исходные изменения почек или случайно выявленная опухоль почки могут потребовать ревизии даже при небольшом повреждении [43].

Сосудистые повреждения 5-й степени считаются абсолютным показанием для ревизии, но разрывы паренхимы 5-й степени у стабильных пациентов можно вести консервативно [97–100]. В таких случаях показания к ревизии включают необходимость продолжительной инфузии растворов и переливания крови, размер околопочечной гематомы более 3,5 см и наличие внутрисосудистой экстравазации контраста [35].

4.1.3.2.2 Результаты хирургического лечения и реконструкции

Общая частота ревизии после тупой травмы составляет менее 10% [96], и в настоящее время этот показатель может быть даже ниже, поскольку все шире применяется консервативное лечение [101]. Цель ревизии после травмы почки заключается в контроле кровотечения и сохранении органа.

В большинстве публикаций предлагается чрезбрюшинный доступ к почке [102, 103]. 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 [104]. При выявлении стабильной гематомы во время ревизии по поводу сопутствующих повреждений рекомендуется ее не вскрывать. Центральная расположенная или увеличивающаяся гематома свидетельствует о повреждении почечной ножки, аорты или нижней полой вены, которые могут представлять угрозу жизни [105].

При одностороннем разрыве интимы артерии ревизию можно провести позднее, особенно при нормально функционирующей контралатеральной почке. Продолжительная тепловая ишемия, как правило, приводит к необратимому повреждению и потере почки. При наличии ограничен-

ной гематомы в перинефральной фасции рекомендуется входить в забрюшинное пространство и не вскрывать ее, кроме случаев напряженной гематомы и кровотечения из паренхимы; плотная тампонада почечной ножки и губки для лапаротомии могут на время сохранить почку [106]. Кровотечение может возникать во время проведения интенсивной терапии, при согревании пациента или при подготовке к повторной операции, однако в таких случаях достаточно тщательного наблюдения. Короткий период контролируемой локальной экстравазации мочи лишь в редких случаях приводит к нежелательным последствиям или влияет на общее восстановление. Проведение КТ в течение следующих 48–72 часов позволяет определить степень повреждения и отобрать пациентов для реконструкции или выжидательной тактики [107]. После отсроченной реконструкции показано стентирование мочеточника или нефростомия, учитывая повышенный риск экстравазации мочи в послеоперационном периоде.

Реконструкцию почки удается выполнить в большинстве случаев. Общая частота нефрэктомии во время ревизии составляет около 13%, как правило, у пациентов с проникающими ранениями и необходимостью переливания больших объемов крови, нестабильностью гемодинамики и высокими показателями шкал травмы [108]. Кроме того, повреждения других органов брюшной полости немного повышают риск нефрэктомии [109]. Смертельный исход обычно связан с общей тяжестью травмы, и к нему редко приводит повреждение почки [110]. При высокоскоростных огнестрельных ранениях реконструктивные вмешательства технически затруднительны и, как правило, выполняется нефрэктомия [111]. Самой частой техникой реконструкции является реноррафия. 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 полостной системой. Если капсула почки не сохранена, для укрытия линии швов можно использовать лоскут сальника на ножке или околопочечный жир [112]. При реконструкции эффективно применяются гемостатические препараты и клей [113]. Во всех случаях рекомендуется дренировать ипсилатеральное забрюшинное пространство. Восстановление сосудистых повреждений (5-й степени) после тупой травмы эффективно лишь в редких случаях [114]. Попытка восстановления целесообразна у пациентов с единственной почкой или двусторонним повреждением [115], но она не показана при нормально функционирующей контралатеральной почке [28]. Нефрэктомия при повреждении основной почечной артерии дает сопоставимые результаты по сравнению с реконструкцией сосудов и при краткосрочном наблюдении не оказывает отрицательного влияния на почечную функцию.

Рекомендации	СР
При тупой травме почки и стабильной гемодинамике проводится консервативное лечение с динамической оценкой жизненных показателей	В
При изолированных колотых и низкоскоростных огнестрельных ранениях почки 1–3-й степени и стабильном состоянии показана выжидательная тактика	В
Показания для ревизии почки включают: <ul style="list-style-type: none"> • нестабильность гемодинамики; • ревизию по поводу сопутствующих повреждений; • увеличивающуюся или пульсирующую околопочечную гематому, выявленную при лапаротомии; • повреждение сосудов почки 5-й степени 	В
При активном кровотечении у пациентов с повреждением почки, но отсутствием других показаний к экстренной лапаротомии проводится эмболизация	В
При контролируемом кровотечении и достаточном объеме жизнеспособной паренхимы почки проводится реконструкция	В

4.1.4 Наблюдение

Риск осложнений при выборе консервативного лечения зависит от степени повреждения. Повторная визуализация почки через 2–4 дня после травмы позволяет минимизировать риск пропущенных осложнений, особенно при тупых повреждениях 3–5-й степени [116]. В литературе нет убедительных данных по информативности частых повторных КТ после повреждения почки. Абсолютные показания к КТ включают фебрильную температуру, необъяснимое снижение гематокрита или сильную боль в боку. Повторная визуализация не обязательна при стабильном клиническом состоянии пациентов с повреждением почки 1–4-й степени [117].

Реносцинтиграфия проводится для определения функционального состояния почки после реконструкции [118]. Наблюдение включает физикальное исследование, общий анализ

мочи, индивидуализированное рентгенологическое обследование, повторное измерение артериального давления и оценку биохимических показателей функции почки [71]. Снижение функции почки напрямую коррелирует со степенью повреждения; оно не зависит от механизма травмы и метода лечения [119, 120]. Наблюдение необходимо продолжать до получения данных о полном заживлении и стабилизации лабораторных показателей, хотя рекомендуется продолжать оценку латентной реноваскулярной гипертензии в течение многих лет [121]. К настоящему времени в литературе недостаточно данных по вопросу отдаленных последствий травмы почки.

4.1.4.1 Осложнения

Ранние осложнения, которые развиваются в течение 1 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, артериовенозный свищ, гидронефроз и псевдоаневризма. Позднее забрюшинное кровотечение может быть угрожающим жизни, и в таких случаях рекомендуется проводить селективную эмболизацию [122]. При формировании перинефрального абсцесса предпочтительным методом является чрескожное дренирование, хотя в ряде случаев необходимо устанавливать дренаж открытым доступом. Чрескожное лечение осложнений позволяет снизить риск нефрэктомии по сравнению с повторной операцией, поскольку инфицированные ткани значительно усложняют реконструкцию [96].

Травма почки является редкой причиной артериальной гипертензии, которая чаще всего наблюдается у молодых мужчин. Частота посттравматической гипертензии составляет менее 5% [123, 124]. Она может развиваться остро в результате внешней компрессии периренальной гематомой (почка Пейджа) или хронически, в случае образования рубцовой ткани. Ренин-опосредованная артериальная гипертензия может быть отдаленным осложнением, этиология которого включает тромбоз почечной артерии, сегментарных артерий, стеноз почечной артерии (почка Гольдблатта), девитализированные фрагменты почечной ткани и артериовенозную фистулу. При посттравматической гипертензии информативным методом является артериография. Показанием к лечению является сохранение гипертензии, и оно может включать медикаментозную терапию, удаление ишемизированного сегмента паренхимы, сосудистую реконструкцию или нефрэктомию [125].

Экстравазация мочи после реконструкции, как правило, разрешается самостоятельно при условии проходимости мочеточника и отсутствия инфекции. Ретроградное стентирование позволяет улучшить отхождение мочи и способствует более быстрому заживлению [126]. При сохранении экстравазации мочи и отсутствии явной патологии почки после тупой травмы рекомендуется установить стент и/или чрескожный дренаж [127].

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 [128]. Осложнения в послеоперационном периоде включают инфекцию, сепсис, мочевые свищи и инфаркт почки [129]. Развитие псевдоаневризм является редким осложнением тупой травмы почки. В многочисленных публикациях показано, что эмболизация является надежным малоинвазивным методом лечения [130]. В литературе описано развитие почечной колики, связанной с оставленными пулями, при которой можно проводить эндоскопическое лечение [131].

4.1.4.2 Рекомендации по наблюдению

Рекомендации	СР
Показания к повторной визуализации включают фебрильную температуру, боль в боку или снижение гематокрита	В
После тяжелого повреждения почки и госпитализации наблюдение проводится в течение 3 месяцев. Оно включает физикальное исследование, общий анализ мочи, рентгенологические методы (на индивидуальной основе), в том числе реносцинтиграфию при тяжелой травме почки, повторное измерение артериального давления и оценку функции почек	С
При развитии осложнений вначале проводится медикаментозное и малоинвазивное лечение	С
Решение о длительном наблюдении принимается на индивидуальной основе	С

4.1.5 Повреждение почки у пациентов с политравмой

Почки поражаются примерно в 8–10% случаев тупых и проникающих ранений брюшной полости. Частота сопутствующих повреждений при проникающих ранениях почки варьирует от 77% до 100%. Огнестрельные ранения чаще сопровождаются повреждением прилежащих органов, чем колотые. У большинства пациентов с проникающими ранениями почки определяются травмы прилежащих органов, которые могут осложнять лечение. При отсутствии нарастающей гематомы и стабильной гемодинамике повреждения других органов не повышают риск нефрэктомии [31]. Тупые и проникающие ранения вносят одинаковый вклад в повреждение почки и поджелудочной железы. Почку в большинстве случаев удается сохранить, а частота осложнений составляет 15% [132]. В случае одновременного повреждения толстой кишки и почки частота осложнений сопоставима [133]. При тупых травмах грудной клетки повреждение почки встречается редко [99].

4.1.5.1 Рекомендации по лечению пациентов с политравмой

Рекомендации	СР
Тактика лечения пациентов с политравмой и повреждением почки зависит от наиболее тяжелого повреждения	С
При выборе хирургического лечения одновременно проводится ревизия органов брюшной полости	С
Решение о консервативном лечении принимает многопрофильная команда врачей	С

4.1.6 Ятрогенные повреждения почки

4.1.6.1 Введение

Ятрогенные повреждения почки встречаются редко, но могут привести к серьезным последствиям.

4.1.6.2 Встречаемость и этиология

В табл. 4.1.2 представлены самые частые причины ятрогенных повреждений почки [134].

Таблица 4.1.2. Этиология и частота основных ятрогенных повреждений почки во время различных операций

Операция	Кровотечение	Артериовенозная фистула	Псевдоаневризма	Повреждение лоханки почки	Аорто-чашечный свищ	Инородное тело
Нефростомия	+		+	+		
Биопсия	+ (0,5-1,5%)	+	+ (0,9%)			
Перкутанная нефролитотрипсия	+	+		+		
Лапароскопические операции (онкологические)	+					
Открытые операции (онкологические)	+		+ (0,43%)			+
Трансплантация	+	+	+		+	
Эндопиелотомия	+			+		+
Эндоваскулярные вмешательства	+ (1,6%)					

Крупные гематомы после биопсии (0,5–1,5%) связаны с повреждением паренхимы или артерий [135]. После чрескожной биопсии, нефростомии и резекции почки (0,43%) могут развиваться псевдоаневризмы почечной артерии и интрапаренхиматозные псевдоаневризмы (0,9%) [136]. Кровотечение является самым опасным осложнением перкутанной нефролитотрипсии, особенно при выполнении слишком медиальной пункции или прямой пункции лоханки. Другие осложнения включают артериовенозную фистулу и повреждение чашечно-лоханочной системы.

К ятрогенным повреждениям трансплантированной почки относят артериовенозную фистулу, внутрипочечные псевдоаневризмы, диссекцию артерии и артерио-чашечные фистулы. Псевдоаневризма является редким осложнением биопсии трансплантата. Хотя общая частота осложнений

после биопсии трансплантированной почки составляет 9% (включая гематомы, артериовенозные фистулы, макрогематурию и инфекцию), сосудистые осложнения, которые требуют вмешательства, развиваются всего в 0,2–2,0% случаев [137]. Предрасполагающие факторы включают артериальную гипертензию, медуллярные заболевания почек, биопсию центральной зоны и множественные пункции иглой [138]. Частота артериовенозных фистул и псевдоаневризм после биопсии трансплантата составляет 1–18% [135].

Внепочечные псевдоаневризмы после трансплантации, как правило, образуются в зоне анастомоза, в связи с локальной или гематогенной инфекцией. Диссекция артерий после трансплантации встречается редко и, как правило, диагностируется в раннем послеоперационном периоде [139].

Ятрогенные повреждения почки, связанные с эндопиелотомией, классифицируются как серьезные (сосудистые) или легкие (уринома) [140]. После криоабляции небольших образований почки чрескожным или лапароскопическим доступом могут развиваться бессимптомные околопочечные гематомы и затеки мочи, разрешающиеся самостоятельно.

Повреждение сосудов является редким осложнением эндоваскулярных вмешательств (1,6%), в отличие от открытых операций. Травма сосудов почки происходит преимущественно во время онкологических вмешательств [141]. Инородные тела в почке встречается редко, в случае оставления марли или струн-проводников во время открытых или эндоурологических операций.

4.1.6.3 Диагностика

После установки нефростомы часто развивается гематурия, но массивное забрюшинное кровотечение наблюдается редко. После чрескожной биопсии может формироваться артериовенозная фистула, проявляющаяся тяжелой артериальной гипертензией. Развитие аневризмы необходимо исключать при появлении боли в боку и снижении гематокрита, даже при отсутствии гематурии.

Острое кровотечение во время перкутанной нефролитотрипсии может быть вызвано повреждением передней или задней сегментарной артерии, а поздние кровотечения, как правило, связаны с травмой междольковых или нижнеполярных артерий, формированием артериовенозной фистулы или посттравматической аневризмы [142]. Для диагностики повреждений сосудов используют дуплексное УЗИ и КТ-ангиографию. Для раннего выявления экстравазации жидкости необходимо тщательно следить за ее притоком и оттоком. Хорошими показателями экстравазации являются интраоперационная оценка электролитов крови, кислотно-щелочного состояния, оксигенации и мониторинг давления в дыхательных путях.

Симптомы диссекции артерии, связанной с трансплантацией, включают анурию и длительную необходимость в диализе. УЗИ в режиме Доплера позволяет определить снижение артериального кровотока. Диссекция может приводить к тромбозу почечной артерии и/или вены.

Во время ангиопластики и установки стента-эндопротеза в почечную артерию проводник или катетер может входить в паренхиму и проходить через капсулу. Возможные осложнения включают артериовенозную фистулу, псевдоаневризму, диссекцию артерии и экстравазацию контраста. Основными симптомами псевдоаневризмы являются боль в боку и макрогематурия в течение 2 или 3 недель после операции [143]. Артериовенозная фистула и псевдоаневризма в трансплантированной почке могут протекать бессимптомно или проявляться макрогематурией или гиповодемией вследствие шунтирования и феномена «обкрадывания», почечной недостаточности, артериальной гипертензии и высокого сердечного выброса.

У пациентов с внепочечными псевдоаневризмами после трансплантации могут развиваться инфекция/кровотечение, отек, боль и периодическая хромота. Признаки артериовенозной фистулы на УЗИ в режиме доплера включают высокоскоростной спектральный кровоток с низким сопротивлением и очаговой зоной цветового потока за пределами нормальных границ сосудов и в ряде случаев расширение вены [144]. Псевдоаневризма на УЗИ выглядит как анэхогенная киста с внутренним кровотоком в режиме цветного доплера.

Возможные осложнения оставленных губок включают образование абсцесса, свища на коже или желудочно-кишечном тракте и сепсис. Забытые губки могут выглядеть как псевдоопухоли или как солидные образования. На МРТ определяются их характерные признаки [145]. Рассасывающиеся гемостатические средства могут вызывать реакцию на инородное тело с появлением гигантских клеток, которая не имеет специфических признаков при инструментальной диагностике. Забытые стенты, проводники или сломанные режущие струны баллон-катетера Ascusise могут определяться как инородные тела и служить узлом для образования камней [146].

4.1.6.4 Лечение

Если нефростомический катетер пересекает лоханку почки, может произойти серьезное повреждение артериальных сосудов. В таких случаях для купирования кровотечения необходимо удалить неправильно расположенный катетер и быстро выполнить эмболизацию. КТ-наведение позволяет репозиционировать катетер в полостную систему почки [147]. Небольшие подкапсульные гематомы после установки нефростомы рассасываются самостоятельно, а при формировании артериовенозной фистулы показана эмболизация. Кроме того, рекомендуется выполнять эмболизацию в случае развития артериовенозной фистулы и псевдоаневризмы после биопсии почки [148].

Кровотечение во время перкутанной нефролитотрипсии может быть венозным или артериальным. При повреждении крупных венозных сосудов и кровотечении у пациентов с сопутствующей почечной недостаточностью рекомендуется не проводить конверсию или эмболизацию, а устанавливать баллонный катетер Council-tip [149]. В случае профузного кровотечения в конце нефролитотрипсии обычно помогают консервативные мероприятия. Необходимо перевести пациента в положение на спине, пережать нефростому и форсировать диурез. Суперселективная эмболизация требуется менее чем в 1% случаев, и ее эффективность составляет более 90% [150]. Краткосрочные осложнения развиваются чаще у пациентов с единственной почкой, но при длительном наблюдении показано функциональное и морфологическое улучшение [151]. Завершение нефролитотрипсии при повреждении или разрыве лоханки является безопасным вариантом. В таких случаях необходимы тщательный мониторинг, установка дренажа в брюшную полость или забрюшинное пространство и проведение поддерживающей терапии [152]. Большинство хирургических повреждений вен включают частичные ранения, которые можно устранять различными методами, такими как веноррафия, ангиопластика заплатой аутологичной вены или расправляющимся протезом из политетрафторэтилена (ПТФЭ) [153]. При неэффективности консервативного лечения у пациентов с псевдоаневризмой и клинических признаках выраженного снижения гемоглобина показана трансартериальная эмболизация [154]. Поскольку эффективность первичной и повторной эмболизации сопоставима, при стабильном состоянии пациента целесообразно проводить повторное вмешательство [89].

Как правило, пациентам с послеоперационным кровотечением после лапароскопических операций на почке требуется лапаротомия. Хотя после малоинвазивной резекции почки редко развиваются псевдоаневризмы и артериовенозные фистулы, они могут вызывать серьезные осложнения. Для временного гемостаза эффективна коагуляция и/или тампонада, но после распада сгустка может появляться соединение с внесосудистым пространством и в ряде случаев образуется свищ в полостную систему. У пациентов, как правило, появляется макрогематурия; другие симптомы включают боль в боку, головокружение и фебрильную температуру. Эмболизация считается стандартом диагностики и лечения в остром периоде, хотя при небольшой выраженности симптомов и/или неубедительных данных можно использовать КТ. В литературе описано хорошее сохранение функции почек после эмболизации [155].

Внутрипросветные методы лечения после трансплантации включают стабилизацию лоскута интимы и установку стента. Эмболизация является методом выбора при симптоматической артериовенозной фистуле в трансплантированной почке или увеличивающейся псевдоаневризме [156]. Суперселективная эмболизация с коаксиальным катетером и металлическими эмболами позволяет ограничить потерю нормально функционирующей ткани трансплантата [157]. При неэффективности эмболизации достаточно часто проводится нефрэктомия. Отдаленные результаты зависят от состояния трансплантата и количества контрастного вещества, используемого во время процедуры.

Хирургическое лечение артериовенозных фистул включает резекцию почки, нефрэктомию или перевязку артерии, что приводит к потере части или всего трансплантата. В настоящее время хирургическое лечение стало основным подходом при повреждении сосудов почки. У пациентов с забрюшинной гематомой, артериовенозной фистулой и геморрагическим шоком интервенционные методы связаны с более низким риском осложнений по сравнению с операцией [158]. Артериография почечной артерии с последующей селективной эмболизацией позволяет подтвердить ее повреждение. При травме во время ангиопластики и установки стента-эндопротеза методом первого выбора является транскатетерная эмболизация [159]. Для лечения острого ятрогенного разрыва основной почечной артерии используется баллонная тампонада. При неэффективности крайне важно иметь в наличии стент-графт [160]. Истинный характер повреждений, вызванных инородными телами, можно определить только после ревизии.

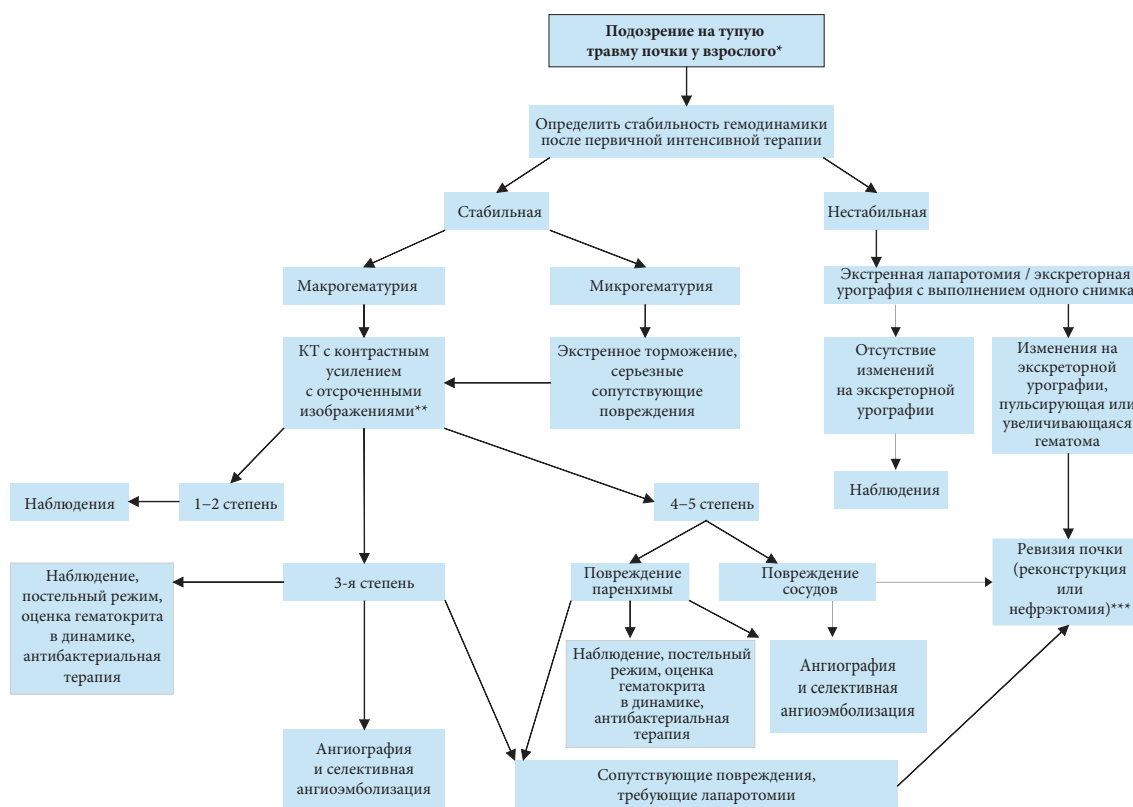
4.1.6.5 Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению ятрогенных повреждений почки

Резюме по данным литературы	УД
Частота ятрогенных повреждений почки зависит от типа операции (1,8–15%)	3
Повреждения, требующие хирургического вмешательства, встречаются редко	3
Чаще всего наблюдается повреждение сосудов почки	3
У пациентов с трансплантированной почкой риск повреждения выше	3
При интраоперационном повреждении почки необходимо немедленно провести реконструкцию	3
При симптомах, подозрительных на серьезные повреждения, требуется дообследование	3

Рекомендации	УД	СР
При появлении фебрильной температуры, усилении боли в боку или снижении уровня гемоглобина необходимо повторить инструментальное обследование	3	В
Через три месяца после травм почки тяжелой степени необходимо повторить физикальное исследование, общий анализ мочи, индивидуализированное инструментальное исследование, включая реносцинтиграфию, измерение артериального давления и анализы функции почки	3	В

4.1.7 Алгоритмы

На рис. 4.1.1 и 4.1.2 представлены алгоритмы лечения тупых и проникающих повреждений почки у взрослых.



*Подозрение на наличие травмы почки на основании механизма травмы и физикального исследования.

**Визуализация почки: КТ является «золотым стандартом» диагностики тупых и проникающих повреждений у гемодинамически стабильных пациентов. При невозможности ее выполнения используют другие инструментальные методы исследования (экскреторная урография, ангиография, реносцинтиграфия, МРТ).

***Ревизия почки: поскольку сохранение почки является главной задачей уролога, решение о жизнеспособности органа и типе реконструкции принимается во время операции.

Рис. 4.1.1. Алгоритм лечения при тупой травме почки у взрослых



*Подозрение на наличие травмы почки на основании механизма травмы и физикального исследования.

**Визуализация почки: КТ является «золотым стандартом» диагностики тупых и проникающих повреждений у гемодинамически стабильных пациентов. При невозможности ее выполнения используют другие инструментальные методы исследования (экскреторная урография, ангиография, реносцинтиграфия, МРТ).

***Ревизия почки: поскольку сохранение почки является главной задачей уролога, решение о жизнеспособности органа и типе реконструкции принимается во время операции.

Рис. 4.1.2. Алгоритм лечения при проникающих ранениях почки у взрослых

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. Она встречается при открытых, лапароскопических и эндоскопических операциях и часто не распознается интраоперационно. Любая травма мочеточника может привести к тяжелым последствиям.

4.2.2 Эпидемиология, этиология и патогенез

Травма мочеточника составляет 1–2,5% повреждений всех урологических органов [16, 161–163], с более высокими показателями в условиях современной боевой травмы [164]. Проникающие внешние ранения мочеточника, преимущественно вследствие огнестрельных ранений, описаны в основном в современных публикациях, гражданских и военных [16, 161, 165]. Около 1/3 случаев внешних повреждений мочеточника вызвано тупой травмой, как правило, при ДТП [162, 163].

Повреждение мочеточника следует исключать во всех случаях проникающих ранений брюшной полости, особенно при огнестрельных ранениях, поскольку их частота составляет 2–3% [161]. Кроме того, при тупой травме живота, связанной с экстренным торможением, лоханка почки может отрываться от мочеточника [161]. В различных исследованиях варьирует локализация внешних повреждений мочеточника, но чаще всего они вовлекают верхнюю треть [16, 162, 163].

Ятрогенная травма может произойти при различных обстоятельствах: перевязка или перегиб нитью, раздавливание зажимом, частичное или полное пересечение, термическое повреждение или ишемия при деваскуляризации [165–167]. При этом обычно поражается нижняя треть мочеточника [161, 165, 166, 168]. 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 [169]. За последние 20 лет отмечается снижение частоты ятрогенных повреждений мочеточника [165, 170] вследствие улучшения техники, инструментов и опыта хирургов.

Факторы риска ятрогенной травмы включают состояния, которые изменяют нормальную анатомию, например распространенный рак, предыдущее хирургическое лечение или лучевая терапия, дивертикулит, эндометриоз, анатомические деформации и сильное кровотечение [165, 169, 171]. Нераспознанные повреждения мочеточника встречаются гораздо чаще и не всегда диагностируются интраоперационно. При использовании интраоперационной цистоскопии во время гинекологических операций частота травм мочеточника становится в 5 раз выше, чем описано в литературе [171, 172].

Таблица 4.2.1. Частота повреждений мочеточника при различных операциях

Операция	Частота, %
Гинекологические [168, 172–174]	
Вагинальная гистерэктомия	0,02–0,5
Открытая 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 [167, 172, 175]	0,15–10
Уретероскопия [170]	
Повреждение слизистой	0,3–4,1
Перфорация мочеточника	0,2–2,0
«Подрытие» под устье/отрыв	0–0,3
Радикальная простатэктомия [176]	
Открытая позадилоная	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 [177], но в большинстве случаев тупой травмы и ятрогенных повреждений она, как правило, отсрочена [165, 168, 178].

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 [162, 163]. Гематурия является недостоверным и плохим прогностическим признаком травмы мочеточника, поскольку определяется только у 50–75% пациентов [161, 165, 179].

Для интраоперационного выявления ятрогенной травмы мочеточника можно ввести внутривенно красящее вещество (индигокармин). Как правило, повреждения диагностируются позднее, при развитии обструкции верхних мочевых путей, сепсиса или образовании мочевого свища. 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 [161, 164, 178]. Ранняя диагностика позволяет выполнить первичную реконструкцию, которая дает более высокие результаты [174, 180].

4.2.3.2 Инструментальная диагностика

Патогномичным признаком повреждения мочеточника служит экстрavasация контраста на КТ. Однако во многих случаях единственными симптомами могут быть гидронефроз, асцит, уринома или небольшое расширение мочеточника. В сомнительных случаях «золотым стандартом» диагностики является ретроградная или антеградная урография [165]. Экскреторная урография, особенно с выполнением одного снимка, не обладает необходимой информативностью, поскольку дает ложноотрицательные результаты у 60% пациентов [161, 165].

4.2.4 Профилактика ятрогенных повреждений

Профилактика ятрогенного повреждения мочеточника основана на визуальном определении его локализации и тщательной интраоперационной диссекции окружающих его тканей [165–167]. Профилактическая установка стента помогает в визуализации и пальпации мочеточника и, как правило, используется в осложненных случаях (около 4% в крупных сериях) [181]. Хотя стентирование облегчает выявление повреждений мочеточника [166], оно не снижает его риск [165]. Кроме очевидных недостатков (возможные осложнения и стоимость), стент может изменять положение мочеточника и снижать его гибкость [166, 175]. Рутинное профилактическое стентирование экономически неэффективно [166]. Другим средством вторичной профилактики является интраоперационная цистоскопия после внутривенного введения красящего вещества с целью подтверждения проходимости мочеточника [168]. Рутинная цистоскопия несет минимальный риск и может значительно облегчить выявление повреждений мочеточника [172].

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 [165]. С другой стороны, необходимо взвесить преимущества его установки и риск усиления повреждения 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 [182]. При поздней диагностике повреждения рекомендуется устанавливать нефростому со стентом или без него [165]. Ретроградное стентирование в таких случаях обычно неэффективно.

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% [181–183]. При его неэффективности требуется 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 [161]. Если технически это невозможно, показано наложение уретерокаликаноанастомоза. 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 [184].

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 ненапряжного 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%) [184]. При протяженных дефектах нижней/средней трети мочеточника можно использовать тубуляризованный лоскут мочевого пузыря L-образной формы (пластика по Бояри). Эта операция занимает много времени и, как правило, не проводится в остром периоде. Ее эффективность достигает 81–88% [185].

4.2.5.3 Тотальное повреждение 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 наблюдении необходимо контролировать биохимические показатели для диагностики гиперхлоремическо-

го метаболического ацидоза [186]. Отдаленные осложнения включают стриктуру анастомоза (3%) и образование свища (6%) [187]. 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 [188].

Таблица 4.2.2. Принципы хирургического лечения повреждения мочеточника

<ul style="list-style-type: none"> • 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
--

Таблица 4.2.3. Варианты реконструкции в зависимости от локализации повреждения

Локализация повреждения	Вариант реконструкции мочеточника
Верхняя треть мочеточника	Уретероуретероанастомоз
	Трансуретероуретероанастомоз
	Уретерокаликоанастомоз
Средняя треть мочеточника	Уретероуретероанастомоз
	Трансуретероуретероанастомоз
	Реимплантация мочеточника и операция Боари
Нижняя треть мочеточника	Реимплантация мочеточника
	Реимплантация мочеточника с подшиванием к поясничной мышце
Тотальное повреждение	Пластика подвздошной кишкой
	Аутотрансплантация

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 выраженной болью в животе и повреждением тазовых органов	3
Гематурия является недостоверным и плохим показателем травмы мочеточника	3
Повреждения мочеточника, как правило, поздно диагностируются	2
Профилактическая установка стента перед операцией не предотвращает повреждения мочеточника, но помогает определить его локализацию	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 мочеточника во время операций на органах брюшной полости и малого таза необходимо визуально определять локализацию мочеточников и проводить тщательную диссекцию окружающих его тканей	A*
При всех проникающих ранениях органов брюшной полости, тупой травме после экстренного торможения необходимо помнить о риске повреждения мочеточника	A*
Профилактическая установка стента показана только в отдельных случаях (в зависимости от факторов риска и опыта хирурга)	B

*Степень рекомендаций повышена на основании консенсуса рабочей группы.

4.3 Повреждение мочевого пузыря

4.3.1 Классификация

AAST предложила классификацию повреждений мочевого пузыря в зависимости от степени и локализации травмы [189]. С практической точки зрения важное значение имеет локализация повреждения, поскольку от нее зависит тактика лечения (табл. 4.3.1):

- внутрибрюшинное;
- внебрюшинное;
- сочетание внутри- и внебрюшинного разрыва

Таблица 4.3.1. Классификация повреждений мочевого пузыря в зависимости от механизма

Неятрогенное повреждение
• тупое
• проникающее
Ятрогенное повреждение
• внешнее
• внутреннее
• инородное тело

4.3.2 Эпидемиология, этиология и патогенез

4.3.2.1 Неятрогенное повреждение

ДТП являются самой частой причиной тупой травмы мочевого пузыря, далее идут падения, производственная травма/переломы костей таза и удары в нижние отделы живота [17, 189–191]. Примерно у 60–90% пациентов с повреждениями мочевого пузыря, вызванными тупой травмой, имеются переломы костей таза, а у 44% больных с травмой мочевого пузыря определяется повреждение не менее одного другого органа брюшной полости [192]. При переломе костей таза частота повреждений мочевого пузыря составляет всего 3,6% [17]. Большинство разрывов являются внебрюшинными, далее идут внутрибрюшинные и комбинированные внутри- и внебрюшинные разрывы [190, 192]. В 4,1–15% случаев наблюдается сочетание повреждения мочевого пузыря и уретры [17, 190].

Внебрюшинные разрывы почти всегда связаны с переломом костей таза [191]. 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. В редких случаях наблюдается перфорация мочевого пузыря острым костным фрагментом [190]. Самый высокий риск повреждения мочевого пузыря отмечается при смещении тазового кольца на > 1 см, диастазе лобкового симфиза > 1 см и переломе ветвей лобковых костей [17, 193]. Изолированные переломы вертлужной впадины редко связаны с повреждением мочевого пузыря [193].

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 [190]. Фактором риска внутрибрюшинного повреждения является наполненный мочевой пузырь [190]. Редким исключением в конфликтных регионах и ряде городских условий служат проникающие ранения, преимущественно огнестрельного характера [189, 194, 195]. В настоящее время важной причиной повреждений мочевого пузыря в асимметричных конфликтах являются самодельные взрывные устройства [196]

4.3.2.2 Ятрогенное повреждение мочевого пузыря

Мочевой пузырь является урологическим органом, который чаще всего подвергается ятрогенному повреждению [196]. В табл. 4.3.2 представлена частота ятрогенного повреждения мочевого пузыря во время различных вмешательств.

Таблица 4.3.2. Частота ятрогенного повреждения мочевого пузыря во время различных операций (начало)

Операция	Частота (%)
Внешние	
Акушерские	
Кесарево сечение [197, 198]	0,0016-0,94

Таблица 4.3.2. Частота ятрогенного повреждения мочевого пузыря во время различных операций (окончание)

Операция	Частота (%)
Гинекологические	
Лапароскопическая перевязка маточных труб [190]	0,02
Диагностическая лапароскопия [190]	0,01
Лапароскопическая гистерэктомия [199]	0,05-0,66
Вагинальная гистерэктомия [200] (по поводу доброкачественных заболеваний)	0,6
Абдоминальная гистерэктомия [200] (по поводу доброкачественных заболеваний)	0,9
Общая хирургия	
Операции на тонком/толстом кишечнике [201]	0,12-0,14
Операции на прямой кишке [201]	0,27-0,41
Циторедуктивные операции на органах брюшной полости [202]	4,5
Урология	
Позадилонные мужские слинги [203]	8,0-50
Лапароскопическая сакрокольпопексия [204]	1,9
Кольпосуспензия по Берчу [205, 206]	1,0-1,2
Синтетический слинг (трансобтураторный) [205, 207]	0-2,4
Синтетический слинг (позадилонный) [205, 207]	3,2-8,5
Пубовагинальный слинг [205]	2,8
Установка трансвагинальных систем [208, 209]	1,5-3,5
Передняя кольпорафия [209]	0,5
ТУР мочевого пузыря [210, 211]	3,5-58
ТУР предстательной железы [190]	0,01

Внешнее ятрогенное повреждение мочевого пузыря чаще всего происходит во время акушерских и гинекологических операций, реже – после хирургических и урологических вмешательств [196]. Основные факторы риска включают операции в анамнезе, воспаление и злокачественные опухоли [196].

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 инстилляций) и локализацию в области дна мочевого пузыря [212, 213]. Монополярная ТУР боковой стенки мочевого пузыря при неадекватном расслаблении мышц может сопровождаться стимуляцией запирающего нерва с риском перфорации. В редких случаях необходима ревизия (0,16–0,57%) [212]. Внебрюшинные разрывы встречаются чаще, чем внутрибрюшинные перфорации [213, 214].

Внутрипузырные инородные тела включают:

- оставшиеся части эндоурологического оборудования, включая резектоскоп, мочеточниковые стенты или уретральные катетеры;
- забытые частицы хирургической марли, нитей или скобок, используемых при тазовых вмешательствах [215, 216];
- нераспознанную перфорацию или эрозию сетки, установленной для коррекции недержания мочи или пролапса органов малого таза [215].

4.3.3 Диагностика

4.3.3.1 Первичное обследование

Основным признаком повреждения мочевого пузыря является макрогематурия [190, 191]. Неятрогенные повреждения мочевого пузыря сильно коррелируют с сочетанием перелома костей таза и макрогематурии [217], и такая комбинация является абсолютным показанием для инструментальной диагностики [190, 217] (УД: 3). Однако примерно у 5–15% пациентов с разрывом мочевого пузыря определяется только микрогематурия [193]. Данные литературы не поддерживают проведение визуализации нижних мочевых путей всем пациентам с переломом костей таза или одной микрогематурией. При макрогематурии без перелома костей таза, микрогематурии с переломом костей таза и изолированной микрогематурии решение о выполнении визуализации принимается с учетом других клинических признаков и симптомов и локализации зоны максимального повреждения [190]. В табл. 4.3.3 представлены основные клинические признаки и симптомы.

Таблица 4.3.3. Клинические признаки и симптомы повреждения мочевого пузыря

Признаки и симптомы	Примечания
Гематурия [190, 191]	Макрогематурия = основной симптом
Невозможность осуществить мочеиспускание [190, 218]	
Болезненность при пальпации живота [191]	
Кровоподтеки в надлонной области [190, 218]	
Вздутие живота [190, 218]	В случае мочевого асцита
Отек мошонки, промежности, брюшной стенки и/или бедер [190]	
Уремия и повышенный уровень креатинина [190]	Внутрибрюшинный разрыв => реабсорбция азота и креатинина мочи
Входное/выходное отверстие в нижних отделах живота, промежности или ягодичной области [194, 218]	При проникающих ранениях

К признакам внешнего ятрогенного повреждения мочевого пузыря относится экставазация мочи, видимые разрывы, прозрачная жидкость в хирургическом поле, появление уретрального катетера и крови и/или газа в моче во время лапароскопии [190, 197]. Наиболее достоверным методом оценки целостности является визуальный осмотр [196]. Кроме того, в диагностике помогает введение в мочевой пузырь метиленового синего [197]. Если перфорация мочевого пузыря произошла близко к треугольнику Льео, необходимо осмотреть устья мочеточников [190, 196].

О внутреннем ятрогенном повреждении мочевого пузыря свидетельствует появление при цистоскопии жировой ткани, темного пространства между волокнами детрузора или визуализация кишечника [210]. Признаками обширной перфорации является невозможность наполнить мочевой пузырь, снижение оттока ирригационной жидкости и вздутие живота [219].

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 [190, 196]. Ятрогенное повреждение мочевого пузыря во время гистерэктомии может осложняться формированием пузырно-влагалищного свища [220].

Симптомы внутрипузырных инородных тел включают дизурию, рецидивную инфекцию мочевыводящих путей, учащенное мочеиспускание, urgency, гематурию и боль в промежности/области таза [215]. При сохранении инородного тела в течение более 3 месяцев, как правило, образуются камни мочевого пузыря [215, 221].

4.3.3.2 Дополнительное обследование

4.3.3.2.1 Цистография

Цистография является предпочтительным методом диагностики повреждений мочевого пузыря неятрогенного характера и при подозрении на ятрогенное повреждение мочевого пузыря в послеоперационном периоде [220, 222]. Обзорная и КТ-цистография обладают сопоставимой чувствительностью (90–95%) и специфичностью (100%) [191, 223]. КТ-цистография позволяет выявить другие повреждения или причины боли в животе [190].

Цистография проводится путем ретроградного наполнения мочевого пузыря разбавленным контрастным веществом объемом не менее 350 мл [220, 222].

При внутрибрюшинной экставазации контрастное вещество определяется в брюшной полости, обтекая петли кишечника и/или органы брюшной полости, например печень [190, 224]. При внебрюшинных разрывах экставазация контраста в околопузырной клетчатке по форме напоминает пламя [190]. Появление контрастного вещества во влагалище свидетельствует о наличии пузырно-влагалищного свища [220].

4.3.3.2.2 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 мочевого пузыря и устьям мочеточников [224]. Отсутствие наполнения мочевого пузыря во время цистоскопии свидетельствует о большой перфорации.

Цистоскопия рекомендуется для выявления перфорации мочевого пузыря (или уретры) после установки синтетического слинга позадилобным доступом [206, 225]. Рутинное выполнение цистоскопии после установки слинга трансобтураторным доступом остается противоречивым, поскольку повреждения мочевого пузыря встречаются редко, хотя не исключаются [206, 225]. После установки трансвагинальной системы проведение цистоскопии является желательным, но не обязательным [226].

Цистоскопия является предпочтительным методом диагностики инородных тел [216, 221].

4.3.3.2.3 *Экскреторная фаза КТ или ekskреторная урография*

Пассивного наполнения мочевого пузыря путем пережатия уретрального катетера во время ekskреторной фазы КТ или ekskреторной урографии недостаточно для исключения повреждений мочевого пузыря [190].

4.3.3.2.4 *Ультразвуковое исследование*

Наличие свободной жидкости в брюшной полости или внебрюшинном пространстве свидетельствует о внутри- или внебрюшинном разрыве соответственно. Ультразвуковое исследование не обладает необходимой информативностью для диагностики травмы мочевого пузыря [190].

4.3.4 *Лечение*

4.3.4.1 *Консервативное лечение*

Консервативное ведение включают клиническое наблюдение, постоянное дренирование мочевого пузыря и антибактериальную профилактику [190, 213]. Оно является стандартным методом лечения неосложненных внебрюшинных разрывов мочевого пузыря вследствие тупой травмы, после ТУР мочевого пузыря или других операций, при которых повреждение не диагностировано во время вмешательства [190, 213, 218].

В случае неосложненного внутрибрюшинного разрыва после ТУР мочевого пузыря или нераспознанного повреждения во время операции допустимо консервативное лечение, но его можно проводить только при отсутствии перитонита и пареза кишечника [211, 224]. Кроме консервативного лечения рекомендуется устанавливать дренажи в брюшную полость, особенно при более крупных разрывах [219, 227].

4.3.4.2 *Хирургическое лечение*

Предпочтительным методом является двухрядное ушивание (слизистая – детрузор) рассасывающимися нитями [190, 196].

4.3.4.2.1 *Тупые повреждения неятрогенного характера*

Хотя в большинстве случаев внебрюшинные разрывы можно лечить консервативно, в случае поражения шейки мочевого пузыря, при попадании костных фрагментов в стенку, одновременном повреждении прямой кишки или ущемлении стенки мочевого пузыря требуется хирургическая ревизия [190, 218] (УД: 3). 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 [190, 191]. Кроме того, при хирургической ревизии по поводу других повреждений рекомендуется ушивать внебрюшинные разрывы для снижения риска инфекционных осложнений [189, 191, 192].

При внутрибрюшинных разрывах всегда требуется ушивание [190, 218], поскольку экстравазация мочи в брюшную полость может приводить к перитониту, сепсису и смерти [192] (УД: 3). Кроме того, необходимо осматривать органы брюшной полости на предмет повреждений, а при выявлении уриномы ее следует дренировать. При отсутствии повреждений других органов можно выполнить ушивание разрыва лапароскопическим доступом [191].

4.3.4.2.2 *Проникающие ранения неятрогенного характера*

Стандартом лечения является экстренная ревизия, иссечение поврежденной мышцы мочевого пузыря и первичное ушивание стенки (УД: 3) [194, 195]. Для осмотра стенки мочевого пузыря и дистального отдела мочеточников рекомендуется проводить срединную цистотомию [190, 194]. Огнестрельные ранения часто сопровождаются повреждениями толстой и прямой кишки, которые требуют выведения колостомы [194]. При большинстве огнестрельных ранений имеются два повреждения стенки (входное и выходное отверстие), поэтому необходимо тщательно осматривать

мочевой пузырь для выявления обоих ранений [194]. Поскольку травмирующий предмет (пуля, нож) не является стерильным, рекомендуется проводить антибактериальную терапию [195].

4.3.4.2.3 Неятрогенное повреждение мочевого пузыря с отрывом нижней брюшной стенки или промежности и/или потерей ткани мочевого пузыря

В этих случаях первичное ушивание мочевого пузыря может привести к избыточному натяжению, ишемии и прорезыванию швов. Для восстановления передней брюшной стенки или промежности и дефекта мочевого пузыря можно использовать кожно-мышечный лоскут широкой латеральной мышцы на ножке [211, 228].

4.3.4.2.4 Ятрогенное повреждение мочевого пузыря

При интраоперационном выявлении повреждений проводится первичное ушивание. При повреждениях мочевого пузыря, не выявленных во время операции, или внутренних повреждениях необходимо дифференцировать внутри- и внебрюшинную травму. При внутрибрюшинном разрыве стандартом является хирургическая ревизия с ушиванием дефекта [190, 224]. Если ревизия проводится после ТУР мочевого пузыря, необходимо осмотреть кишечник для исключения его повреждения [212]. При внебрюшинном разрыве ревизия требуется только при большой перфорации, осложненной симптоматическим скоплением жидкости. В таких ситуациях необходимо дренирование затека с возможным ушиванием перфорации [229].

Если перфорация мочевого пузыря произошла во время установки синтетического слинга или трансвагинальной системы, проводится повторная установка слинга и катетеризация мочевого пузыря (на 1–2 дня) [230].

4.3.4.2.5 Внутрипузырные инородные тела

При перфорации или эрозии сеток необходимо удалить внутрипузырную часть путем открытой цистотомии или эндоскопическим доступом [221, 231]. Выбор зависит от опыта хирурга и локализации сетки [221, 231]. Для других типов инородных тел проводится цистоскопическое удаление, при неэффективности которого выполняют цистотомию [216].

4.3.5 Наблюдение

Чтобы избежать повышения внутрипузырного давления и обеспечить нормальное заживление мочевого пузыря, необходимо постоянное дренирование [196, 232]. 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 [233]. Первую цистографию рекомендуется проводить через 7–14 дней после повреждения, в зависимости от его степени, с повторным выполнением в случае сохранения утечки [233].

После ушивания простых травм у здоровых пациентов катетер можно удалять через 7–10 дней без проведения цистографии [215, 232] (УД: 2а). 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 [215, 232].

При консервативном лечении внутренних ятрогенных повреждений мочевого пузыря рекомендуется удалять уретральный катетер через 5 и 7 дней после вне- и внутрибрюшинных разрывов соответственно [198, 213, 214] (УД: 3).

4.3.6 Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению травмы мочевого пузыря

4.4 Травма уретры

Резюме по данным литературы	УД
Внебрюшинные перфорации мочевого пузыря встречаются чаще, чем внутрибрюшинные	3
Риск перфорации мочевого пузыря во время установки мидуретрального слинга по поводу стрессового недержания мочи ниже для трансобтураторного, чем для позадилонного доступа	1а
При сочетании переломов костей таза и макрогематурии отмечается высокая частота повреждения мочевого пузыря	3

Рекомендации	СР
Для диагностики неятрогенных повреждений мочевого пузыря или при подозрении на ятрогенную травму в послеоперационном периоде необходимо провести цистографию	В
При наличии макрогематурии и перелома костей таза следует выполнить цистографию (традиционную или КТ)	В
Во время цистографии необходимо активно вводить не менее 350 мл разбавленного контрастного вещества	В
После установки субуретрального слинга позадилольным доступом необходимо выполнять цистоскопию. При других типах слингов или установке трансвагинальной системы проведение цистоскопии не обязательно	В
При отсутствии поражения шейки мочевого пузыря и/или сопутствующих повреждений, которые требуют хирургического лечения, внебрюшинные разрывы мочевого пузыря, вызванные тупой травмой, можно вести консервативно	В
В случае внутрибрюшинного разрыва стенки мочевого пузыря после тупой травмы и любом типе повреждения мочевого пузыря после проникающего ранения проводится срочная ревизия с ушиванием стенки пузыря	В
При небольших, неосложненных внутрибрюшинных перфорациях мочевого пузыря вначале можно выбрать консервативную тактику	С

4.4.1 Эпидемиология, этиология и патогенез

4.4.1.1 Ятрогенная травма уретры

Самым частым типом повреждения уретры в урологической практике является ятрогенная травма вследствие катетеризации, инструментальных манипуляций или операций [234, 235]. Кроме того, повреждение уретры может быть связано с новыми методами лечения и применением различных источников энергии [236].

4.4.1.1.1 Трансуретральная катетеризация

В 32% случаев стриктуры уретры связаны с неаккуратной или длительной катетеризацией уретры. В большинстве случаев наблюдается поражение бульбозного отдела [236, 237], а стриктуры шейки мочевого пузыря развиваются достаточно редко [238].

Размер и тип катетера имеют важное значение для формирования стриктуры. Современные данные показывают, что силиконовые катетеры и катетеры Фолея небольшого размера связаны с более низким риском травмы уретры [239] (см. рисунок 4.4.3). Проведение обучения позволяет значительно повысить безопасность пациента, снизить частоту повреждения уретры и риск отдаленных осложнений [235, 240].

4.4.1.1.2 Трансуретральные операции

Трансуретральные вмешательства относятся к частым причинам ятрогенной травмы уретры. Факторы, которые могут влиять на развитие ятрогенных эндоскопических стриктур, включают электрическую дисперсию, создаваемую монополярным током, и диаметр используемого инструмента [241].

Предрасполагающими факторами, которые сильнее всего коррелируют с образованием стриктуры после ТУР предстательной железы (ПЖ), являются объем ПЖ, рак ПЖ и опыт хирурга [242]. Меатостеноз обычно развивается при несоответствии размера инструмента и диаметра меатуса. Стриктуры бульбозного отдела уретры связаны с недостаточной изоляцией лубрикантом, что приводит к утечке монополярного тока. Для профилактики стриктуры необходимо тщательно вводить гель в уретру.

При продолжительной резекции необходимо повторно вводить лубрикант [243]. При наличии меатостеноза или стриктуры уретры перед выполнением ТУР ПЖ необходимо выполнить внутреннюю оптическую уретротомию [243].

По данным литературы, длительность операции или метод (гольмиевый лазер или стандартная ТУР ПЖ) не влияют на частоту формирования стриктур [244].

4.4.1.1.3 Хирургическое лечение рака предстательной железы

После лечения рака ПЖ стриктуры могут развиваться в любом отделе мочеиспускательного канала, от шейки мочевого пузыря до меатуса. Частота склероза шейки после радикальной простатэктомии варьирует в зависимости от критериев оценки и опыта хирургов [245, 246]. Согласно данным базы Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavour (CaPSURE), после различных форм лечения рака ПЖ стриктуры уретры развиваются в 1,1–8,4% случаев. Наибольший риск отмечается

после проведения радикальной простатэктомии в сочетании с наружной лучевой терапией. При многофакторном анализе показано, что метод первичного лечения, возраст и ожирение являются статистически значимыми факторами развития стриктуры [245].

Робот-ассистированная простатэктомия также оказывает влияние на функцию мочеиспускания и связана с риском ятрогенной травмы. Поражение шейки мочевого пузыря отмечается в 2,2% случаев, что сопоставимо с показателями для стандартных методов лечения локализованного рака ПЖ [247].

Осложнением лапароскопической простатэктомии являются стриктуры анастомоза. Однако если учитывать только проспективные исследования, отсутствуют статистически значимые различия в частоте стриктур между лапароскопической и робот-ассистированной радикальной простатэктомией [248].

4.4.1.1.4 Лучевая терапия рака предстательной железы

После брахитерапии и радикальной простатэктомии частота развития мочевых свищей составляет 0,3–3,0% и 0–0,6% соответственно. Чаще всего образуются прямокишечные свищи [249, 250]. Согласно анализу базы CaPSURE, у пациентов с локализованным раком ПЖ важной причиной стриктур уретры является брахитерапия [251]. Проведение ТУР ПЖ повышает риск развития стриктуры [252, 253].

4.4.1.1.5 Обширные операции на органах малого таза и цистэктомия

Ятрогенные повреждения уретры могут быть осложнением обширных вмешательств на органах малого таза. По этой причине для профилактики повреждения перед операцией необходимо выполнять катетеризацию мочевого пузыря и уретры [254]. Кроме того, травма уретры может произойти во время радикальной цистэктомии и последующего формирования резервуара [255]. В таблице 4.4.1 представлены основные причины травмы уретры.

4.4.1.2 Неятрогенные повреждения уретры

Таблица 4.4.1. Самые частые причины ятрогенной травмы уретры

Процедура	Частота
Катетеризация	32% ятрогенных стриктур уретры (в 52% случаев поражается бульбозный отдел)
Инструментальные манипуляции для диагностики и/или лечения	
Лечение заболеваний ПЖ	Частота стриктур 1,1-8,4%
Трансуретральные операции (ТУР мочевого пузыря или ПЖ)	Частота стриктур 2,2-9,8%
Радикальная простатэктомия	Склероз шейки мочевого пузыря – 0,5-32%; отсутствуют различия между лапароскопической и робот-ассистированной радикальной простатэктомией (относительный риск 1,42; 95% ДИ для относительного риска 0,40-5,06; p = 0,59)
Лучевая терапия (чрескожная или брахитерапия)	Частота стриктур уретры – 6%, мочевых свищей – 0,3-3,0%
Риск стриктуры выше при сочетании радикальной простатэктомии и наружной лучевой терапии	
Криотерапия	
HIFU	
Лечение заболеваний мочевого пузыря	
ТУР мочевого пузыря	
Цистэктомия	Частота обструкции на уровне ниже резервуара – 3,1%, стриктуры анастомоза между уретрой и резервуаром – 1,2%, стриктуры уретры – 0,9%.
Повреждения во время обширных операций на органах брюшной полости и малого таза	

4.4.1.2.1 Повреждения передней уретры (у мужчин)

В табл. 4.4.2 представлены различные причины травмы передней уретры [256]. Повреждение передней уретры преимущественно связано с тупой травмой [256–258], и чаще всего поражается бульбозный отдел [258, 259]. При этих повреждениях, которые чаще всего развиваются вследствие травмы «всадника» или удара в промежность, луковица придавливается к лобковому симфизу, что приводит к разрыву уретры в этом месте [260].

Проникающие ранения пенильного или бульбозного отдела уретры встречаются редко и обычно связаны с огнестрельными ранами [260–265]. В зависимости от пораженного сегмента проникающие ранения обычно сопровождаются повреждением полового члена, яичек и/или костей таза [262, 265].

Другой редкой причиной повреждения передней уретры является введение инородных тел. Как правило, это наблюдается при аутоэрогенной стимуляции или связано с психиатрическими расстройствами [261]. В 10–20% случаев повреждения передней уретры сочетаются с переломом полового члена [261]. В 1/3 случаев разрыв распространяется на губчатое тело и уретру [266]. Инструментальные манипуляции на уретре в настоящее время являются самой частой причиной травмы в Западных странах, и при них могут поражаться все отделы передней уретры [267, 268].

Таблица 4.4.2. Этиология повреждения уретры

Причина возникновения	Пример
Тупая травма	ДТП
	Падение на промежность травма «всадника», например, при езде на велосипеде, падении на забор, крышку люка
	Удар в промежность
Половой акт	Перелом полового члена
	Трансуретральная стимуляция эрекции
Проникающие ранения	Огнестрельные ранения
	Колотые ранения
	Укус собаки
	Внешний укол
	Ампутация полового члена
Применение констриктивных устройств	Параплегия
Ятрогенные повреждения	Эндоскопические инструментальные манипуляции
	Катетеризация/бужирование уретры

4.4.1.2.2 Повреждения задней уретры (у мужчин)

Повреждения задней уретры чаще всего связаны с переломом костей таза (около 72%) [267, 268] после ДТП [17, 234, 269]. В последнее время растет частота ятрогенных повреждений задней уретры вследствие лучевой терапии или операций на ПЖ [267, 268], но она может быть ниже, чем считалось ранее (3–25%) [256].

С хирургической точки зрения эти повреждения разделяются на частичные или полные разрывы. При полном разрыве между краями уретры имеется дефект. Разорванные концы уретры сокращаются, и в пространстве между ними образуется рубцовая ткань [234]. При этом в рубцовой ткани отсутствует стенка уретры, и любой просвет представляет собой свищевой ход между культями уретры [234]. Повреждение задней уретры происходит при переломе костей таза с разрывом тазового кольца [17]. Наибольший риск повреждения уретры отмечается в случае переломов при резкой посадке с диастазом крестцово-подвздошного сустава, далее идет простой перелом при посадке и перелом Мальгенья [270]. Перелом медиальной поверхности нижней ветви лобковой кости со смещением, диастаз лобкового симфиза и степень смещения являются независимыми прогностическими факторами повреждения уретры [269]. Травмы шейки мочевого пузыря и ПЖ встречаются редко [271] и преимущественно происходят по передней поверхности шейки и простатического отдела уретры по средней линии. В редких случаях наблюдается полное пересечение шейки мочевого пузыря или отрыв передней части ПЖ [271].

Проникающие ранения таза, промежности или ягодиц (преимущественно огнестрельного характера) могут приводить к повреждению задней уретры, но такие случаи встречаются крайне редко [272]. Они очень часто сопровождаются другими повреждениями (80–90%), как правило, органов брюшной полости [194, 272].

Хотя сами по себе повреждения уретры не представляют угрозу жизни [17, 256], сопутствующие переломы костей таза и травмы грудной клетки, органов брюшной полости и позвоночника могут быть летальными [17, 269].

Поздние осложнения повреждений задней уретры включают стриктуры, недержание мочи и эректильную дисфункцию, и они могут оказывать крайне неблагоприятное влияние на качество жизни [273]. Эректильная дисфункция развивается примерно у 45% пациентов после травматического разрыва задней уретры [273, 274]. Сильные прогностические факторы эректильной дисфункции включают диастаз лобкового симфиза [273–275], латеральное смещение ПЖ [273, 276], протяженный дефект уретры (> 2 см) [273], двусторонний перелом ветвей лобковых костей и перелом Мальгенья [273]. Оценку сексуальной функции и ее хирургическую коррекцию (например, установку протезов) рекомендуется проводить через 2 года после травмы, поскольку за это время эректильная функция может восстановиться [273].

4.4.1.3 Повреждения уретры у женщин

У женщин очень редко встречаются повреждения уретры [257, 260]. Основным этиологическим фактором является перелом костей таза [257]. Повреждение, как правило, представлено частичным продольным разрывом передней стенки и разрывом влагалища [257, 261]. Повреждения уретры у женщин, которые распространяются до шейки мочевого пузыря, могут нарушать механизм удержания мочи [277].

4.4.2 Диагностика у мужчин и женщин

4.4.2.1 Клинические признаки

Основным признаком повреждения уретры является наличие крови в меатусе [234], хотя ее отсутствие не исключает травму.

Другим классическим признаком является невозможность осуществить мочеиспускание (при пальпации наполненного мочевого пузыря), которая часто наблюдается при полном разрыве уретры [234]. Кроме того, в ряде случаев 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 [256, 261]. Эти клинические симптомы могут появляться позднее (> 1 часа) [234].

Для исключения повреждения прямой кишки (до 5% случаев) всегда необходимо проводить пальцевое исследование [278, 279], при котором можно определить высокое положение ПЖ, хотя оно является недостоверным признаком [234, 278]. Пропущенное повреждение прямой кишки может приводить к серьезным осложнениям, вплоть до летального исхода [278]. О травме прямой кишки может свидетельствовать кровь на перчатке и/или пальпируемый разрыв [278]. Другим признаком повреждения уретры является трудность или невозможность катетеризации [278].

О повреждении уретры у женщин может свидетельствовать сочетание перелома таза и крови в области входа во влагалище, повреждение влагалища, гематурия, уретроррагия, отек губ и/или задержка мочи [257, 260, 261]. Для оценки травмы влагалища проводится пальцевое исследование [278].

Симптомы повреждения уретры при неправильной катетеризации или инструментальных манипуляциях включают боль в половом члене и/или промежности (100%) и кровотечение из уретры (86%) [238]. Неправильная диагностика и лечение повреждений уретры могут привести к серьезным отдаленным осложнениям, в основном развитию стриктуры уретры [280, 281].

4.4.2.2 Дополнительное обследование

4.4.2.2.1 Восходящая уретрография

Восходящая уретрография является стандартным методом диагностики повреждений уретры у мужчин в остром периоде [256]. Она проводится путем введения в меатус 20–30 мл контрастного вещества через катетер Фолея и сдавливания меатуса раздутым в ладьевидной ямке баллоном. Снимок выполняют в косом положении под углом 30°, кроме случаев, когда это невозможно из-за тяжести перелома костей таза или дискомфорта пациента [256, 261]. При нестабильном состоянии восходящую уретрографию необходимо отложить до его стабилизации [194, 257].

Уретрограмма позволяет определить локализацию повреждения и оценить его степень [278]. Патогномичным признаком является любая экстравазация контраста за пределы уретры. Полный и частичный разрыв можно дифференцировать не во всех случаях [234]. Обычная картина неполного разрыва включает экстравазацию контраста из уретры на фоне заполнения мочевого пузыря. При полном разрыве наблюдается массивная экстравазация без заполнения мочевого пузыря [234].

Ниже приводится классификация повреждений уретры, основанная на данных восходящей уретрографии (табл. 4.4.3) [256].

Таблица 4.4.3. Стадирование повреждений уретры*

Передняя уретра
• Частичный разрыв
• Полный разрыв
Задняя уретра
• Растяжение уретры без признаков повреждения стенок
• Частичный разрыв
• Полный разрыв
• Сложное (включая шейку мочевого пузыря/прямую кишку)

*Согласно консенсусу по травме уретры 2004 г. [256].

4.4.2.2 *Ультразвуковое исследование, компьютерная томография и магнитно-резонансная томография*
В остром периоде УЗИ применяют для установки троакарной цистостомы [256]. КТ и в редких случаях МРТ позволяют оценить сопутствующие повреждения [256, 261].

4.4.2.2.3 *Цистоскопия*

Гибкая цистоскопия является методом диагностики (и лечения) повреждений уретры в остром периоде и позволяет дифференцировать полный и неполный разрыв [256]. Кроме того, во время цистоскопии можно провести проводник в мочевой пузырь для ранней катетеризации [257, 282]. При подозрении на травму уретры, связанную с переломом полового члена, рекомендуется выполнять гибкую цистоскопию вместо восходящей уретрографии [277, 283, 284]. У женщин, у которых короткая уретра не дает возможности провести рентгенологическое исследование, уретроскопия и вагиноскопия являются диагностическими методами выбора [256, 257].

4.4.2.3 *Резюме*

Перед проведением основного лечения стандартом диагностики является сочетание восходящей уретрографии и микционной цистоуретрографии [256], которые позволяют оценить локализацию и степень облитерации [256]. МРТ уретры дает ценную диагностическую информацию, которая помогает выбрать правильную стратегию лечения [256, 276]. Если при микционной цистоуретрографии не удастся оценить состоятельность шейки мочевого пузыря, рекомендуется выполнить цистоскопию надлобковым доступом [256].

4.4.3 *Тактика лечения*

4.4.3.1 *Травма передней уретры*

Травмы передней уретры, как правило, не сопровождаются другими повреждениями, угрожающими жизни [257, 261]. Тактика лечения преимущественно зависит от типа повреждения (тупая травма, перелом полового члена, проникающее ранение).

4.4.3.1.1 *Тупая травма передней уретры*

Тупые повреждения передней уретры связаны с контузией губчатого тела, которая затрудняет оценку границ резекции уретры в остром периоде. По этой причине не рекомендуется проводить первичную или раннюю уретропластику [256]. Варианты лечения включают установку цистостомы или (попытку) ранней эндоскопической реканализации путем катетеризации уретры [257]. Деривация мочи при частичном и полном разрыве уретры осуществляется в течение 2 и 3 недель соответственно [259].

После частичного разрыва уретры в 68% случаев наблюдается реканализация, но она редко встречается после полного разрыва [259, 285].

4.4.3.1.2 *Травма передней уретры, связанная с переломом полового члена*

Для сохранения эректильной функции при переломе полового члена рекомендуется проводить ревизию [260, 277, 286, 287], при которой выполняется ушивание дефекта белочной оболочки кавернозного тела с одновременным закрытием дефекта уретры [286]. В этом случае удастся избежать значительной потери ткани уретры [288]. При небольших повреждениях проводится простое ушивание, а при полном разрыве требуется наложение концевой анастомоза [286, 287].

4.4.3.1.3 Проникающие ранения передней уретры

Рекомендуется проводить экстренную ревизию, за исключением случаев, когда она невозможна из-за других повреждений, угрожающих жизни [256]. При иссечении некротизированных тканей следует помнить, что резекция ткани уретры и губчатого тела должна быть минимальной из-за хорошего кровоснабжения [265, 277]. При небольших повреждениях и колотых ранениях достаточно выполнить простое ушивание уретры [256]. При дефекте бульбозного отдела уретры длиной до 2–3 см и пенильного отдела до 1,5 см проводится спатуляция краев уретры с концевым анастомозом [257, 263, 265]. При более протяженных дефектах или риске инфекции (особенно при укушенных ранах) показана этапная пластика с марсупилизацией уретры [263, 265]. Кроме того, в пери- и послеоперационном периоде необходимо проводить антибактериальную терапию [264].

4.4.3.2 Повреждение задней уретры

4.4.3.2.1 Тупая травма задней уретры

При повреждении задней уретры перед лечением важно дифференцировать полный и частичный разрыв. По времени хирургическое лечение классифицируется следующим образом [256, 257]:

- экстренное: < 48 часов после травмы (4.4.3.2.1.1);
- срочное: от 2 дней до 2 недель после травмы (4.4.3.2.1.2);
- отсроченное: > 3 месяцев после повреждения (4.4.3.2.1.3).

4.4.3.2.1.1 Экстренное лечение

Хотя в первые часы после травмы не обязательно выполнять отведение мочи, многие предпочитают раннюю деривацию по трем основным причинам [234, 257]:

- для оценки диуреза, поскольку он является важным показателем состояния гемодинамики и функции почек;
- для лечения симптоматической задержки мочи, если пациент находится в сознании;
- для минимизации экстравазации мочи и ее вторичных осложнений, например инфекции и фиброза.

В экстренной ситуации установка цистостомы всегда является хорошим решением [256, 277]. 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 можно нанести дополнительную травму [234, 257, 261, 267, 268, 288]. Если имеются сложности при катетеризации, необходимо установить троакарную цистостому под контролем УЗИ и визуальным контролем [234].

4.4.3.2.1.1.1 Частичный разрыв задней уретры

При частичных разрывах задней уретры необходимо установить цистостому или уретральный катетер [277].

Уретрография проводится с 2-недельными интервалами до завершения заживления [279, 289]. Если установить одну цистостому, повреждения могут заживать без выраженного рубцевания или обструкции [277]. При резидуальном повреждении или развитии стриктуры возможны следующие варианты лечения:

- внутренняя оптическая уретротомия при короткой стриктуре без облитерации;
- концевой анастомоз при протяженной и плотной стриктуре, полной облитерации или после неудачной внутренней оптической уретротомии [285, 290].

4.4.3.2.1.1.2 Полный разрыв задней уретры

Варианты лечения в остром периоде включают:

- экстренную реканализацию: совмещение краев уретры на уретральном катетере (4.4.3.2.1.1.2.1);
- немедленную уретропластику: сшивание концов уретры (4.4.3.2.1.1.2.2).

4.4.3.2.1.1.2.1 Экстренная реканализация

Цель совмещения заключается скорее в коррекции тяжелых дистракционных повреждений, чем в профилактике стриктуры [277]. Описанные преимущества метода:

- Более низкая частота стриктур, чем при установке одной цистостомы (при которой ее образование практически неизбежно) [285, 290, 291].

- При развитии рубцовой ткани и последующем формировании стриктуры проще восстановить целостность уретры. При коротких стриктурах (< 2 см) без облитерации можно попробовать внутреннюю оптическую уретротомию, эффективность которой составляет 50–90% [285, 290, 292]. При более протяженных стриктурах или в случае неэффективности уретротомии необходимо проводить уретропластику [290].
- Если в последующем потребуется уретропластика, она будет технически проще, если ПЖ и уретра хорошо сопоставлены [293].

Эндоскопическая реканализация является предпочтительным методом – 87–95% [257, 277]. Используя гибкий/ригидный цистоскоп и двухплоскостную флюороскопию, необходимо провести в мочевого пузыря 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) [285, 290, 291]. Длительность катетеризации в различных публикациях варьирует от 4 до 8 недель [278, 285, 290, 291]. Важно избегать натяжения баллона катетера Фолея, поскольку оно может повредить оставшийся сфинктерный механизм шейки мочевого пузыря. При сопутствующем повреждении шейки мочевого пузыря или прямой кишки или наличии костных фрагментов внутри мочевого пузыря проводится немедленная ревизия. Причины для немедленной реконструкции шейки мочевого пузыря и ушивания прямой кишки включают:

- при повреждении шейки мочевого пузыря имеется риск недержания мочи и инфицирования зоны перелома костей таза;
- пропущенное повреждение прямой кишки несет риск сепсиса и образования свища.

Ранняя ревизия показана для эвакуации инфицированной гематомы или выведения колостомы, если это необходимо. Кроме того, если пациента оперируют по поводу других повреждений, на операционном столе можно выполнить экстренную эндоскопическую реканализацию. Ранняя реканализация (экстренная или отсроченная, см. ниже) возможна у стабильных пациентов без тяжелых сопутствующих травм [290, 291]. Современные эндоскопические манипуляции позволяют получить приемлемую частоту развития стриктур (14–79%), недержания мочи (< 5%) и эректильной дисфункции (10–55%) [290, 291]. Различия между публикациями в отношении показателей недержания мочи, эректильной дисфункции и рецидива стриктуры можно объяснить отбором пациентов (тяжелые и менее тяжелые травмы), сочетанием частичных и полных разрывов уретры и различной длительностью наблюдения. Кроме того, эти различия затрудняют сравнение эффективности методов лечения, особенно уретропластики [278, 285, 290, 291].

4.4.3.2.1.1.2.2 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 недостаточному иссечению поврежденных тканей [257]. Другой проблемой является риск неконтролируемого кровотечения после вскрытия тазовой гематомы, что может привести к повторной кровопотере [257]. Из-за крайне высоких показателей эректильной дисфункции (56%), недержания мочи (21%) и образования стриктур (69%) [289] проводить экстренную уретропластику не рекомендуется и она возможна только в экспертных центрах [294, 295].

4.4.3.2.1.1.3 Срочное хирургическое лечение

Варианты срочного хирургического лечения включают реканализацию (4.4.3.2.1.2.1) и уретропластику (4.4.3.2.1.2.2).

4.4.3.2.1.1.3.1 Срочная реканализация

При отсутствии показаний для экстренной ревизии пациентам с разрывом задней уретры можно выполнить первичную отсроченную реканализацию. Оно включает установку цистостомы на момент повреждения с эндоскопической реканализацией в течение 14 дней (до развития фиброза). В это время состояние пациента стабилизируется и в большинстве случаев останавливаются тазовые кровотечения [289, 291]. Цели и предполагаемые преимущества срочной реканализации соответствуют таковым при первичном вмешательстве. Предпочтительным методом является эндоскопическая реканализация.

4.4.3.2.1.1.3.2 Срочная уретропластика

Срочная уретропластика проводится не позднее чем через 14 дней после травмы, до начала процесса фиброза [296, 297]. Если уретропластика эффективна, она позволяет избежать длительной установки цистостомы [296]. Операцию можно проводить только при стабильном состоянии больного и коротком distractionном дефекте, если пациент может принимать литотомическое положение

[296]. Учитывая ограниченный опыт по данной тактике, ее нельзя рекомендовать для рутинного применения [296, 298, 299].

Сторонники ранней и отсроченной уретропластики считают, что время операции не влияет на ее эффективность [294, 300]. Однако ряд авторов показали более низкие результаты повторной уретропластики при неэффективности первичных вмешательств (реканализации или уретропластики) [295, 296, 301]. Учитывая эти данные и прекрасные результаты отсроченной уретропластики, раннюю реканализацию или уретропластику рекомендуется проводить лишь в отдельных случаях в высокоспециализированных центрах [294, 295].

4.4.3.2.1.1.4 Отсроченное лечение

В случае полного разрыва вначале необходимо установить цистостому на 3 месяца, поскольку облитерация уретры практически неизбежна [234, 289]. Варианты лечения стриктур задней уретры включают отсроченную уретропластику (4.4.3.2.1.3.1) и отсроченную внутреннюю оптическую уретротомию (4.4.3.2.1.3.2).

4.4.3.2.1.1.4.1 Отсроченная уретропластика

Отсроченная уретропластика является методом выбора при лечении повреждений задней уретры [277]. После 3 месяцев установки цистостомы тазовые гематомы практически всегда рассасываются, ПЖ занимает нормальное положение, заканчивается образование рубцовой ткани [296], а состояние пациента стабилизируется и он может занимать литотомическое положение [256, 257].

Большинство дистракционных дефектов задней уретры имеют короткую протяженность, и в таких случаях можно выполнять концевой анастомоз промежностным доступом [256, 296]. Основная цель операции заключается в создании ненапряжного анастомоза между двумя здоровыми концами уретры (после полного иссечения рубцовой ткани) [277, 296].

После резекции рубцовой ткани и спатуляции здоровых концов уретры промежуток между двумя концами перекрывается так называемым «тщательно разработанным промежностным доступом», который представляет собой ряд последовательных маневров, впервые описанных Webster и Ramon [302]. Эффективность операции составляет 80–98% [303–305].

Большинство стриктур уретры имеют короткую протяженность и для реконструкции достаточно мобилизации бульбозного отдела уретры с или без разделения кавернозных тел [296]. Напротив, в развивающихся странах стриктуры уретры имеют больший сложный характер и чаще требуют проведения дополнительных маневров, включая нижнюю пубэктомию, супракуральное перемещение уретры или комбинированный брюшно-промежностный доступ [292, 304].

В ряде ситуаций не удастся выполнить концевой анастомоз промежностным доступом как при первичном, так и при повторном вмешательстве. Частота таких случаев составляет < 5% (табл. 4.4.4) [306, 307].

Таблица 4.4.4. Обстоятельства, которые снижают эффективность концевого анастомоза уретры промежностным доступом как при первичном, так и при повторном вмешательстве [306, 307]

Обстоятельства	Альтернативная операция
Дистракционный дефект длиной более 7-8 см	Для реконструкции можно использовать тубуляризованный лоскут кожи полового члена или промежности [308]. Это необходимо лишь в редких случаях, а большинству пациентов, которым проводится лоскутная пластика, ранее выполнялись неудачные попытки восстановления разрыва задней уретры [277].
Свищ	Для обеспечения адекватного ушивания может потребоваться комбинированный брюшно-промежностный доступ [304].
Сопутствующая стриктура передней уретры	Наличие стриктуры передней уретры может нарушать кровоснабжение бульбозного отдела уретры после пересечения бульбозных артерий. Лечение таких пациентов следует проводить с осторожностью.
Недержание мочи	При дистракционном разрыве уретры может нарушаться функция дистального сфинктера уретры, вследствие чего удержание мочи поддерживается преимущественно проксимальным сфинктером шейки мочевого пузыря. Сопутствующее повреждение шейки мочевого пузыря повышает риск недержания мочи, и в таких случаях может потребоваться брюшно-промежностный доступ для одновременной реконструкции шейки и уретры [256, 277, 304].

Отсроченная уретропластика дает прекрасные результаты с частотой стриктур около 10% [302, 309]. Маловероятно, что она сама по себе отрицательно влияет на риск эректильной дисфункции [296, 309]. Декомпрессия эректильных нервов при иссечении рубцов может объяснять улучшение эректильной функции после операции [310]. Недержание мочи является редким осложнением отсроченной уретропластики (< 4%) [296] и обычно связано с несостоятельностью шейки мочевого пузыря [277, 304]. Стандартом лечения является одноэтапная отсроченная уретропластика промежностным доступом как минимум через 3 месяца после травмы, если она технически выполнима.

4.4.3.2.1.1.4.2 Отсроченное эндоскопическое лечение

В литературе описана уретротомия холодным ножом или лазером или рассечение по направлению к свету при полной облитерации уретры. Результаты этого метода неудовлетворительные [311, 312], и его не рекомендуется применять. При коротких стриктурах без облитерации после реканализации или уретропластики можно выполнить внутреннюю оптическую уретротомию [305], но в остальных случаях показана уретропластика.

4.4.3.2.2 Проникающие ранения задней уретры

Лечение проникающих ранений задней уретры преимущественно зависит от сопутствующих повреждений и состояния пациента [194, 272]. По возможности проводится немедленная ревизия позадилоном доступом с первичным анастомозом или реканализацией [194, 272, 277]. При повреждении прямой кишки необходимо выводить колостому [194, 272]. Угрожающие жизни сопутствующие повреждения, как правило, препятствуют ушиванию уретры. В этих случаях рекомендуется выполнять отсроченную уретропластику брюшно-промежностным доступом [194, 265, 272].

4.4.3.2.2.1 Повреждения уретры у женщин

При разрыве проксимального и среднего отдела уретры показаны срочная ревизия и первичный анастомоз позадилоном и вагинальным доступом соответственно. Одновременно вагинальным доступом можно ушить повреждение влагалища [257, 260, 278, 279]. При травме дистального отдела уретры выполняются первичный анастомоз уретры и ушивание влагалища вагинальным доступом [257, 279]. Во время этих операций рекомендуется использовать лоскут (например, Мартиуса) для профилактики образования уретро-влагалищного свища [313]. Кроме того, при повреждении дистального отдела уретры можно не проводить лечение, поскольку оно не нарушает сфинктерный механизм. В таких случаях развивается гипоспадия [257, 260, 278, 279].

4.4.3.2.2.1.1 Ятрогенные повреждения уретры

При образовании ложного хода установка постоянного катетера является противоречивым вариантом [314], хотя его роль при небольших повреждениях уретры не определена. В сложных случаях для установки катетера можно выполнить цистоскопию с проведением струны-проводника [315]. Альтернативным методом является установка цистостомы.

Эндоскопическое лечение в сочетании с рассечением или резекцией позволяет эффективно устранять ятрогенные стриктуры простатического отдела уретры. Альтернативой служит установка постоянного катетера или открытая операция (которая связана с высоким риском осложнений) [316].

Лечение повреждений уретры после лучевой терапии является более затруднительным и может потребовать сложных реконструктивных вмешательств [249, 250]. В разд. 4.4.4.1 приведены данные литературы и рекомендации по ятрогенной травме уретры.

4.4.3.3 Алгоритмы лечения

Для лечения повреждений передней и задней уретры у мужчин предложены следующие алгоритмы (рис. 4.4.1 и 4.4.2).

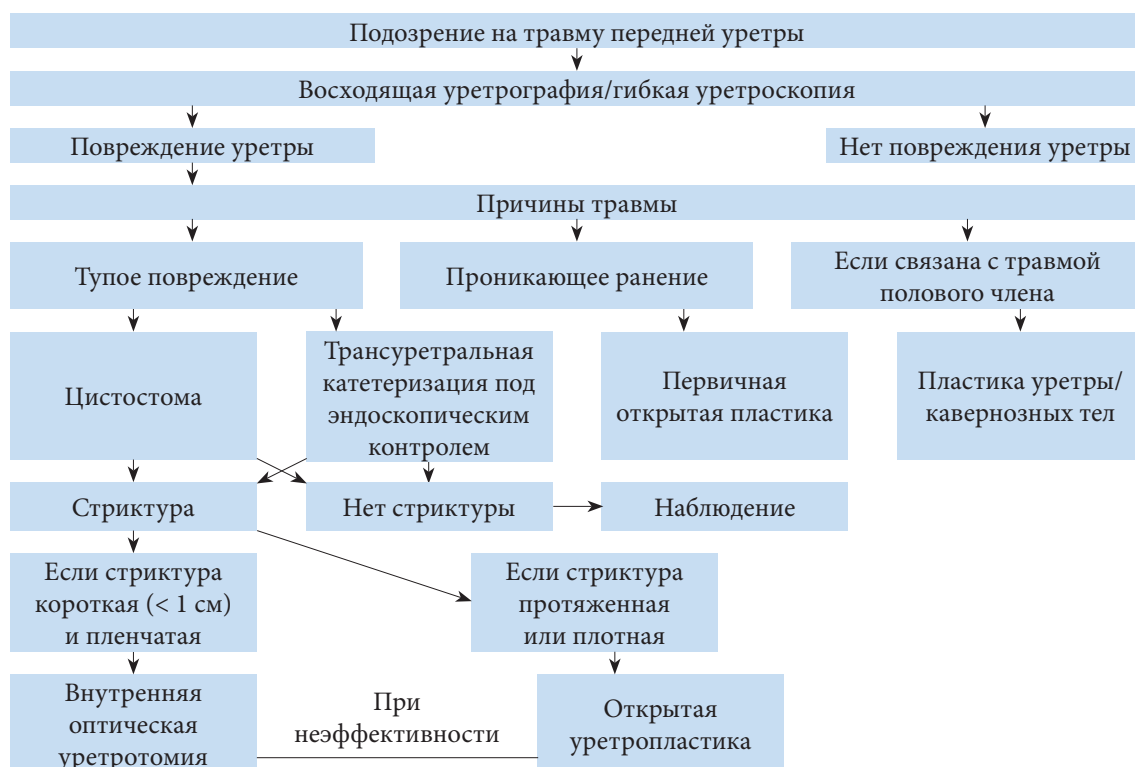


Рис. 4.4.1. Лечение травмы передней уретры у мужчин



Рис. 4.4.2. Лечение травмы задней уретры у мужчин



Рис. 4.4.3. Лечение ятрогенных повреждений уретры, связанных с неправильной катетеризацией

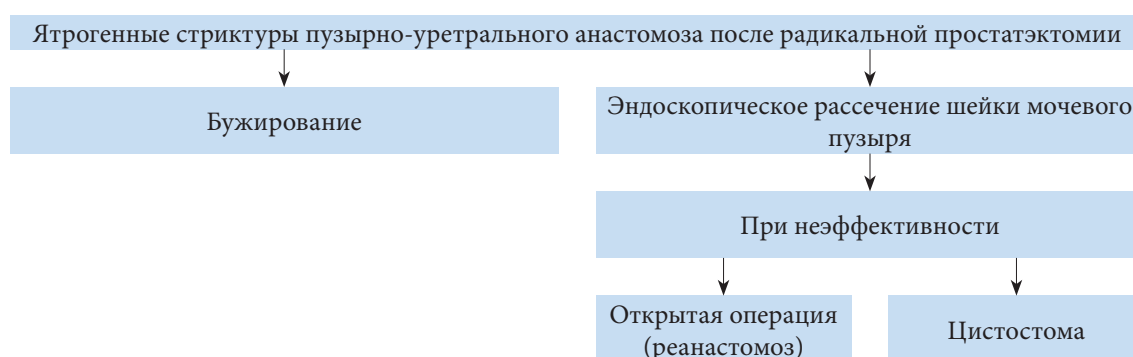


Рис. 4.4.4. Лечение стриктуры после радикальной простатэктомии

4.4.4 Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению травмы уретры

Резюме по данным литературы	УД
Тупая травма составляет более 90% повреждений уретры	3
При переломе полового члена поражение уретры отмечается в 20% случаев	4
У 4-19% мужчин с переломом костей таза повреждается задняя уретра. В индустриализированных странах повреждения задней уретры, связанные с переломом костей таза, являются самым частым типом травм неятрогенного характера	3
У 20-60% больных после травматического разрыва уретры развивается эректильная дисфункция	3

Рекомендации	СР
Для оценки повреждений уретры проводится восходящая уретрография	В
При повреждении задней уретры показана отсроченная уретропластика	В
При частичных разрывах задней уретры необходимо установить уретральный катетер или цистостому	С
При тупых травмах передней уретры необходимо установить цистостому	С

4.4.4.1 Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению ятрогенной травмы уретры

Резюме по данным литературы	УД
В Европе большинство повреждений уретры имеют ятрогенный характер, и это является самой частой причиной формирования стриктур	2а
Проведение программ обучения по катетеризации мочевого пузыря позволяет значительно снизить риск осложнений	2b
Новые технологии представляют собой дополнительный источник повреждений уретры	3

Рекомендации	СР
Обучение позволяет снизить риск травматичной катетеризации	А
Инструментальные манипуляции на уретре проводятся только по строгим показаниям	А
При необходимости катетеризации ее длительность должна быть минимальной	В

4.5 Травма половых органов

4.5.1 Введение и актуальность

Травма органов мочеполовой системы встречается у лиц обоих полов во всех возрастных группах. Из всех урологических травм наружные половые органы поражаются в 33–66% случаев [19]. 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.

Повреждения половых органов, как правило, связаны с тупой травмой (80%). У женщин при тупой травме выше риск повреждения соседних органов (мочевого пузыря, уретры, влагалища, прямой кишки и кишечника), чем у мужчин, у которых она обычно происходит с одной стороны, а двустороннее поражение мошонки или яичек наблюдается всего в 1% случаев [317].

Любой контактный вид спорта без использования необходимого защитного инвентаря 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 [318-321].

Проникающие ранения составляют 20% всех травм органов мочеполовой системы, и 40–60% из них вовлекают наружные половые органы [262, 322]. Огнестрельные ранения наружных половых органов составляют 35% от всех ранений органов мочеполовой системы [317]. В недавно опубликованной серии повреждений в военное время в 71,5% из 361 операций проводилась реконструкция наружных половых органов – в большинстве случаев после срабатывания самодельных взрывных устройств и других взрывчатых веществ, с небольшим процентом огнестрельных ранений [323]. 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 [317, 324].

У пациентов с психическими расстройствами и транссексуалов описано членовредительство [325]. Изолированные ожоги половых органов встречаются редко, и у взрослых они, как правило, связаны с промышленными пожарами или воздействием химических веществ, но при всех полнослойных ожогах можно проводить консервативное лечение [326]. Пирсинг половых органов повышает риск непреднамеренной травмы у лиц обоих полов [327]. Хотя у больных с повреждением половых органов повышен риск гепатита В и С, пирсинг половых органов не связан с более высокой частотой заболеваний, передаваемых половым путем [327].

4.5.2 Общие принципы и патогенез

При травме половых органов необходимо выполнить общий анализ мочи. Наличие макро- и микрогематурии у мужчин требует проведения восходящей уретрографии. У женщин для исключения повреждения уретры и мочевого пузыря рекомендуется гибкая или ригидная цистоскопия [328, 329]. При травме половых органов у женщин и наличии крови в области входа во влагалище показано обследование у гинеколога для исключения повреждения влагалища [329]. Никогда не следует забывать о риске серьезных травм у женщин с кровью во влагалище, вызванной менструацией. В таких случаях обязательно проводится полное влагалищное исследование в зеркалах.

4.5.2.1 Огнестрельные ранения

У пациентов с огнестрельными ранениями наружных половых органов важно получить информацию о диапазоне, калибре и типе оружия. Высокоскоростные пули несут большое количество энергии в ткани и могут вызывать повреждение структур, расположенных за пределами раневого канала. Прохождение пули создает временную полость с давлением ниже атмосферного, которая спадается и создает растягивающие силы. При этом возможно попадание других инородных тел и, как правило, инфицированного материала [19].

4.5.2.2 Укусы

4.5.2.2.1 Укусы животных

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 multocida*, которая составляет до 50% случаев [330]. Другие часто встречающиеся бактерии включают *Escherichia coli*, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus*, *Eikenella corrodens*, *Capnocytophaga canimorsus*, *Veillonella parvula*, *Bacteroides* и *Fusobacterium spp.* [325, 330, 331].

Антибиотиками первого ряда при укусах являются комбинации пенициллинов и клавулановой кислоты, далее идут доксициклин, цефалоспорины или эритромицин в течение 10–14 дней [332–334]. Необходимо учитывать риск бешенства. При подозрении на бешенство проводится вакцинация в соответствии с географическим положением, типом животного, характером раны и механизмом атаки (провоцированная/спонтанная). Важной частью профилактики, наряду с вакцинацией, является уход за раной. Пациентам высокого риска рекомендуется вводить человеческий иммуноглобулин и человеческую диплоидную клеточную вакцину [335, 336].

4.5.2.2.2 Человеческие укусы

Человеческие укусы встречаются намного реже, но необходимо учитывать вероятность инфицирования, особенно в группах риска. Поскольку при укусе может произойти передача вирусных инфекций, следует оценивать этот риск. 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 [337].

4.5.2.3 Сексуальное насилие

При сексуальном насилии часто происходит травма половых органов (42%), и его необходимо исключать у всех пациентов с такими повреждениями [338]. В этом случае следует учитывать экстраординарное эмоциональное состояние пациента и обеспечить конфиденциальность. При подозрении на изнасилование необходима консультация гинеколога и поддержка и рекомендации судмедэксперта. Для выявления сперматозоидов проводится мазок из влагалища [339] с тщательным соблюдением местных юридических законов. Важное значение имеют тщательный сбор анамнеза и физикальное исследование (в ряде случаев под анестезией), документация повреждений и обнаружение любых инородных предметов. В недавно опубликованном исследовании только 38% образцов, взятых судмедэкспертами, были положительными на эякулят и/или сперматозоиды. Это может быть связано с поздним обращением и отсутствием эякуляции во влагалище/анальной эякуляцией [340, 341].

4.5.3 Органоспецифическая травма наружных половых органов

4.5.3.1 Травма полового члена

4.5.3.1.1 Тупая травма полового члена

Тупая травма полового члена в расслабленном состоянии обычно не приводит к повреждению белочной оболочки. В таких случаях наблюдается только подкожная гематома с интактной белочной оболочкой.

4.5.3.1.1.1 Перелом полового члена

Наиболее важной и частой причиной тупой травмы полового члена является перелом. Он связан с повреждением эрегированного полового члена во время полового акта, мастурбации, переворотках в постели (редко) и в результате умышленного сгибания для достижения расслабления в ряде стран Среднего Востока – ритуал под названием «*Taqqaandan*» (в переводе обозначает «щелчок») [342]. 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 [343], как правило, когда женщина находится сверху. Перелом полового члена проявляется разрывом белочной оболочки кавернозных тел и в 10–22% сочетается с подкожной гематомой и повреждением губчатого тела или уретры [344, 345].

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 [346, 347]. 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 полового члена можно дифференцировать от перелома, поскольку они, как правило, не сопровождаются расслаблением.

Тщательный сбор анамнеза и физикальное исследование обычно подтверждают диагноз, но в ряде случаев необходимо использовать инструментальные методы. В сомнительных ситуациях кавернозография, УЗИ или МРТ [348–350] позволяют определить локализацию разрыва белочной оболочки [351] или подтвердить отсутствие ее повреждения. При подозрении на сопутствующую травму уретры можно выполнить восходящую уретрографию, хотя чаще проводят гибкую цистоскопию под анестезией во время ревизии/пластики.

Подкожная гематома без разрыва белочной оболочки кавернозных тел не требует хирургического вмешательства. В таких случаях рекомендуется использовать НПВС и местно прикладывать холод [352].

При выявлении перелома полового члена показано хирургическое вмешательство с ушиванием белочной оболочки. 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, а для более точного определения локализации перелома перед разрезом можно выполнить гибкую цистоскопию, при подозрении на травму уретры для ее подтверждения.

Ушивание проводится рассасывающейся нитью. Оно дает хорошие отдаленные показатели сохранения эрекции. Частота послеоперационных осложнений составляет 9%, включая поверхностную раневую инфекцию и эректильную дисфункцию в 1,3% случаев [343, 353]. Консервативное лечение переломов полового члена не рекомендуется, поскольку оно повышает риск осложнений, например абсцесса полового члена, пропущенного повреждения уретры, искривления полового члена и сохраняющейся гематомы, которая требует отсроченного хирургического лечения [353]. К поздним осложнениям консервативного лечения относятся фиброз и искривление в 35% и эректильная дисфункция в 62% случаев [343, 353].

4.5.3.2 Проникающие ранения полового члена

Проникающие ранения полового члена редко бывают изолированными. В большинстве случаев они сопровождаются множественными повреждениями. При небольшой поверхностной травме и интактной фасции Бака рекомендуется консервативное лечение [262]. При тяжелых проникающих ранениях показаны хирургическая ревизия и удаление некротических тканей. Даже при обширной травме первичное сопоставление позволяет достичь приемлемого заживления, благодаря прекрасному кровоснабжению ткани полового члена [325].

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 ранняя или отсроченная пластика, она проводится через 4–6 недель после травмы, в зависимости от типа и степени повреждения.

Хирургический доступ зависит от локализации и степени повреждения, но, как правило, применяется субкорональный разрез с оголением полового члена. После тщательного промывания необходимо ушить дефект белочной оболочки. При обширном повреждении ткани проводится пластика дефекта первично или заплатай (аутологичная подкожная вена или ксенографт). При подозрении на травму уретры для ее исключения, определения локализации и тактики лечения проводится пред- или интраоперационная восходящая уретрография или цистоскопия.

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. Однако они сильнее сморщиваются, чем полнослойные, и их использование на стволе полового члена рекомендуется свести к минимуму. Для снижения риска сморщивания McAninch и соавт., рекомендовали применять кожные лоскуты толщиной не менее 0,015 дюймов (0,4 мм) [325]. После завершения всех реконструктивных этапов полнослойные кожные лоскуты на коже полового члена обеспечивают меньшее искривление, более удовлетворительные косметические результаты и устойчивость к травме во время полового акта [352]. В качестве донорского участка можно вы-

брать 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.

4.5.3.3 Повреждения с отрывом и ампутацией полового члена

Большинство повреждений наносятся самому себе, но в ряде случаев они связаны с производственной травмой или насилием. Раннее лечение включает интенсивную терапию, которая может быть необходимой в связи с тяжелой кровопотерей, и подготовку к хирургической реимплантации полового члена, если он сохранен и не сильно поврежден. Всем пациентам рекомендуется проводить реимплантацию в течение 24 часов. Если повреждение произошло во время обострения психоза, необходима консультация психиатра.

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 культы 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 [354]. 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 удастся 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 культы необходимо провести отсроченные реконструктивные вмешательства, например фаллопластику (лобковым лоскутом или лоскутом на основе лучевой артерии).

4.5.4 Травма мошонки

4.5.4.1 Тупая травма мошонки

Тупая травма мошонки может привести к дислокации яичка, гематоцеле, разрыву яичка и/или гематоме мошонки.

4.5.4.1.1 Дислокация яичка

Травматическая дислокация яичка встречается редко. Чаще всего она наблюдается после ДТП [355–358]. В 25% случаев описано двустороннее смещение [356]. 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 со вторичной орхипексией. Если не удастся выполнить первичную мануальную репозицию, показана экстренная орхипексия.

4.5.4.1.2 Гематоцеле

Если размер гематоцеле меньше, чем 3 размера контралатерального яичка, рекомендуется консервативное лечение [359]. 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 [317, 325, 360–362]. Раннее хирургическое вмешательство позволяет сохранить яичко более чем в 90% случаев, а при отсроченной операции 45–55% пациентам проводится орхэктомия [362]. 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 влажной оболочкой для уменьшения болевого синдрома и ускорения заживления. В ряде случаев пациентам, которым вначале проводилось консервативное лечение, требуется отсроченное хирургическое вмешательство при развитии инфекции или некупируемой боли.

4.5.4.1.3 Разрыв яичка

При прямой тупой травме мошонки частота разрыва яичка составляет около 50% [362]. Он может происходить при сильной, травматической компрессии яичка по отношению к нижней ветви лобковой кости, что приводит к разрыву белочной оболочки. Для разрыва яичка необходима сила около 50 кг [363]. 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.

Для диагностики внутри- и/или внеяичковой гематомы, контузии или разрыва яичка необходимо выполнить УЗИ в режиме реального времени с высоким разрешением (минимум 7,5 МГц или выше) [364–371]. В литературе представлены противоречивые данные по информативности УЗИ по сравнению с физикальным исследованием. В ряде публикаций специфичность метода достигает 98,6% [347], но в других работах показана низкая специфичность (78%) и чувствительность (28%) в дифференциации между разрывом яичка и гематоцеле, с диагностической точностью не более 56% [365]. Дуплексное УЗИ позволяет получить важную информацию по кровоснабжению яичка. При неубедительных данных УЗИ можно выполнить КТ или МРТ [372], но эти методы не повышают частоту выявления разрыва яичка. По этой причине во всех сомнительных случаях рекомендуется проводить ревизию, если инструментальные методы не дают возможность достоверно исключить разрыв яичка. При операции следует эвакуировать сгустки крови и гематому, иссечь девитализированные ткани яичка и ушить белочную оболочку, обычно непрерывным швом рассывающейся нитью (например, викрил 3/0).

4.5.4.2 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 [373]. После реабилитации можно провести вторичную микрохирургическую вазовазостомию, хотя в литературе описано всего несколько таких случаев [373]. 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. Частота послеоперационных осложнений после реконструкции яичка у пациентов с проникающими ранениями составляет 8% [262].

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 [325]. Для хорошего заживления важнейшее значение имеет уход за раной и широкое иссечение поврежденных тканей. При значительной потере ткани половых органов, например при взрыве, как правило, требуются сложные и этапные реконструктивные вмешательства [323].

4.5.5 Травма половых органов у женщин

Женщинам с тупой травмой наружных половых органов необходимо провести визуализацию органов таза, например УЗИ, КТ или МРТ, поскольку часто встречаются сопутствующие повреждения и массивная внутритазовая гематома [329, 339].

4.5.5.1 Тупые повреждения вульвы

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 [374]. Хотя тупая травма наружных женских половых органов встречается редко, гематома вульвы тесно связана с риском сопутствующих повреждений влагалища, органов таза и брюшной полости. По данным Goldman и соавт. 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 [328].

Тупая травма вульвы или промежности может сопровождаться нарушениями мочеиспускания, вследствие чего обычно показана катетеризация мочевого пузыря. Гематома вульвы, как правило, не требует хирургического вмешательства, хотя она может вызывать

значительную кровопотерю, и в ряде случаев требуется переливание крови. Хотя в литературе опубликовано недостаточно данных [375], у женщин со стабильной гемодинамикой обычно эффективны НПВС и холод на область повреждения. В случае массивной вульварной гематомы и нестабильности гемодинамики проводится хирургическое лечение с лаважом и дренированием [376].

Хотя после обширной травмы вульвы часто рекомендуют антибиотики, в литературе нет данных в пользу их применения. Важно подчеркнуть, что вульварная гематома и/или кровь в области входа во влагалище являются показаниями для осмотра влагалища под седацией или общей анестезией. Целью является выявление возможных повреждений стенки влагалища и/или прямой кишки [329]. Для исключения повреждения уретры и мочевого пузыря рекомендуется выполнить гибкую или ригидную уретроцистоскопию [328, 329]. В случае повреждения вульвы после консервативной некрэктомии проводится ушивание раны. При одновременном повреждении влагалища на дефект можно наложить первичный шов.

4.5.6 Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению травмы половых органов

Резюме по данным литературы	УД
В большинстве случаев повреждения половых органов у мужчин и женщин вызваны тупой травмой	3

Рекомендации	СР
При переломе полового члена проводится раннее хирургическое лечение с ушиванием белочной оболочки для достижения хороших отдаленных результатов и сохранения эрекции	В
При травме яичка хирургическая ревизия показана во всех случаях разрыва яичка и при сомнительных данных визуализации	В

5. ПОЛИТРАВМА, «КОНТРОЛЬ ПОВРЕЖДЕНИЙ» И МАССОВЫЕ БЕДСТВИЯ

5.1 Введение

Урологическая травма часто связана с тяжелыми и более значимыми повреждениями других органов в условиях политравмы [377]. Уроки, полученные при гражданских травмах, военных условиях и массовых бедствиях, привели к значительному улучшению оказания помощи при травме [378, 379]. Оно включает широкое распространение принципов «контроля повреждений», централизация пациентов и понимание значения специализированных бригад травматологов. Урологам необходимо понимать свою роль в условиях лечения политравмы, цель которого заключается в улучшении выживаемости и снижении числа осложнений.

5.1.1 Создание центров по лечению политравмы

Многопрофильный подход позволяет улучшить результаты лечения пациентов с травмами [380]. Смертность больных с тяжелыми травмами, которым вначале проводится лечение в условиях местных клиник, в 1,5–5 раз выше, чем у пациентов, которых напрямую переводят в специализированные центры. Реорганизация оказания помощи в этих центрах привела к снижению смертности на 25% и уменьшению длительности госпитализации до 4 дней [378]. Вследствие этого по всему миру созданы крупные центры, в которых имеются профессиональные бригады травматологов, оснащенные операционные, врачи основных хирургических специальностей и интервенционные рентгенологи. Урологи играют важную роль в этом процессе [381].

5.1.1.1 Рекомендации по ведению политравмы

Рекомендации	СР
Лечение пациентов с политравмой необходимо проводить в специализированных центрах	A*
В случае повреждений органов мочеполовой системы необходимо обеспечить участие уролога	A*

*Степень рекомендаций повышена на основании консенсуса рабочей группы.

5.2 «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 [382–384]. Она заключается в приоритетном трехэтапном подходе:

- Первая фаза 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 [385].

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 [386]. Принципы осуществления «контроля повреждений» были успешно апробированы в условиях современных массовых бедствий, военных конфликтов и при проведении первичного лечения в отдаленных сельских местностях [383, 387].

5.3 Принципы лечения: политравма и сопутствующая урологическая травма

Урологам часто необходимо проконсультировать пациентов с политравмой, часть из которых может быть на этапе «контроля повреждений». К счастью, лечение урологической травмы, как правило, включает проведение временных мероприятий, с последующим выполнением реконструктивных вмешательств, которые соответствуют указанным принципам.

В условиях политравмы уролог обычно оценивает пациента вместе с общим хирургом/травматологом. Лечение должно быть направлено на быстрый контроль над кровотечением, удаление девитализированных тканей и минимизацию экстравазации мочи путем простого дренирования. При этом предпочтительно откладывать сложные реконструктивные вмешательства, включая сохранение органов.

Примеры ситуаций, в которых требуется участие уролога у пациентов с политравмой, включают:

- гемодинамически нестабильные пациенты с подозрением на внутрибрюшное кровотечение, которых срочно доставляют в операционную без предоперационного проведения инструментальной диагностики;
- стабильные пациенты с подозрением на травму почки/проникающими ранениями верхних отделов живота/поясницы/нижних отделов грудной клетки или тупой травмой живота и макрогематурией;
- пациенты с подозрением на травму уретры или мочевого пузыря, связанную с переломом костей таза; кровью в меатусе и/или невозможностью осуществить мочеиспускание;
- травма наружных половых органов при проникающих ранениях (брюшной полости).

5.3.1 Резюме по данным литературы и рекомендации по принципам лечения политравмы и сопутствующих урологических травм

Резюме по данным литературы	УД
Лечение пациентов с политравмой проводится с соблюдением принципов «контроля повреждений»	4

Рекомендация	СР
При лечении пациентов с тяжелой политравмой необходимо соблюдать принципы «контроля повреждений»	A*

5.4 Тактика при повреждениях органов мочеполовой системы в условиях политравмы

5.4.1 Травма почки

При проникающих ранениях часто наблюдается повреждение нескольких органов [31], большинство из которых не требует хирургического лечения [28]. Ревизия почки необходима для контроля над угрожающим жизни кровотечением [388]. Сохранение жизнеспособной паренхимы почки является вторичной целью, и длительные по времени реконструктивные вмешательства можно проводить только после стабилизации состояния [111].

При лапаротомии оптимальным подходом считается не проводить ревизию почки при отсутствии активного кровотечения, даже если в последующем потребуется вторичное вмешательство [78]. У нестабильных пациентов методом выбора для контроля повреждения является тампонада почечной ножки и перевод пациента в палату интенсивной терапии. Затем проводится плановая повторная лапаротомия [182]. Пациентам с тяжелым продолжающимся кровотечением требуется срочная нефрэктомия. Перед удалением почки рекомендуется как минимум пропальпировать контралатеральную почку [389].

Если состояние пациента после тампонады достаточно стабилизировалось в условиях палаты интенсивной терапии, рентгенологические методы позволяют выбрать дальнейшую тактику лечения. На КТ можно оценить степень травмы почки, наличие второй почки и определить необходимость вмешательства (рентгенологического или хирургического).

У пациентов с нестабильной гемодинамикой после первичной лапаротомии и контроля над острыми повреждениями или больных с ухудшением гемодинамических параметров (свидетельствующем о продолжающемся или отсроченном кровотечении) варианты лечения включают эмболизацию сосудов почки или ревизию. Тактика зависит от следующих параметров:

- состояние пациента;
- наличие сопутствующих повреждений (аппаратный шов кишечника, тампонада ранений печени или селезенки), которые могут потребовать повторной операции, вне зависимости от травмы почки;
- возможность ангиоэмболизации.

5.4.1.1 Сохранение почки

Для контроля над паренхиматозным кровотечением из почки используют техники гемостаза, многие из которых описаны в хирургии печени и селезенки. Эти методы не соответствуют принципам «контроля повреждений», и их следует применять только в редких случаях, при наличии единственной почки или травме обеих почек. Они включают следующее:

- Матрасные швы через паренхиму (реноррафия) [182].
- Гемостатические средства, например комбинированный бесклеточный матрикс и фибриновые клеи [113].
- Рассасывающиеся сетки из синтетического материала для сохранения контакта между фрагментами паренхимы почки [106].
- Интраоперационно необходимо оставить дренаж *in situ* для улавливания мочи, которая может подтекать при сохранении органа.

5.4.1.2 Рекомендации по лечению травмы почки

Рекомендации	СР
При угрожающем жизни кровотечении, связанном с травмой почки, показана срочная нефрэктомия	В
При профузном неартериальном кровотечении проводится тампонада почки как мероприятие «контроля повреждений»	В
Ангиоэмболизация является эффективным методом осуществления гемостаза	В

5.4.2 Травма мочеточника

Повреждения мочеточника преимущественно связаны с проникающими ранениями брюшной полости, хотя травмы с экстренным торможением также могут привести к разрыву ЛМС [165]. В таких случаях необходимо сохранять высокую настороженность, поскольку их достаточно часто пропускают [390]. Результаты первичной реконструкции мочеточника, как правило, удовлетворительные, но она занимает много времени и может быть невыполнима в условиях политравмы. В такой ситуации для оценки повреждений мочеточника не рекомендуется использовать инструментальные методы диагностики, включая экскреторную урографию на столе или ретроградную уретеропиелографию.

При подозрении на повреждение мочеточника, но отсутствии полной уверенности необходимо оставить дренаж. В случае подтекания мочи после операции следует установить нефростому. При интраоперационном выявлении частичного повреждения мочеточника (менее половины окружности) и отсутствии выраженных изменений можно установить мочеточниковый стент по струне-проводнику через зону травмы и ушить дефект узловыми швами тонкой рассасывающейся нитью.

При выявлении полного повреждения мочеточника не рекомендуется проводить первичную пластику. Следует избегать выделения культи мочеточника, поскольку это может привести к нарушению кровоснабжения. В такой ситуации необходимо проводить временные мероприятия для профилактики экстрavasации мочи:

- Установка в мочеточник стента наружного дренирования или питательной трубки 8 Ch.
- Конец оторванного проксимального отдела фиксируют к трубке, которую выводят наружу и подшивают к коже. Дистальную культю мочеточника можно не ушивать; также не следует проводить дополнительные манипуляции. Интраоперационная установка нефростомы занимает много времени и не рекомендуется [111, 182]. Альтернативным методом служит перевязка поврежденного участка мочеточника с установкой нефростомы в послеоперационном периоде [391]. В редких случаях, при тяжелых сопутствующих повреждениях ипсилатеральной почки проводится нефрэктомия.

5.4.2.1 Рекомендации по лечению травмы мочеточника

Рекомендации	СР
При проникающих ранениях органов брюшной полости необходимо исключить повреждение мочеточника	А
Если при повреждении мочеточника не проводится первичное ушивание, необходимо выполнить деривацию мочи «трубкой»	С

5.4.3 Травма мочевого пузыря

В условиях политравмы при повреждении мочевого пузыря проводится дренирование путем установки цистостомы и/или уретрального катетера. При необходимости в последующем можно выполнить реконструктивные вмешательства [190]. В идеале при крупных внутрибрюшинных разрывах (часто связанных с нестабильными переломами костей таза) необходимо ушивать стенку мочевого пузыря и осуществлять дренирование, поскольку это позволяет контролировать кровотечение и избежать инфильтрации мочой.

Примеры временных мероприятий, которые могут быть необходимы, включают:

- установку мочеточниковых стентов наружного дренирования для обеспечения деривации мочи при обширных разрывах мочевого пузыря [182];
- тампонаду и/или артериографию и селективную эмболизацию у нестабильных пациентов с тяжелым мочепузырным кровотечением [182];
- установку тазовых дренажей для улавливания мочи [182].

5.4.3.1 Рекомендации по лечению травмы мочевого пузыря

Рекомендации	СР
Необходимо осуществить деривацию мочи путем установки цистостомы или уретрального катетера	А
В условиях политравмы при сложных повреждениях мочевого пузыря следует выполнить временные мероприятия «контроля повреждений»	А

5.4.4 Травма уретры

Травма уретры любого вида не несет угрозы жизни, но сопутствующие повреждения, как правило, имеют серьезный характер. В этой ситуации, в зависимости от локализации или степени повреждения, выполняется дренирование мочевого пузыря путем катетеризации или установки цистостомы до проведения инструментальной диагностики [256].

5.4.4.1 Рекомендации по лечению травмы уретры

Рекомендация	СР
Необходимо осуществить срочную деривацию мочи путем установки цистостомы или уретрального катетера	А

5.4.5 Травма наружных половых органов

Как правило, травматические повреждения наружных половых органов имеют низкий приоритет и их лечение обычно откладывается [392]. В условиях политравмы лечение этих повреждений основано на принципах контроля над кровотечением, некрэктомии и деривации мочи (путем катетеризации). В ряде случаев возможно отсроченное сохранение органов, особенно при травме яичка [393].

Временные мероприятия «контроля повреждений», которые можно применять, включают:

- компрессионную повязку на половой член [182];
- тампонаду проникающих ранений яичка;
- тампоны при повреждении вульвы.

5.5 Массовые бедствия

Массовые бедствия определяются как события, при которых число пострадавших лиц значительно превышает число доступных специалистов здравоохранения [394]. Это не означает, что они всегда приводят к большому числу жертв, но они сопровождаются несоответствием их количества и размера доступных бригад врачей [395, 396].

В литературе опубликовано недостаточно данных по оптимальному подходу к таким ситуациям. Последние достижения в гражданских и военных условиях привели к повышению выживаемости после тяжелых травм [397]. Важными компонентами успешного оказания помощи являются сортировка, коммуникации и подготовленность персонала.

Возможные причины массовых бедствий включают:

- транспортные происшествия, например дорожно-транспортные, авиационные, морские, железнодорожные;
- стихийные бедствия, например землетрясения, ураганы, наводнения, цунами;
- производственные, такие как выброс химических веществ, взрывы и пожары на заводах;
- гражданский терроризм.

5.5.1 Сортировка

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. Возникающие этические вопросы преимущественно вызваны необходимостью принятия решения, кого следует лечить активно, или в последующем, когда стоит прекращать лечение, в связи с тем, что травма признается несовместимой с жизнью в текущих условиях.

При сортировке пациентов разделяют на 4 группы [398, 399]:

- больные с угрожающими жизни повреждениями, которые требуют экстренного вмешательства, поступают с обструкцией дыхательных путей, дыхательной и/или сердечно-сосудистой недостаточностью вследствие продолжающегося кровотечения;
- пациенты с тяжелыми, но не угрожающими жизни повреждениями, лечение которых можно отсрочить на некоторое время, включая крупные переломы, повреждения сосудов конечностей и большие травмы мягких тканей;
- «Ходячие раненые», пострадавшие с минимальными ранениями;
- пациенты, у которых повреждения настолько серьезные, что их лечение потребует ресурсов и времени, которые не позволят своевременно оказать помощь другим пациентам с более высокой вероятностью выжить. Таким пациентам проводится минимальное лечение, или они не получают никакого лечения. Когда ресурсы становятся доступными, их необходимо повторно оценить. Для этой группы отсутствуют абсолютные критерии, поскольку сортировка является индивидуализированной, в зависимости от количества и тяжести пострадавших и доступных ресурсов. Решение о причислении пациента к этой категории принимается при получении достаточной информации о происшествии и должно быть согласовано на максимально высоком уровне.

Сортировку проводят на каждом этапе от догоспитальных условий до неотложного отделения и повторяют по мере развития клинической ситуации. В конечном счете лица, проводящие сортировку, несут ответственность за направление специальных хирургических бригад, включая урологов, и назначают их ответственными за конкретных пациентов, что определяется спецификой травмы.

5.5.2 Консультация уролога при массовых бедствиях

Консультация уролога в условиях массовых бедствий проводится в соответствии со следующими принципами:

- исключить неправильную сортировку хирургом и выполнить краткий опрос каждого пациента;
- избежать ненужных методов визуализации, включая КТ или восходящую уретрографию. Эти методы можно использовать позднее, после повторного обследования пациента и завершения протокола массового бедствия;
- при лечении нестабильных пациентов следует соблюдать принципы «контроля поврежденных»;
- стабильных пациентов следует направлять в хирургические палаты без использования методов визуализации. Повторная оценка проводится при изменении гемодинамики или при возможности, которая определяется ограничениями условий массового бедствия;
- «минимальное допустимое» лечение всех урологических травм проводится для перевода пациентов в хирургические отделения, как представлено выше в разделе 5.4 «Тактика при повреждениях органов мочеполовой системы в условиях политравмы».

5.5.3 Резюме по данным литературы и рекомендации по массовым бедствиям

Резюме по данным литературы	УД
После недавних крупномасштабных военных конфликтов изменились стандарты оказания помощи пациентам с травмой	4
Централизация оказания помощи больным с политравмой и создание специализированных центров позволяют улучшить результаты лечения	3
Урологи играют важную роль в лечении пациентов с политравмой	4

Рекомендации	СР
При лечении нестабильных пациентов с травмой соблюдайте принципы «контроля поврежденных»	A
Необходимо обеспечить, чтобы бригада врачей была хорошо подготовлена к приему пациентов с политравмой	A
Необходимо обеспечить, чтобы врачи всех хирургических субспециальностей, которые участвуют в лечении пациентов с политравмой, были ознакомлены с принципами сортировки и «контроля поврежденных»	A

6. ЛИТЕРАТУРА (представлена в конце издания)

7. 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.

Рекомендации по хронической тазовой боли

D. Engeler (председатель), A.P. Baranowski, J. Borovicka, A. Cottrell,
P. Dinis-Oliveira, S. Elneil, J. Hughes, E.J. Messelink (вице-председатель),
A.C. de C Williams

Помощники в написании рекомендаций: S. Goonewardene,
M.P. Schneider

Перевод: К.А. Ширанов

Научное редактирование: А.В. Зайцев

СОДЕРЖАНИЕ

1.	ВВЕДЕНИЕ	4
1.1.	Цель	4
1.2.	История публикаций	4
1.3.	Доступные публикации	4
1.4.	Состав рабочей группы	5
1.5.	Терминология	5
2.	МЕТОДОЛОГИЯ	14
2.1.	Методы	14
2.2.	Рецензирование	14
2.3.	Будущие цели	14
3.	ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ	14
3.1.	Хроническая висцеральная боль	14
3.1.1.	Встречаемость	15
3.1.2.	Распространенность	15
3.1.3.	Влияние на качество жизни	15
3.1.4.	Расходы	15
3.1.5.	Факторы риска и причины развития	15
3.1.5.1.	Факторы риска	15
3.1.5.2.	Причины развития	16
3.1.5.3.	Клинические парадигмы висцеральной боли	19
3.2.	Тазовая боль	20
3.2.1.	Встречаемость	20
3.2.2.	Распространенность	20
3.2.2.1.	Простатический болевой синдром	20
3.2.2.2.	Мочепузырный болевой синдром	20
3.2.2.3.	Сексуальные расстройства, связанные с болевым синдромом	21
3.2.2.4.	Миофасциальные болевые синдромы	21
3.2.3.	Влияние на качество жизни	21
3.2.4.	Расходы	21
3.2.5.1.	Простатический болевой синдром	21
3.2.5.2.	Мочепузырный болевой синдром	22
3.2.5.3.	Мошоночный болевой синдром	22
3.2.5.4.	Уретральный болевой синдром	23
3.2.5.5.	Вагинальный и вульварный болевые синдромы	23
3.2.5.6.	Сопутствующая патология при синдромах тазовой боли	23
3.3.	Абдоминальные аспекты тазовой боли	26
3.3.1.	Встречаемость	26
3.3.2.	Распространенность	26
3.3.3.	Влияние на качество жизни	26
3.3.4.	Расходы	26
3.3.5.	Факторы риска и этиологические причины	26
3.4.	Резюме по данным литературы и рекомендации: ХТБ и механизмы	27
4.	ДИАГНОСТИКА	27
4.1.	Общее обследование	27
4.1.1.	Анамнез	27
4.1.1.1.	Тревожность, депрессия и общая функция	27
4.1.1.2.	Урологические аспекты	28
4.1.1.3.	Гинекологические аспекты	28
4.1.1.4.	Гастроинтестинальные аспекты	28
4.1.1.5.	Аспекты, связанные с поражением периферических нервов	29
4.1.1.6.	Миофасциальные аспекты	30
4.1.2.	Физикальное исследование	30
4.2.	Дополнительное обследование	31
4.2.1.	Оценка боли и связанных с ней симптомов	31
4.2.2.	Специфическая оценка миофасциальной дисфункции	32
4.2.3.	Неврологическое исследование	32
4.2.4.	Визуализация	33

4.2.5.	Лабораторная диагностика	33
4.2.6.	Инвазивные методы	34
4.3.	Алгоритм диагностики	35
4.4.	Другие болевые расстройства без урологической причины	36
4.5.	Резюме по данным литературы и рекомендации: диагностика	37
4.5.1.	Диагностика простатического болевого синдрома	37
4.5.2.	Диагностика мочепузырного болевого синдрома	37
4.5.3.	Диагностика мошоночного болевого синдрома	38
4.5.4.	Диагностика уретрального болевого синдрома	38
4.5.5.	Диагностика гинекологических аспектов хронической тазовой боли	38
4.5.6.	Диагностика аноректального болевого синдрома	38
4.5.7.	Диагностика невралгии срамного нерва	38
4.5.8.	Диагностика сексологических аспектов хронической тазовой боли	39
4.5.9.	Диагностика психологических аспектов хронической тазовой боли	39
4.5.10.	Диагностика функции тазового дна	39
5.	ЛЕЧЕНИЕ	40
5.1.	Консервативное лечение	40
5.1.1.	Обучение восприятию боли	40
5.1.2.	Физиотерапия	40
5.1.3.	Психологическая терапия	42
5.1.4.	Диетотерапия	43
5.2.	Фармакологическая терапия	43
5.2.1.	Препараты для лечения синдрома хронической тазовой боли	43
5.2.1.1.	Механизм действия	43
5.2.1.2.	Сравнение препаратов, применяемых при синдромах тазовой боли	43
5.2.2.	Анальгетики	48
5.2.2.1.	Механизмы действия	49
5.2.2.2.	Сравнение препаратов одной и разных группы в плане эффективности и безопасности	49
5.3.	Хирургическое лечение	51
5.3.1.	Операции	51
5.3.2.	Нейромодуляция	53
5.3.3.	Нервная блокада	55
5.4.	Резюме по данным литературы и рекомендации: лечение	55
5.4.1.	Лечение простатического болевого синдрома	55
5.4.2.	Лечение мочепузырного болевого синдрома	56
5.4.3.	Лечение мошоночного болевого синдрома	57
5.4.4.	Лечение уретрального болевого синдрома	58
5.4.5.	Лечение гинекологических аспектов хронической тазовой боли	58
5.4.6.	Лечение аноректального болевого синдрома	58
5.4.7.	Лечение невралгии срамного нерва	59
5.4.8.	Лечение сексологических аспектов хронической тазовой боли	59
5.4.9.	Лечение дисфункции тазового дна	59
5.4.10.	Применение опиатов при хронической/неострой урогенитальной боли	59
6.	ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ	59
6.1.	Оценка лечения	59
6.1.1.	Лечение неэффективно	59
6.1.1.1.	Альтернативные варианты лечения	59
6.1.1.2.	Направление на следующий этап оказания помощи	60
6.1.1.3.	Самолечение и совместное лечение	60
6.1.2.	Лечение было эффективным	60
7.	ЛИТЕРАТУРА	60
8.	КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ	60

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 десять 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. Мультиmodalный 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 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 болезненный процесс». В 2008 г. вышло частичное обновление рекомендаций, которое стало 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].

В 2016 г. структура рекомендаций была изменена таким образом, чтобы они строились вокруг боли, а не вокруг органа, в котором она локализуется; кроме того, структура приведена в соответствие с шаблоном для всех неонкологических рекомендаций ЕАУ.

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/guidelines/online-guidelines/>.

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 и гастроэнтеролога.

Рабочая группа особенно благодарна д-ру N. Wood за его 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 данного 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

В случае если состояние лучше описывается, можно разработать более специфические подходы к лечению. В частности, мы уходим от лечения, основанного на ложных терминах (антибиотики и нестероидные противовоспалительные препараты при состояниях «-тит»). Более важное место занимают общие методы лечения, направленные на группы состояний, и они основаны на результатах обследования.

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 ее последствий (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 о последствиях или эффективности 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 et al. [8]. В свете этих и других публикаций обновлена таблица классификации симптомов (табл. 19.1).

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 качественные исследования. Необходимо иметь несколько классификаций, с которыми можно работать. Любая таксономия должна быть гибкой и удобной для изменений.

В табл. 19.1 представлена классификация по системам, используемая IASP.

Таблица 19.1. Классификация синдромов хронической тазовой боли ЕАУ (начало)

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			

Таблица 19.1. Классификация синдромов хронической тазовой боли ЕАУ (окончание)

Блок 5 Временные характеристики	Блок 6 Характер боли	Блок 7 Сопутствующие симптомы	Блок 8 Психологические симптомы
<p>НАЧАЛО</p> <p>Острое</p> <p>Хроническое</p> <p>ТЕЧЕНИЕ</p> <p>ЗАБОЛЕВАНИЯ</p> <p>Спорадическое</p> <p>Волнообразное</p> <p>Непрерывное</p> <p>ВРЕМЯ</p> <p>Усиление боли</p> <p>Ослабление боли</p> <p>Непосредственно после чего возникла боль</p> <p>Через сколько времени возникла боль после действия</p> <p>определенного фактора</p> <p>ПРОВОЦИРУЮЩИЕ ФАКТОРЫ</p> <p>Провоцируемая</p> <p>Спонтанная</p>	<p>Ноющая</p> <p>Жгучая</p> <p>Колющая</p> <p>Пронзающая</p>	<p>УРОЛОГИЧЕСКИЕ</p> <p>Учащенное мочеиспускание</p> <p>Ноктурия</p> <p>Задержка начала мочеиспускания</p> <p>Дисфункциональное мочеиспускание</p> <p>Ургентность</p> <p>Недержание мочи</p> <p>ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИЕ</p> <p>Менструации</p> <p>Менопауза</p> <p>СО СТОРОНЫ ЖКТ</p> <p>Запоры</p> <p>Диарея</p> <p>Вздутие</p> <p>Ургентность</p> <p>Недержание</p> <p>НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ</p> <p>Дизестезия</p> <p>Гиперестезия</p> <p>Аллодиния</p> <p>Гиперальгезия</p> <p>СО СТОРОНЫ ПОЛОВОЙ СФЕРЫ</p> <p>Удовлетворенность</p> <p>Диспареуния у женщин</p> <p>Избегание полового акта</p> <p>Эректильная дисфункция</p> <p>Препараты</p> <p>СО СТОРОНЫ МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ</p> <p>Нарушение функций Фасцикуляции</p> <p>КОЖНЫЕ</p> <p>Трофические изменения</p> <p>Сенсорные изменения</p>	<p>ЧУВСТВО ТРЕВОГИ</p> <p>Вследствие болевого синдрома или предполагаемой причины заболевания</p> <p>Катастрофическое мышление о боли</p> <p>ДЕПРЕССИВНОЕ СОСТОЯНИЕ</p> <p>Как следствие болевого синдрома</p> <p>Вызванное иными причинами</p> <p>Беспричинное</p> <p>ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЕ СТРЕССОВОЕ (ПТСР)</p> <p>Повторное происшествие, ранее вызвавшее ПТСР</p> <p>Реакция избегания</p>

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 десяти 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 необходимо) определяют локализацию боли в специфических анатомических отделах таза).

При наличии ноцицептивной боли, которая со временем становится хронической/персистирующей, ее длительность должна составлять не менее шести месяцев. Кроме того, она может протекать циклически в течение шестимесячного периода, например циклическая боль при дисменорее. Период шесть месяцев выбран произвольно по той причине, что при включении циклической боли трехмесячного интервала недостаточно. При неострой боли и признаках центральной сенсibilизации 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 является хронической тазовой болью, при которой не доказано наличие инфекции или другой локальной патологии, которая могла бы обуславливать 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. 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 из биопсихосоциальных последствий 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 классифика-

ции 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 19.2. Урологические болевые синдромы (начало)

Урологические болевые синдромы	
Абдоминальные и тазовые болевые синдромы	
Простатический болевой синдром	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 не корректный, хотя они признают, что он используется в течение длительного времени. Классификация простатита Национального института здоровья [10] включает инфекционную этиологию (тип 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 они предлагают использовать вместо него термин СХТБ, который принимается большинством экспертов
Мочепузырный болевой синдром	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 локализирующий симптом. Для определения фенотипа показана цистоскопия с гидродистензией и биопсией. Недавно ESSIC предложила стандартизованную 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 рекомендуются применять

Таблица 19.2. Урологические болевые синдромы (продолжение)

Урологические болевые синдромы	
Абдоминальные и тазовые болевые синдромы	
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 с идиопатической болью 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, а также симптомами нарушенного мочеиспускания и сексуальной дисфункцией
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

Таблица 19.2. Урологические болевые синдромы (продолжение)

Урологические болевые синдромы	
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 частях 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 эндометриозных 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

Таблица 19.2. Урологические болевые синдромы (окончание)

Урологические болевые синдромы	
Гинекологическая система: внутренние синдромы тазовой боли	
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 с 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]: 3 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 urgenность). 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. Ранее использовали термин «преходящая прокталгия», но в 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. Ранее использовали термин «кокцигодиния», но его больше не рекомендуется применять

2. МЕТОДОЛОГИЯ

2.1. Методы

Использованная в тексте литература оценивалась по уровню доказательности, а рекомендации градируют по степени согласно системе, модифицированной из классификации Оксфордского центра медицинских исследований, основанной на доказательствах [13]. 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.

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 [13]. При отсутствии данных первого 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 клинических рекомендациях 2017 г. рабочая группа провела обширный поиск литературы, охватывающий все аспекты рекомендаций, в базе данных Embase, Medline, центральном реестре контролируемых исследований базы данных Кокрана и базе данных CINAHЛ с июля 2011 г. по май 2016 г. Поиск был ограничен публикациями на английском языке. Всего найдено и проанализировано 3489 статей, из которых 47 включены в рекомендации 2017 г. Поисковая стратегия опубликована по адресу: <https://uroweb.org/guideline/chronic-pelvic-pain/the> 2017. Гинекологические аспекты рекомендаций будут обновлены в 2018 г.

2.2. Рецензирование

Настоящий документ прошел рецензирование перед публикацией в 2015 г.

2.3. Будущие цели

В обновления рекомендаций 2018 г. будут включены результаты продолжающихся и новых систематических обзоров. В настоящее время проводятся следующие систематические обзоры:

Какие преимущества и недостатки нейромодуляции путем электрического воздействия по сравнению с наилучшей клинической практикой и отсутствием лечения при СХТБ? [14]

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 новообразование). 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. [15], 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.

3.1.3. Влияние на качество жизни

У пациентов с тазовой болью трудно проводить оценку качества жизни в связи с многоликостью природой жалоб и наложением различных синдромов тазовой боли [16]. Кроме того, оценка затрудняется сложностью боли самой по себе [17].

Синдромы тазовой боли оказывают влияние на качество жизни [18, 19]. Они могут вызывать депрессию, тревожность, нарушение эмоционального состояния и усталость [18, 20]. Выявление и оценка этих аспектов на ранних этапах диагностического процесса позволяют уменьшить выраженность симптомов, связанных с болью [21]. Исследование сопутствующей патологии помогает повысить качество жизни [22]. По этой причине необходимо с помощью стандартизированных и валидированных опросников определять качество жизни у пациентов с тазовой болью, включая физические, психосоциальные и эмоциональные аспекты [19].

В обширном европейском исследовании оценивали влияние боли на качество жизни [15]. При подробном опросе 4839 лиц с хронической болью (около 300 пациентов на страну) показано следующее: у 66% боль была умеренной (NRS = 5–7), 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 двух до девяти раз в течение последних шести 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-релизинг-гормона. При ряде болевых состояний наблюдается повышение его регуляции, включая гиперчувствительность прямой кишки к расширению. Данная модель предполагает действие кортикотропин-релизинг-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 [23]. Опрос пациента о таких событиях имеет важное значение, поскольку они оказывают влияние на психологическое самочувствие [24–26].

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 обуславливать 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 близне-

цов получены данные о возможном генетическом компоненте МБС, генетические факторы вносят вклад менее чем в одну треть случаев [27, 28].

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 наличии боли способствуют переживанию боли [29], а тревожность, связанная с симптомами, и центральная амплификация боли могут быть взаимосвязаны, что наблюдается при МБС [30]. При симптоматическом эндометриозе имеется центральная сенсibilизация [31]. Центральные изменения наблюдаются и при дисменорее и все чаще рассматриваются как фактор риска тазовой боли у женщин [32]. 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 [33], вследствие скептицизма по поводу достоверности или тяжести боли [34], что становится причиной отказа от лечения [35]. Разделение этиологии на органическую и психогенную не имеет научного обоснования. Тазовая боль может быть связана со стрессом [36, 37] как у мужчин, так и у женщин [38]; это также справедливо для МБС [39]. В крупном популяционном исследовании показано, что СХТБ у мужчин связан с тревожным расстройством в анамнезе [40]. В единственном систематическом обзоре [41] 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) и 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 [42, 43]. В этих работах показано, что у женщин с ХТБ в анамнезе чаще имеется сексуальное насилие или травма, тревожность и депрессия [44–48]. 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 [26]. 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 [49]. Оценка влияния и взаимосвязи требует проведения проспективных исследований или тщательного сравнения [23]. В литературе имеются данные по специфической взаимосвязи между изнасилованием и ХТБ (а также с фибромиалгией и функциональными расстройствами ЖКТ) [50], а недавнее сексуальное насилие может способствовать появлению тазовой боли [42, 51]. Лишь в небольшом числе исследований показана связь сексуального или физического насилия в детском возрасте и тазовой боли у мужчин, хотя известно его негативное влияние на здоровье [50, 52]. В исследовании ВАСН 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 [53].

3.1.5.2. Причины развития

Механизмы, которые служат причинами развития хронической тазовой боли, включают:

- 1) механизмы непрерывной острой боли [54] (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 [55–57].

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 [58]. Механизмы хронической боли могут включать изменение функциональной коннективности нейромоторной единицы, например у мужчин с хроническим простатитом/ХТБ [59].

В табл. 19.3 представлен ряд различий между соматической и висцеральной болью. В ней показан ряд механизмов, которые объясняют классические характеристики висцеральной боли, включая отраженную боль и гипералгезию.

Таблица 19.3. 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 встречаются 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 сенсibilизации. «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 обуславливать 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 отсутствуют сохраняющиеся повреждение тканей, воспаление или инфекция [60–63]. 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 [64]. 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 сенсibilизация, которая усиливает афферентные сигналы. Кроме того, эти изменения приводят к активации афферентов, которые обычно не активны, включая активацию так называемых молчащих афферентов. Хотя это меха-

низмы острой боли, усиление афферентации часто является триггером для механизмов хронической боли, которые поддерживают восприятие боли при отсутствии сохраняющейся периферической патологии (см. ниже) [65, 66].

Существуют различные механизмы, по которым периферические сигналы могут вызывать сенсibilизацию:

- 1) модификация периферических тканей, которая приводит к большему воздействию периферических стимулов на нейроны;
- 2) повышение уровня химических веществ, которые стимулируют рецепторы [67];
- 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 [68].

Центральная сенсibilизация 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 сенсibilизация [69] 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 гипералгезии (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 сенсibilизации 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 гипералгезия) с повышением восприятия боли. Многие симптомы МБС и СРК могут быть связаны с центральной сенсibilизацией. 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 [70]. В нисходящих боль-ингибирующих сигнальных путях участвует ряд нейротрансмиттеров и нейромодуляторов, основные из которых включают опиаты, 5-гидрокситриптамиин и норадреналин.

Свою роль в сенсibilизации играет и автономная нервная система. Имеются убедительные данные о том, что поврежденные афферентные волокна могут вызывать сенсibilизацию 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 модулируется ингибированием или облегчением ноцицептивных сигналов, достигающих сознания, и 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 [71].

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 [72], приводя к формированию специфических стимулов или их комбинации, что обуславливает чувствительность пациента к появлению ощущений, которые в норме он бы не испытывал как болевые.

В обзоре ХТБ у женщин [23] 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. 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 соответствуют современным научным представлениям о боли, феноменам игнорирования, которые включают висцеро-висцеральную перекрестную сенсibilизацию при нескольких локализациях боли [73] и интерпретацию отсутствия физикальных изменений, чтобы подчеркнуть психологическую природу жалоб [74, 75]. 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 [76]. При оценке тазовой боли у мужчин и женщин требуется более полная интеграция сексологии и неспециализированной психологии [77], построенная на биопсихосоциальной формулировке [78, 79].

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 [80]. 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 [74].

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, но они 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 [23]. У пациенток с ХТБ [33, 81] и вульварной болью [82] часто наблюдаются тревожность и посттравматические стрессовые симптомы, которые могут обуславливать значительные вариации в состоянии здоровья и проведении лечения. Отсутствие физикальных изменений не всегда устраняет тревожность женщин по причинам боли [83, 84], и тревожность часто направлена на то, что может быть «неправильным» [85]. 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 [86, 87]. Анализ шкал, подходящих для исследований по боли приводится в публикации группы IMMPACT [88].

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 [26]. Следует спрашивать пациента о негативных событиях, которые могли вызвать такой биологический ответ и повлиять на общее психологическое самочувствие [25, 26, 89].

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 [61, 65, 90].

Гиперальгией 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 гиперальгией, как считается, обусловлена центральной сенсibilизацией конвергирующих висцеро-соматических нейронов. Центральная сенсibilизация 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) [91]. 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 [23].

Висцеральная гиперальгезия

Повышенное восприятие стимулов в органах определяется как висцеральная гиперальгезия, и механизмы ее развития обуславливают появление СРК, МБС и дисменореи. К ее механизмам часто относят острый афферентный поток (при инфекции) с последующей длительной центральной сенсibilизацией. Висцеро-висцеральная гиперальгезия, как считается, связана с двумя или более органами с конвергирующими сенсорными связями и центральной сенсibilизацией. 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 [92, 93]. Показатели распространенности симптомов простатита в популяционных исследованиях составляют от 1 до 14,2% [94, 95]. 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% [96–105]. У женщин распространенность в 10 раз выше, чем у мужчин [102, 106–108] и, по-видимому, не зависит от расовой и этнической принадлежности [92, 109, 110]. Относительная

пропорция язвенной и неязвенной формы остается неизвестной. Встречаемость в исследованиях составляет от 5 до 50% [111–115]. 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 [116].

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 [117, 118]. В китайском исследовании по ХТБ 1768 мужчин заполнили опросники. Общая частота сексуальной дисфункции составила 49%. Эректильная дисфункция (ЭД) 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 [119, 120]. Частота ЭД у мужчин в Италии в возрасте 25–50 лет составляет 27,4% [121], в Турции – 15,2% (значительно выше, чем в контрольной группе) [122], в Финляндии – 43% у мужчин с ПБС [123]. Показатели ЭД у молодых мужчин с ПБС выше, чем в общей популяции. Согласно результатам других исследований, риск ЭД выше у мужчин с тазовой болью [124, 125]. Недавно показана корреляция между хроническим простатитом, симптомами ХТБ (по шкале NIH-CPSI) и ЭД (по Международному индексу эректильной функции (МИЭФ)) [126], хотя в других исследованиях, в которых использовали аналогичные опросники, она не подтверждена [79, 127]. Кроме того, в ряде исследований выявлено повышение риска эякуляторной дисфункции, в основном преждевременной эякуляции [119, 120, 128, 129].

В популяционных исследованиях, проведенных в Великобритании [130], Новой Зеландии [131] и Австралии [132], 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 [133]. В другой публикации показано, что у женщин с ХТБ показатели всех доменов сексуальной функции (влечение, возбуждение, лубрификация, оргазм, удовлетворенность и боль) ниже, чем в контрольной группе [133]. В популяционных исследованиях женщин с ХТБ показана более высокая частота сексуальных расстройств, включая диспареунию, проблемы с влечением или возбуждением и лубрификацией, по сравнению с лицами контрольной группы [133, 135, 136]. В исследовании пациентов, включенных в программы лечения хронической боли в Англии, частота сексуальных расстройств, связанных с болью, составила 73% [137].

3.2.2.4. Миофасциальные болевые синдромы

В ряде исследований показана взаимосвязь между мышечной дисфункцией (особенно гиперактивностью) и тазовой болью [138]. Боль в прямой кишке проходит на фоне тренировки мышц тазового дна только тогда, когда пациенты учатся расслаблять тазовые мышцы [139]. 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) [140] и показана при хроническом простатите [141], МБС [142] и вульварной боли [143]. Дисфункция мышц тазового дна напрямую влияет на функцию тазовых 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.

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 [144] 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. Сенситизация периферической и центральной нервной системы, включая нейропластичность, может приводить к централизованному состоянию нейропатической боли [144]. Это также объясняет, почему при СХТБ обычно не выявляются изменений тканей. Накапливаются данные по нейропатическому характеру ПБС и связи боли с изменениями ЦНС [40].

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 [145]. Экспериментальная индукция ХТБ у O-антиген-резистентных бактериальных штаммов поддерживает бактериальную гипотезу [146]. Важной составляющей МБС ЗС типа является панцистит и связанные с ним перинеуральные воспалительные инфильтраты, наряду с увеличением количества тучных клеток [147], хотя эти изменения редко наблюдаются при неязвенной форме МБС [26, 71, 148, 149]. 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 [150–157] с развитием цитотоксического эффекта [158, 159]. В фундаментальных и клинических исследованиях показано, что вегетативная дисфункция с преобладанием тонуса симпатической нервной системы может играть роль в развитии МБС [160, 161].

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 [162–168].

Риск МБС у каждого пациента коррелирует с числом других синдромов [169]. В недавних публикациях показано, что при неязвенной форме МБС значительно чаще встречаются фибромиалгия, мигрень, патология височно-нижнечелюстного сустава и депрессия, чем при МБС ЗС типа, что подчеркивает необходимость определения подтипа синдрома [170].

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 подвздошно-паховый, бедренно-половой и срамной нервы [171]. Любая патология или вмешательство в зоне отхождения или по ходу нервов может привести к появлению боли в мошонке [172].

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 [173]. При этом в 2–6% случаев показатель визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) составляет > 5 баллов [174]. В крупном когортном исследовании 625 мужчин частота боли в мошонке через шесть 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) [175].

Второй формой мошоночной боли является боль после пластики паховой грыжи. Она является осложнением грыжепластики, хотя в исследованиях ее редко оценивают или описывают термином «хроническая боль» (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 [172, 176]. В другом исследовании не наблюдалось различий через год наблюдения, но через пять лет частота мошоночной боли была ниже в группе открытой грыжепластики [177].

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 [178, 179]. Другой возможный механизм заключается в нейропатической гиперчувствительности после инфекции мочевыводящих путей [180]. 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 [181].

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 шести 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. Сопутствующая патология при синдромах тазовой боли

Повреждение нерва

Спинальная патология и любая другая патология по ходу пораженного нерва могут вызывать нейропатическую боль в зоне его иннервации. Кроме того, повреждение нерва могут вызывать неопластические заболевания, инфекция и травма, хирургический разрез и послеоперационный рубец [182].

В литературе самой часто упоминаемой формой повреждения нервов является невралгия срамного нерва. Анатомические вариации могут предрасполагать к развитию невралгии срамного нерва или рецидиву травмы легкой степени (сидение в течение длительного времени или езда на велосипеде) [183, 184].

Срамной нерв может поражаться на следующих уровнях:

- 1) 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) 2) крестцово-остистые и крестцово-бугорковые связки (около 42% случаев);
- 3) 3) в канале Алькока, медиальнее внутренней запирающей мышцы, в ее фасции (до 26%);
- 4) 4) на нескольких уровнях (в 17% случаев).

Зона повреждения определяет локализацию ощущаемой боли и характер сопутствующих симптомов (чем дистальнее повреждение, тем реже вовлекается анальная область).

Клиническая картина зависит от различных факторов. Невралгия может развиваться в любом возрасте, что характерно для патологии с таким большим количеством причин. Считается, что чем моложе пациент, тем лучше прогноз. Следует отметить, что, как и при любом компрессионном повреждении нерва, прогноз лучше при ранней диагностике. У пациентов пожилого возраста невралгия может протекать более длительное время [185–187]. В шести из десяти случаев она встречается у женщин. Выделяют ряд особых ситуаций:

- Сдавление при вынужденном положении пациента во время ортопедических операций на тазобедренном суставе, когда на промежность давит подставка, может привести к повреждению срамного нерва [188, 189]. Кроме того, само по себе хирургическое вмешательство может напрямую вызывать повреждение нерва. Тазовые операции, включая кольпопексию к крестцово-остистым связкам, в ряде случаев приводят к повреждению срамного нерва [190, 191]. Оно может произойти при многих типах операций, включая колоректальные, урологические и гинекологические вмешательства.
- Перелом крестца или таза вызывает повреждение срамного нерва/сплетения и боль. Кроме того, к травме срамного нерва могут приводить падение и травма ягодичной области, если она связана со значительным повреждением тканей или длительным сдавлением.
- Необходимо исключать опухоль предкрестцового пространства. Возможные варианты включают инвазию срамного нерва и повреждение во время операций по поводу онкологических заболеваний органов малого таза [192].
- Невралгия срамного нерва как последствие травмы при родах, как считается, у большинства пациентов проходит в течение нескольких месяцев. В редких случаях она сохраняется в виде болевой нейропатии. Множественные беременности и роды предрасполагают к усилению нейропатии в более позднем возрасте. Этот факт требует дальнейшего изучения [193].
- Роды и повторное напряжение брюшной полости, связанные с хроническими запорами [194], могут предрасполагать женщин пожилого возраста к опущению тазового дна в постменопаузальном возрасте и натяжению срамного нерва, которое вызывает боль. Другим фактором риска является изменение гормонального статуса. В центре по лечению урогенитальной боли самые частые причины, связанные с невралгией срамного нерва, включают: операции на органах таза в анамнезе; сидячий образ жизни (особенно молодые мужчины, которые работают с компьютером); женщины постменопаузального возраста.

Сексуальная дисфункция

Хроническая тазовая боль представляет собой клиническое состояние, которое развивается вследствие взаимодействия физиологических и психологических факторов и оказывает прямое влияние на социальную, семейную и профессиональную жизнь мужчины и женщины.

Мужчины

Хроническая боль и ее лечение отрицательно сказываются на нашей способности выражать свою сексуальность. В исследовании, проведенном в Англии, у 73% пациентов с хронической тазовой болью в какой-то степени отмечались сексуальные расстройства, связанные с болью [137]. Они могут быть связаны с рядом факторов. Вклад в снижение либидо могут вносить психологические факторы, включая снижение самооценки, депрессию и тревожность. Кроме того, сексуальная дисфункция может быть вызвана физиологическими факторами, такими как тошнота, рвота и боль. Препараты для купирования боли также оказывают отрицательное действие на либидо и время эякуляции (опиаты и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина) [195]. В литературе представлено ограниченное количество исследований по влиянию ХТБ на сексуальную функцию. Из-за отсутствия стандартизированных критериев сексуальная дисфункция часто игнорируется. В настоящее время чаще всего используется шкала МИЭФ [127].

Наличие тазовой боли повышает риск развития ЭД вне зависимости от возраста [196–198]. С другой стороны, результаты срезовых исследований свидетельствуют об отсутствии влияния повышения частоты эякуляций на выраженность симптомов нарушенного мочеиспускания [118]. 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 [129]. Эти аргументы имеют важное значение для понимания тесной взаимосвязи между симптомами ХТБ, нарушением сексуальности, влиянием на качество жизни и психологическими проблемами, включая депрессию [117–120, 199]. Сексуальная дисфункция усиливает злость, опустошенность и депрессию, которые вносят напряжение во взаимоотношения пациента. У женщин – партнерш мужчин с сексуальной дисфункцией и депрессией часто появляются аналогичные жалобы, включая боль при половом акте и депрессивные симптомы. У мужчин с ХТБ чаще распадаются сексуальные отношения и появляются психологические симптомы, например депрессия и суицидальные мысли [117, 197]. У пациентов с ПБС выше частота сексуальных расстройств и проблем в отношениях [117, 197, 200]. С другой стороны, показано, что сексуальная

удовлетворенность у мужчин с ХТБ не отличается от показателей контрольной группы [201]. Достигнут консенсус о том, что стратегии лечения, направленные на уменьшение боли, имеют значение в плане изменения сексуальности. Интимная близость и половой акт представляют собой положительный опыт, который также позволяет уменьшить боль. Важную роль в этом механизме играет ЦНС.

Женщины

Хроническая тазовая боль приводит к значительному нарушению качества жизни и ряду сексуальных расстройств [131, 202–204]. Очевидно, что боль, сильная усталость, депрессивное настроение и обезболивающие препараты влияют на сексуальность женщины. Пациентки с ХТБ значительно чаще предъявляют жалобы на боль, депрессию и симптомы тревожности, и у них значительно хуже общее физическое состояние, чем у женщин в контрольной группе. Кроме того, по сравнению с контролем при ХТБ чаще наблюдается избегание сексуальной жизни, отсутствие сексуальности и жалобы на «вагинизм» [205]. 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 [206]. У пациентов с ХТБ чаще встречаются сексуальные расстройства, чем у женщин с другими типами хронической боли [207]. Качество интимных отношений тесно связано с сексуальной функцией [208]. Удовлетворенность сексуальными отношениями, по-видимому, коррелирует с функциями семьи [209]. 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 [209].

В другом исследовании примерно у 2/3 женщин с ХТБ отмечалось снижение частоты половых актов [210]. 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 сексуальной дисфункции [211]. При опросе 50 пациентов с хронической болью и их партнеров 78% женщин и 84% партнеров отмечали ухудшение половой жизни, вплоть до полного ее прекращения [196]. В исследовании хронической боли в спине у половины пациентов наблюдалось снижение частоты половых актов после ее появления [137]. 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 [211].

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 выявляются мышечный спазм и повышенный мышечный тонус при пальпации мышц тазового дна [212]. Расслабление мышц позволяет снять спазм и боль [213]. Повторное или хроническое перенапряжение мышц приводит к появлению триггерных точек. В исследовании Chronic Prostatitis Cohort Study болезненность каких-либо мышц определялась у 51% пациентов с простатитом и только у 7% лиц контрольной группы. Болезненность мышц тазового дна отмечалась только в группе ХТБ [141].

В 1999 г. впервые была выдвинута гипотеза о неврологических аспектах патологии мышц тазового дна при ХТБ. Одним из механизмов развития ХТБ считается нарушение регуляции мышц тазового дна центральной нервной системой. У 88% пациентов с тазовой болью отмечается плохая функция тазового дна или ее отсутствие [140]. 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 с-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 их изначально вызвала [214].

Повторное или хроническое перенапряжение мышц способствует появлению триггерных точек в мышцах, которые определяются как участки гиперраздражимости при растяжении. Другие критерии триггерных точек включают восприятие боли как «знакомой» и боль при растяжении мышц. Кроме боли, триггерные точки препятствуют полному растяжению мышцы, тем самым ограничивая диапазон движений. Боль, вызванная триггерными точками, усиливается и ослабляется при определенных движениях и положениях. При этом положения и движения, в которых мышца укорачивается, вызывают болезненность. Пациенты знают, какие виды активности и положения влияют на боль. Триггерные точки могут располагаться в мышцах тазового дна и прилежащих мышцах, включая мышцы брюшной стенки, ягодичной области и подвздошно-поясничную мышцу. Боль усиливается при давлении на триггерную точку (например, боль, связанная с половым актом). Кроме того, боль может усиливаться после длительных или повторных сокращений (боль, связанная с мочеиспусканием или дефекацией).

3.3. Абдоминальные аспекты тазовой боли

3.3.1. Встречаемость

В литературе не опубликовано достаточно эпидемиологических данных по СРК и ХТБ. 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 [215].

3.3.2. Распространенность

При использовании критерия постоянной или периодической боли, локализованной ниже пупка, длительностью более шести месяцев ХТБ был одним из самых частых диагнозов у врачей первичного звена в Британском исследовании [215]. Ежемесячные показатели распространенности ХТБ составили 21,5/1000, а ежегодные – 31,8/1000 лиц. С возрастом показатели увеличивались и значительно варьировали в различных регионах Великобритании. Общая распространенность аноректальной боли в когорте домохозяек в США составила 6,6% и была выше у женщин [216]. МБС связан с частыми гинекологическими проблемами (эндометриоз, диспареуния и дисменорея) [217]. Симптомы МБС выявляются у 50% женщин с абдоминальной болью, обратившихся в гинекологическую клинику или записанных на лапароскопию по поводу ХТБ [218]. В исследовании Olmsted county у 20% женщин диагностирован ХТБ, а 40% из них соответствовали критериям МБС [16]. Такое наложение ХТБ и МБС 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 МБС [219]. У пациентов с МБС 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 МБС, 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 [220]. В подгруппах МБС с преобладанием диареи или запоров КЖСЗ не отличается. В многофакторном анализе показано, что у пациентов с МБС 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 МБС составляют 791 евро, а общественные расходы – 995 евро, что сравнимо с показателями у пациентов с ХТБ [221].

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	А
Первичное обследование пациентов с ХТБ включает: <ul style="list-style-type: none">• методы исследования специфических областей, связанных с тазовой болью;• оценку функциональных, эмоциональных, поведенческих, сексуальных и других аспектов качества жизни, в том числе влияние на работу и социализацию	А
Лечение пациентов с СХТБ проводится многопрофильной командой с учетом всех имеющихся симптомов	А

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 трех из шести 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) [222], 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 [223–225].

Тревожность в отношении боли часто связывают со страхом пропущенной патологии (особенно рака) как причины боли [29] или с сомнениями в лечении и прогнозе. Они могут определять тип поведения, направленного на поиск медицинской помощи [20]. В таких случаях можно задать вопрос: «Что Вы считаете или чего боитесь как причины боли?» [226]. Кроме того, тревожность может быть связана с urgenностью и учащенным мочеиспусканием как возможной проблемой в социальных условиях.

При хронической боли часто развиваются депрессия или депрессивное настроение (например, [227]), 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 [228], однако существует риск недооценки важных психологических показателей [38]. Кроме того, можно использовать общие опросники качества жизни. Если в клинике нет таких инструментов, краткий опросник боли [229] позволяет провести глубокую оценку влияния боли на различные аспекты жизни, и он доступен на разных языках (другие инструменты представлены в [230]). Интенсивная боль, боль, нарушающая покой, и симптомы плохого мочеиспускания связаны с более низким функциональным состоянием [57].

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 трех из шести 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 [49]. 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. 19.4) [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 иррадирует в пах, влагалище, прямую кишку или крестец;
- 3) ослабляется после мочеиспускания, но через некоторое время появляется вновь [231–235];
- 4) усиливается при приеме пищи или жидкости [235].

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.

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 кокцигодению. Эти симптомы должны сохраняться

ся в течение не менее трех последних месяцев с их появлением не ранее чем за шесть месяцев до постановки диагноза [236].

Хронический анальный болевой синдром включает вышеприведенные диагностические критерии и сопровождается болезненностью при тракции лобково-прямокишечной мышцы кзади (ранее его называли «синдромом мышцы, поднимающей задний проход»). Патология 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 трех месяцев: рецидивирующие эпизоды боли, локализованной в анусе или нижней части прямой кишки, длительностью от нескольких секунд до минут. При этом между эпизодами анальной боли 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 пяти раз в год.

4.1.1.5. Аспекты, связанные с поражением 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 сенсбилизация ЦНС и, как следствие, вовлечение других органов и систем относятся 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 из пациентов, страдающих невралгией срамного нерва, жалуются на усталость и генерализованные 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 необходимо 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 проверять кожную аллодинию вдоль дерматомов живота (T11–L1) и промежности (S3) и фиксировать степень болезненности. Оценка бульбо-кавернозного 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 системы, особенно для выявления признаков, свидетельствующих о другой патологии. Зачастую при невралгии срамного нерва изменений немного, и они обычно имеют неспецифичный характер. Основным патогномичным симптомом являются признаки повреждения нерва в соответствующей зоне иннервации, включая аллодинию 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 [237, 238]. 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) [57].

Если основная цель лечения заключается в купировании боли, перед началом терапии полезно определить клинический важный уровень уменьшения [239]. Наиболее достоверные методы включают:

- пятибалльную вербальную шкалу (нет боли, легкая, умеренная, тяжелая и очень тяжелая);
- ВАШ (от 1 до 10 баллов);
- 11-балльную числовую шкалу.

Оценка боли зависит от когнитивных и эмоциональных факторов [57]. 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 [239].

Простатический болевой синдром

Достоверными и валидными показателями симптомов и качества жизни являются опросники NIH-CPSI [240] и Международный индекс простатических симптомов (I-PSS) [241].

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) [242].

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 [243, 244]. 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 наблюдаются сексуальное избегание, отсутствие сексуальности и жалобы на «вагинизм» [205]. Индекс женской сексуальной функции (FSFI) является кратким, многосторонним опросником, который позволяет оценить ключевые аспекты сексуальной функции у женщин, включая желание, субъективное возбуждение, лубрикацию, оргазм, удовлетворенность и боль.

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, она имеет хорошую валидацию и достоверность результатов у одного исследователя и по этой причине подходит для клинической практики [245]. Ректальное исследование является хорошим методом оценки функции тазового дна у мужчин [246]. 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 [247]. 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%) [248].

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 [249–259]. 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 бульбо-кавернозного рефлекса [305, 312, 317–319]. 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 [265]. В отношении боли результаты фМРТ могут представлять собой болевой матрикс или неспецифическую обработку угрозы [266]. 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 [267]. Для ПБС характерна стерильная моча до массажа простаты (вторая порция мочи), $< 10^4$ 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 [268, 269]. 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 [270].

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.

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 [271, 272], который позволяет провести дифференциальную диагностику ХТБ у женщин [273]. Для определения локализации диффузной боли лапароскопию, как правило, проводят в комбинации с цистоскопией [274, 275] 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 [276], хотя показ женщинам фотографий органов таза не приносит дополнительной пользы к простому объяснению [277]. Лучше проводить с самого начала интегрированную соматическую и психологическую оценку, чем решать психологические проблемы только после исключения органических причин тазовой боли [278].

Цистоскопия и биопсия мочевого пузыря

Несмотря на противоречия в отношении роли цистоскопии в диагностике и наблюдении МБС [279–283], члены рабочей группы считают, что объективные данные имеют важное значение в диагностике, определении прогноза и исключении других излечимых состояний (стандартизованная схема диагностических критериев, которые вносят вклад в однородность и сравнимость результатов различных исследований) [284]). Эндоскопически при 3-м типе МБС определяются участки слизистой красноватого цвета, как правило, с небольшими сосудами, сходящимися в области центрального рубца, иногда покрытого небольшим ступком или наложениями фибрина, – язвы Гюннера [234]. Разрыв рубца при сильном растяжении мочевого пузыря вызывает характерное кровотечение по типу «водопада». Имеется сильная зависимость между 3-м типом МБС и снижением емкости мочевого пузыря, определяемой под анестезией [285]. 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 [286]. Биопсия позволяет установить или подтвердить клинический диагноз язвенной и неязвенной формы [151, 178, 284, 287, 288]. Важное место в дифференциальной диагностике занимают карцинома *in situ* и туберкулезный цистит.

Таблица 19.4. Классификация ESSIC типов МБС в зависимости от результатов цистоскопии с гидродистензией и биопсией [11]

	Цистоскопия с гидродистензией			
	Не выполнена	Нет изменений	Гломеруляция	Язвы Гюннера
Биопсия				
Не выполнена	XX	1X	2X	3X
Нет изменений	XA	1A	2A	2A
Неинформативно	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

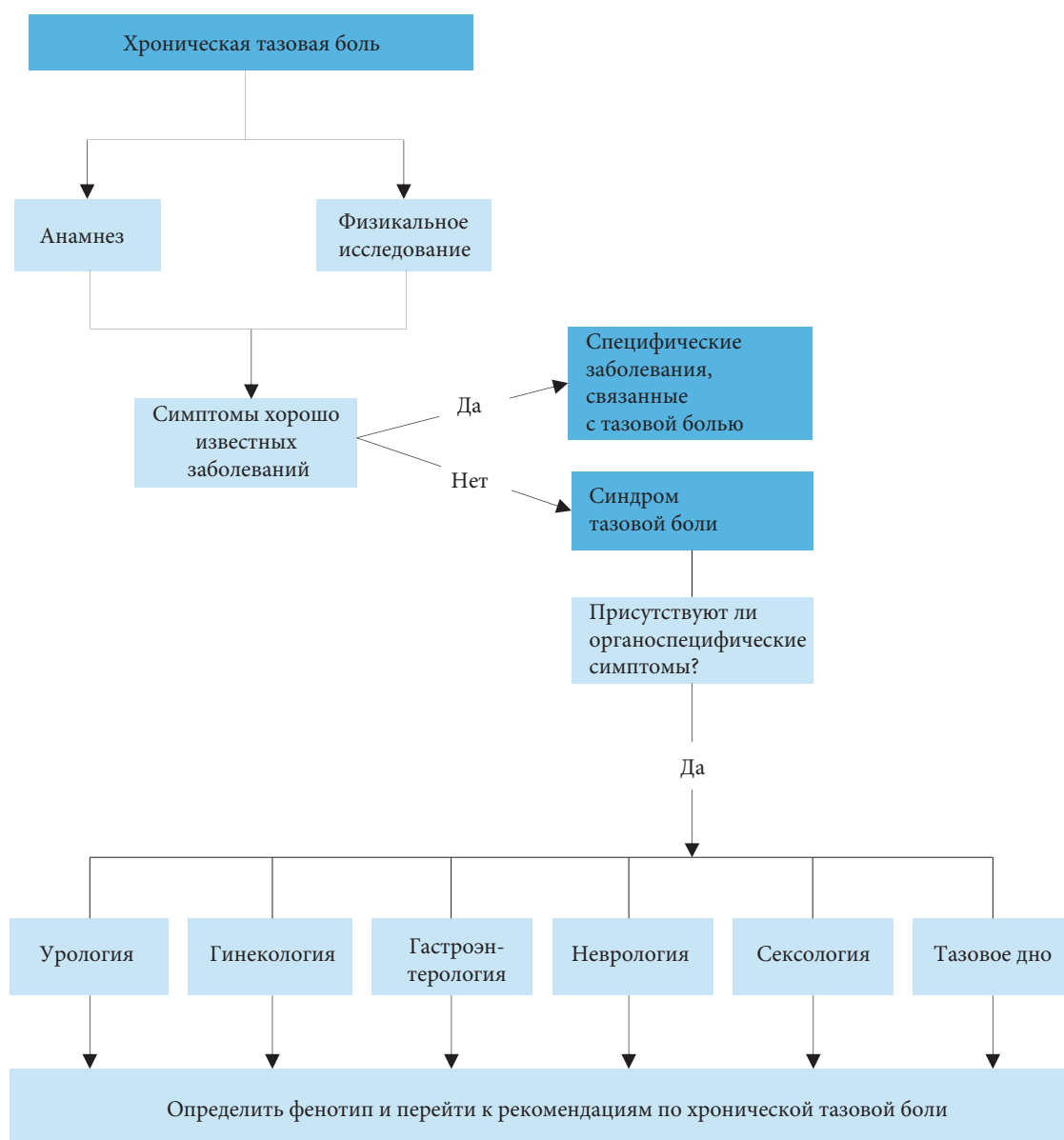


Рис. 19.1. Диагностика хронической тазовой боли

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. 19.2. 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 [273]. Вторичная дисменорея свидетельствует о развитии патологического процесса, включая эндометриоз [272], аденомиоз [289] 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 [290], поскольку они могут вызывать тяжелую боль в области таза/влагалища/вульвы [291], язвенное поражение и воспаление, которое может приводить к задержке мочи [292]. 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 [293], а болевой синдром сильнее влияет на качество жизни, чем физиологические изменения [294]. Точная его этиология неизвестна, но хорошо описана связь с отсутствием родов в анамнезе. Диагноз обычно устанавливают при наличии вторичной дисменореи и/или диспареунии. При физикальном исследовании, как правило, определяется болезненность ректовагалищной перегородки и в редких случаях образование придатков. Наиболее информативным методом диагностики является лапароскопия [296–298]. В ряде случаев наблюдается поражение мочевого пузыря или обструкция мочеточников; кроме того, в процесс может вовлекаться кишечник с развитием ректального кровотечения на фоне менструаций. При аденомиозе наблюдается усиление боли во время менструаций. Диагноз устанавливают по данным ультразвукового сканирования матки, при котором часто определяется кистозное расширение миометрия [299].

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. В таких случаях самой частой проблемой, возможно, является женская сексуальная дисфункция [300]. 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.

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 [301]. 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) [302–304]. Хотя сетка позволяет удерживать влагалище в необходимом положении, она также может вызывать ряд осложнений, включая повреждение мочевого пузыря, кишечника и влагалища [303]. У таких больных иногда развивается хроническая боль, поскольку сетка может вызывать повреждение нервов и раздражение мышц [300]. Для постановки диагноза необходимо проводить тщательное клиническое обследование и в ряде случаев использовать методы визуализации, в том числе с введением контраста.

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 шести 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 необходимость 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 [305, 306].

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	A
Для первичного обследования и наблюдения используйте валидированные шкалы симптомов и качества жизни, например NIH-CPSI	B
Следует оценивать связанные с простатическим болевым синдромом отрицательные когнитивные, поведенческие, сексуальные или эмоциональные реакции, а также симптомы нарушенного мочеиспускания и сексуальную дисфункцию	B

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 необходимо проводить ригидную цистоскопию под анестезией	А
После исключения специфических заболеваний пациентам с вышеуказанными симптомами устанавливается диагноз МБС с определением подтипа и фенотипа	А
Необходимо систематически оценивать МБС, не связанный с заболеваниями мочевого пузыря	А
Следует оценивать связанные с МБС отрицательные когнитивные, поведенческие, сексуальные или эмоциональные реакции	А
Для первичного обследования и наблюдения используйте валидированные шкалы симптомов и качества жизни	В

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 обязательным является 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 тазовой болью, включая лапароскопию для исключения корректируемых причин (например, эндометриоза)	А

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	А

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	А
При подозрении на болевые синдромы, связанные с патологией периферических нервов, следует незамедлительно направлять пациентов к специалистам в этой области, которые работают в многопрофильной команде	В
Визуализация и нейрофизиология помогают в диагностике, но предпочтительным является введение местных анестетиков под контролем методов визуализации и локатора нервов	В

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	2а
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 относится избегание сексуальных контактов, диспареуния и «вагинизм»	2а
Синдром вульварной боли связан с МБС	3
Женщины с МБС значительно чаще страдают от страха боли, диспареунии и снижения полового влечения	2а
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	В
Оценка влияния СХТБ на сексуальную функцию проводится на биопсихосоциальной модели	В
Необходимо включать биопсихосоциальную модель в оценку роли хронической тазовой боли в сексуальной дисфункции	В

4.5.9. Диагностика психологических аспектов хронической тазовой боли

Резюме по данным литературы	УД
Отсутствуют данные о том, 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	2а

Рекомендации	СР
У женщин с тазовой болью часто развивается психологический стресс, но его следует интерпретировать в контексте боли	А
Спрашивайте пациентов, что они думают о причине боли, чтобы объяснить и убедить их, если это необходимо	В

4.5.10. Диагностика функции тазового дна

Резюме по данным литературы	УД
В клинической практике применяется классификация ICS	2а
Гиперактивность мышц тазового дна связана с хронической тазовой, простатической, мочепузырной и вульварной болью	2а
Гиперактивность мышц тазового дна создает афферентацию в центральной нервной системе, которая вызывает сенсibiliзацию	2b
Отсутствуют стандарты диагностики миофасциальных триггерных точек	2а
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.	А
Необходимо активно выявлять миофасциальные триггерные точки у пациентов с синдромом хронической тазовой боли рекомендуется.	В

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 [307]. 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 [308].

5.1. Консервативное лечение

5.1.1. Обучение восприятию 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.

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 [309]. В анализ включено шесть рандомизированных исследований, из которых три публикации соответствовали уровню 1b с низким риском неточностей. В одном из этих исследований показано, что при длительности наблюдения один 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 [310].

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. 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 [311].

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 [312]. 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 обратного [313]. В других обзорах сделан аналогичный вывод по сравнительной эффективности «сухого» иглоукалывания и инъекций [314, 415].

Физиотерапия при мочепузырном болевом синдроме

У ряда пациентов с МБС эффективны общеразвивающие мышечные упражнения [316]. Трансвагинальная мануальная терапия мышц тазового дна (массаж Тиле) у пациентов с МБС и высоким тонусом мышц позволяет значительно улучшить показатели ряда шкал [317]. В другом исследовании изучали роль инъекций в специфические триггерные точки мышцы, поднимающей задний проход [318]. Каждую триггерную точку определяли при влажной 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, urgency, 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 [319].

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 [139]. 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 девяти 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 [139]. 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 [320]. 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 [320, 321] и использование вагинальных дилаторов перед половым актом. В качестве альтернативы можно использовать «естественные» дилаторы, 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 [322].

При гиперактивности тазового дна методы лечения включают физиотерапию, миофасциальный релизинг и массаж внутренних мышц таза [323].

Другие методы физиотерапии

Электромагнитная терапия. В небольшом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании электромагнитной терапии у пациентов с СХТБ, которая проводилась в течение четырех недель, показан значительный эффект длительностью до года [324].

Микроволновая термотерапия. В неконтролируемых исследованиях отмечалось симптоматическое улучшение при прогревании, например после трансректальной и трансуретральной термотерапии [325, 326].

Экстракорпоральная ударно-волновая терапия. В небольшом плацебоконтролируемом двойном слепом исследовании промежностной ударно-волновой терапии, проводимой четыре 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 [327]. Недавно опубликованы результаты двух рандомизированных исследований с плацебо-контролем, в одном из которых сравнивали 10 сеансов лечения в течение двух недель ($n = 40$ и $n = 40$) [328], а в другом – четыре сеанса в неделю ($n = 20$ и $n = 20$) [329]. 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 [330].

Акупунктура. В небольшом рандомизированном исследовании с тремя группами, включавшем мужчин с СХТБ, показано превосходство акупунктуры над плацебо-терапией и рекомендациями по физическим упражнениям [331]. В другом, более позднем рандомизированном исследовании, в котором сравнивали акупунктуру ($n = 50$) и плацебо-терапию ($n = 50$) один раз в неделю в течение шести недель, показано длительное улучшение показателей ответа и общего показателя шкалы симптомов через 24 недели [332]. В два систематических обзора и мета-анализа, опубликованных в 2016 г., вошло семь рандомизированных контролируемых исследований, включавших всего 471 мужчину. В них сравнивали акупунктуру с плацебо-терапией и пероральной терапией [333, 334]. 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. 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 IIIВ/СХТБ [335].

Чрескожная электростимуляция нервов. Несмотря на популярность чрескожной электростимуляции и большое количество проведенных исследований, в систематическом обзоре не получено убедительных данных в пользу ее применения или против него при лечении хронической боли [336]. 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 [337, 338], но такая терапия плохо описана для тазовой боли. В двух систематических обзорах и метаанализах ряда неоднородных исследований психологической терапии тазовой боли [339, 340] 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 [262] и эмоциональное раскрытие [341], позволяют уменьшить боль, в то время как три более стандартных многокомпонентных подхода (включая психотерапию) не оказывали положительного влияния [278, 310, 342]. В недавно проведенном рандомизированном исследовании многокомпонентного лечения также не выявлено уменьшения боли, хотя отмечается влияние на стресс [343], как и в рандомизированном исследовании навыка медиации путем осознанности у женщин с МБС [344]. В ряде публикаций подчеркивается важность многопрофильного лечения [38, 345, 346] и необходимость качественной психотерапии [345]. У пациентов с менее выраженным нарушением функций и стрес-

сом ее можно проводить через Интернет [347]. В ряде других работ показан положительный опыт психотерапии [348], и авторы рекомендуют оценивать психологические проблемы с самого начала лечения с акцентом на самой боли с целью снижения ее влияния на качество жизни [30] или проводить адаптацию к боли с улучшением настроения, функционального состояния и снижением расходов на лечение вне зависимости от уменьшения боли [31]. Хорошая модель такого вмешательства была предложена Tripp et al. в рамках пилотного исследования мужчин с ХТБ [349].

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 плацебоконтролируемых 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 [263, 350]. При ПБС стратегии монотерапии могут быть неэффективными [263], 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 по 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 [264]. В недавно проведенный мета-анализ включены результаты двух исследований по нестероидным противовоспалительным средствам (НПВС) [264, 270] и одного по преднизолону [260]. 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 альфа-блокаторов, например теразозина [351, 352], алфузозина [353], доказозина [354, 355], тамсулозина [356, 357] и силодозина [358], привели к широкому применению этих препаратов в лечении ПБС. В самом последнем систематическом обзоре и сетевом метаанализе альфа-блокаторов [359] 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% ДИ 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 альфа-блокаторы имеют умеренную, но статистически значимую эффектив-

ность. Возможно, это не относится к пациентам с длительно текущим ПБС [361]. 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 [362], а данные посева биоптатов предстательной железы не отличаются от таковых у здоровых лиц [363]. В единственном рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании хорошего качества оценивали антибактериальную терапию цiproфлоксацином (шесть недель) [144], левофлоксацином (шесть недель) [364] и тетрациклина гидрохлоридом (12 недель) [365]. Недавно опубликованы метаанализы исследований [360, 366]. 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 альфа-блокаторами. Несмотря на статистически значимое улучшение симптомов, антибактериальная терапия не повышает эффективность лечения [366]. Следует отметить, что эти исследования включали небольшое число пациентов, лечебный эффект был умеренным и в большинстве случаев был статистически незначимым. Можно предположить, что у пациентов, которым помогала терапия, были не выявлены уропатогены. При неэффективности одного курса хинолонов или тетрациклина в течение более шести недель необходимо предлагать другие варианты лечения.

Ингибиторы 5-альфа-редуктазы

Хотя в ряде небольших пилотных исследований ингибиторов 5-альфа-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 [367]. В другом рандомизированном исследовании отмечалось превосходство финастерида над Со Пальметто в течение года, но в нем не было плацебо-контроля [368]. В шестимесячном плацебоконтролируемом исследовании показана статистически незначимая тенденция к более высокой эффективности финастерида, что, возможно, связано с недостаточной статистической мощностью [369]. 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 [370]. К критериям включения относилось исходное наличие выраженных «простатит-подобных» симптомов ($n = 427$, возраст 50–75 лет, повышенный уровень ПСА). На основании данных литературы, ингибиторы 5-альфа-редуктазы нельзя рекомендовать для всех пациентов с ПБС, хотя в подгруппе мужчин пожилого возраста и с повышенным уровнем ПСА отмечается снижение показателей шкал симптомов [370].

Фитотерапия

Фитотерапия основана на научных данных в области альтернативной медицины. В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании чернилтона с достаточной статистической мощностью показано клинически значимое улучшение симптомов в течение 12 недель у пациентов с воспалительной формой СХТБ (НИН категория IIIA) [371]. 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 [372]. В небольшом рандомизированном исследовании показано, что кверцетин, полифенольный биофлавоноид с доказанными антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, повышает показатели шкалы NIH-CPSI [373]. Напротив, терапия Со Пальметто, чаще всего применяемого в лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы, не оказывала влияния на симптомы в течение года наблюдения [368]. В систематическом обзоре и метаанализе в группе фитотерапии отмечались более низкие показатели боли по сравнению с группой плацебо [328]. Кроме того, общая частота ответа в сетевом анализе была в пользу фитотерапии (OR 1,6; 95 ДИ 1,1–1,6).

Прегабалин представляет собой противосеизпелитический препарат, который одобрен для лечения нейропатической боли. В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании с достаточной статистической мощностью, которое было единственным включенным в обзор базы данных Кохрана [374], шестинедельная терапия прегабалином (n = 218) не превосходила по эффективности плацебо (n = 106) в снижении общего показателя шкалы NIH-CPSI [375].

Пентосан полисульфат представляет собой полусинтетический препарат, произведенный из гемицеллюлозы древесины бука. В одном исследовании при использовании высокой дозы для перорального приема (три раза по 300 мг/сут) показано значительное улучшение показателя общей клинической оценки и качества жизни по сравнению с плацебо у мужчин с ПБС, что свидетельствует о возможной общей этиологии [376].

Миорелаксанты (дiazepam, 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 лечение, но она не превосходила влияние монотерапии альфа-блокатором [355].

В небольшом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании оценивали инъекции ботулинического токсина в мышцы промежности (100 Ед). Результаты показали умеренный эффект по шкале глобальной оценки и улучшение показателя домена боли шкалы NIH-CPSI. Учитывая небольшое число пациентов (13 в группе ботулотоксина и 16 в группе плацебо) и очень короткий период наблюдения, на основании этих результатов нельзя дать рекомендации. Побочные эффекты терапии не изучены [377]. В другом рандомизированном исследовании сравнивали интрапростатические инъекции ботулинического токсина типа А (100 или 200 Ед в зависимости от объема предстательной железы) и плацебо (n = 30 в обеих группах). Через шесть месяцев показано статистически значимое уменьшение общего показателя шкалы NIH-CPSI и отдельных доменов [378]. Следует отметить отсутствие эффекта плацебо, что может свидетельствовать об отсутствии ослепления, поэтому в настоящее время нельзя сделать окончательные выводы.

В двух плацебоконтролируемых исследованиях с небольшой мощностью не показано положительного влияния зафирлукаста, антагониста лейкотриенов, и преднизона [260, 379]. Совсем недавно в плацебоконтролируемой фазе IIa исследования танезумаба, рекомбинированного антитела к нейротрофину (медиатору боли, фактору роста нервной ткани), не показано его превосходства над плацебо [380].

Танезумаб представляет собой рекомбинированное моноклональное антитело, которое специфически ингибирует фактор роста нервной ткани, и его можно применять только в рамках клинических исследований.

В литературе недостаточно данных по эффективности аллопуринола при ПБС [381, 382].

Мочепузырный болевой синдром

Методы лечения МБС с доказанной эффективностью

Антигистаминные препараты

Тучные клетки могут играть роль в патогенезе МБС. Гистамин является одной из субстанций, выделяемых тучными клетками. Антагонисты гистаминовых рецепторов используются для блокирования H1 [383] и H2 [384] рецепторов и имеют различную эффективность. В проспективном плацебоконтролируемом рандомизированном исследовании гидроксизина и пентосана полисульфата натрия не показано статистически значимых изменений [385].

Амитриптилин

Амитриптилин представляет собой трициклический антидепрессант. В ряде исследований показано улучшение симптомов МБС при пероральном приеме препарата [107, 386, 387]. Амитриптилин превосходит по эффективности плацебо в комбинации с поведенческой терапией [395]. 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, urgency, учащенного мочеиспускания, но не влияет на ноктуррию [389, 390]. Эффективность пентосана полисульфата натрия выше при 3С типе, чем при неяз-

венной форме [391]. 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 [392, 393].

Иммунодепрессанты

Азатиоприн позволяет снять болевой синдром и уменьшить частоту мочеиспусканий [394]. Первые результаты по использованию циклоспорина [395] и метотрексата [396] 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 [397].

- **Местные анестетики**

В литературе представлены единичные публикации по эффективности внутрипузырного введения лидокаина при МБС [398, 399]. Подщелачивание лидокаина улучшает его фармакокинетические свойства [400]. Комбинация гепарина, лидокаина и бикарбоната натрия позволяет незамедлительно снять симптомы у 94% пациентов с сохранением эффекта в течение двух недель в 80% случаев [401]. Внутрипузырные инстилляций щелочного раствора лидокаина или плацебо в течение пяти последовательных дней значительно облегчают симптомы на период до месяца [402].

- **Гиалуроновая кислота и хондроитина 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. Кроме того, следует отметить различную эффективность лечения. Рандомизированные исследования опубликованы только для хондроитина сульфата, комбинации хондроитина сульфата и гиалуроновой кислоты и пентосана полисульфата. В крупном проспективном нерандомизированном исследовании показано улучшение домена сексуальной функции у пациентов с интерстициальным циститом/МБС на фоне внутрипузырных инстилляций гиалуроновой кислоты [403]. Несмотря на то что эффективность внутрипузырных инстилляций хорошо доказана, различия в группах пациентов требуют более точной оценки диагностических данных [404].

- **Внутрипузырное введение гепарина**

На фоне введения гепарина в течение трех месяцев пациентам с МБС более чем в половине случаев отмечается улучшение симптомов с сохранением эффекта после года лечения [405]. В исследование Куо были включены женщины с синдромом ургентности/учащенного мочеиспускания и положительным калиевым тестом, которым вводили внутрипузырно гепарин в течение трех месяцев. Частота симптоматического улучшения составила 80% [406]. 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 два и 12 месяцев терапии [407].

В небольшой группе пациентов с МБС показана умеренная эффективность гипербарической оксигенации. Недостатки метода включают высокую стоимость, ограниченную доступность метода и большую длительность лечения [126].

Методы лечения МБС с ограниченной эффективностью

Циметидин

В литературе представлены ограниченные данные по краткосрочному улучшению симптомов МБС на фоне циметидина [408]. Препарат превосходит плацебо через три месяца терапии в отношении показателей шкал симптомов, боли и ноктурии, хотя в слизистой мочевого пузыря не было гистологических изменений ни в одной из групп [409].

Простагландины

Мизопростол является простагландином, который регулирует различные иммунологические каскады. После трех месяцев терапии мизопростолом у 14 из 25 пациентов отмечалось симптоматическое улучшение, а в 12 случаях оно сохранялось в течение шести месяцев [410]. Частота нежелательных явлений составила 64%.

L-аргинин

Пероральная терапия субстратом NO-синтазы L-аргинином позволяет уменьшить симптомы МБС [134, 411, 412]. У пациентов с МБС повышен уровень NO [413]. Тем не менее другие авторы не показали симптоматического улучшения или изменения синтеза NO на фоне лечения [414, 415].

Оксибутинин является антихолинергическим препаратом, применяемым при гиперактивности детрузора. Внутрипузырное введение оксибутина в комбинации с тренировкой мочевого пузыря улучшает функциональную вместимость, объем при первом позыве и цистометрическую емкость [416]. 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 [417]. 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 [418–422]. Из-за высокой частоты осложнений инстиляции хлорпактина больше не рекомендуются [418, 419, 421, 423, 424].

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 [425].

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 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. В целом в литературе представлены данные низкого качества, которые получены из отдельных исследований [339].

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. У комбинированных контрацептивов и монопрепаратов прогестина основные механизмы включают подавление овуляции и изменение состава шеечной слизи, которая ингибирует проникновение сперматозоидов. Гормональные препараты, особенно монопрепараты с низкой дозой прогестинов и экстренные контрацептивы, влияют на эндометрий, теоретически нарушая имплантацию. Их эффективность в качестве контрацептивов составляет 92–99,9% [261]. Точный механизм действия внутриматочных контрацептивных средств до конца не изучен. Современные данные свидетельствуют о том, что они оказывают первичное влияние еще до фертилизации, снижая возможности сперматозоидов оплодотворить яйцеклетку. Их эффективность достигает 99% [426].

Гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ) связывается со специфическими рецепторами в клетках гипофиза. Продолжительная активация рецепторов ГнРГ приводит к их десенсibilизации 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 [427].

*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 [428]. В литературных обзорах не показано положительного влияния инъекций ботулотоксина в триггерные точки [429]. 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 [430]. Кроме того, ботулотоксин вводят на уровне сфинктера для улучшения функции мочеиспускания или дефекации. Расслабление сфинктера уретры позволяет устранить проблемы с мочевым пузырем и вторично снимает спазм. В когортном исследовании 13 пациентов с ХТБ ботулотоксин вводили в наружный сфинктер уретры, и 11 больных отмечали субъективное уменьшение боли с 7,2 до 1,6 балла по ВАШ [431].

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 H_2O . Хотя показано улучшение симптомов диспареунии и дисменореи, препарат не оказывал влияния на тазовую боль, не связанную с менструальным циклом [432]. В следующем двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании той же группы авторов миалгия тазового дна определялась по двум критериям – болезненность при сокращении и гипертензия (> 40 см H_2O). 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 [391]. Тем не менее в недавно проведенном небольшом рандомизированном исследовании не показано эффективности ботулотоксина типа А [433].

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-адреностимуляторов [434]. Другие варианты лечения включают топический дилтиазем и ботулотоксин типа А [435]. 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 гуанилат циклазы С с минимальной абсорбцией, в дозе 290 мкг один раз в сутки статистически значимо уменьшает абдоминальную боль (48,9% по сравнению с 34,5% в группе плацебо) и проявления СРК с запорами после 26 недель лечения [436]. 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.

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 [437], 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 по отдельности.

5.2.2.2. Сравнение препаратов одной и разных группы в плане эффективности и безопасности Парацетамол (ацетаминофен)

Парацетамол является хорошо переносимым анальгетиком своего класса. Он обладает антипиретическим, анальгетическим эффектом с центральным механизмом действия [438]. Его, как правило, можно приобрести без назначения врача. По данным литературы, парацетамол эффективен в лечении соматической и артритической боли [439].

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 нерцеписурным и, как правило, хорошо переносятся. В литературе не представлено убедительных данных о более высокой эффективности одного НПВС над 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 дисменорее [440], 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 [441], 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 [442]. 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 показателей не относится 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.

Антидепрессанты

Трициклические антидепрессанты

Трициклические антидепрессанты (ТЦА) имеют различные механизмы действия, включая блокирование рецепторов к ацетилхолину, ингибирование обратного захвата серотонина и норадренали-

на и блокирование рецепторов к H1-гистамину. Кроме того, они обладают анксиолитическим действием [443], и их использование часто ограничено побочными эффектами. ТЦА длительное время применяются для купирования боли и включены в обзор базы данных Кокрана [444], результаты которого свидетельствуют об их эффективности в лечении нейропатической боли. Самым часто применяемым препаратом является amitриптилин 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 [442]. 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 [445]. 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 [444–446].

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 [442].

Карбамазепин долгое время применяется при нейропатической боли. В литературе показана его эффективность [447]. 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 [448]. 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 в фармакологический справочник, и многие врачи, как правило, не превышают дозу 2,4 мг/сут, разделенную на несколько приемов (чаще всего три раза в сутки). В исследовании женщин с ХТБ показано, что габапентин в виде монотерапии или комбинации с amitриптилином превосходит по анальгетическому эффекту монотерапию amitриптилином [449]. Результаты недавно опубликованного пилотного исследования свидетельствуют об эффективности и переносимости габапентина; необходимо провести более крупные исследования, чтобы прийти к окончательным выводам [450].

Прегабалин представляет собой часто используемый нейромодулятор с хорошими показателями эффективности при ряде нейропатических состояний, но NNT варьирует в зависимости от состояния [451]. 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 (представительной железе) представлено всего одно исследование, в котором не выявлено изменений общего показателя шкалы симптомов, несмотря на улучшение отдельных доменов (боль, качество жизни). Высокая частота побочных эффектов требует проведения большего числа исследований [374]. Как и у габапентина, побочные эффекты встречаются достаточно часто и могут быть причиной отказа от приема. Другие противосудорожные препараты редко используются для лечения боли. При нейропатической боли можно применять другие препараты, но правильнее, чтобы их назначали специалисты по купированию боли, обладающие опытом их использования. Показаниями 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 эффективны у небольшого числа пациентов. Больные часто перестают принимать пероральные опиаты из-за побочных эффектов или недостаточного анальгетического эффекта [452]. 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 [453]. Кроме того, доступна информация для пациентов в онлайн-режиме [454, 455]. В обзоре по ХТБ (предстательной железе) представлено всего одно исследование, в котором не выявлено изменений общего показателя шкалы симптомов, несмотря на улучшение отдельных доменов (боль, качество жизни). Высокая частота побочных эффектов требует проведения большего числа исследований [374]. 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 гипералгезии, связанной с приемом опиатов; ситуация, в которой пациенты, принимающие препараты, парадоксально становятся более чувствительными к болевым стимулам [456, 457]. Другой причиной для 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 три дня или один 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-аспаратного рецепторов (НДМА). Его используют для лечения нейропатической боли [458].

В ряде случаев оксикодон превосходит по эффективности морфин, например при гипералгезии, включая висцеральную боль [459].

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

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 [115]. В исследовании сравнивали гидродистензию и ее комбинацию с внутривезикулярным введением ботулотоксина типа А [480]. У всех пациентов наблюдалось симптоматическое улучшение, но в группе монотерапии через месяц у 70% пациентов вновь появились симптомы, а в группе комбинированного лечения через три 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 три месяца [461]. Более чем у 50% пациентов сохранялось улучшение через девять 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 [463–466]. В рекомендациях Американской ассоциации урологов введение ботулотоксина рассматривают в качестве уже четвертой линии терапии [467].

Трансуретральная резекция, коагуляция и лазерное лечение

Эндоурологическое разрушение ткани мочевого пузыря проводится с целью удаления изменений уротелия, преимущественно язв Гюннера. С 1970-х гг. описана эффективность резекции и фульгурации в устранении симптомов с сохранением эффекта, как правило, более трех лет [468, 469]. Кроме того, трансуретральная лазерная абляция позволяет купировать боль и urgency на длительное время [470].

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 они устраняют 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 [471]. В литературе практически нет данных о том, что при сохранении патологической ткани у пациентов с МБС наблюдается устранение симптомов [112, 472].
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 [473–475].
3. Субтригональная цистэктомия. Субтригональная резекция имеет потенциал к удалению треугольника как возможной локализации заболевания ценой необходимости реимплантации мочеточников. Патология треугольника описана у 50% пациентов и считается причиной неэффективного лечения при его сохранении [476]. Напротив, в другом исследовании [477] показано, что после супратригональной резекции у шести из 17 пациентов полностью разрешились симптомы [476]. 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 [478].
4. Цистэктомия с формированием подвздошного кондуита по-прежнему занимает первое место в США среди методов хирургического лечения МБС [479]. 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 формировании континентного пауча после энтероцистопластики или континентной деривации мочи рекомендуется выполнять ретубуляризацию ранее использованного сегмента кишки для формирования кондуита [480]. Важно отметить, что после илеоцистопластики описаны случаи беременности с родоразрешением путем кесарева сечения в нижнем сегменте [480, 491].

Простатический болевой синдром

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) [482]. 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 [483].

Хронический анальный болевой синдром

При хроническом анальном болевом синдроме после операций с использованием аппаратного шва, например геморроидопексии (РРН) 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 [484]. Эффективность операции выше при раннем иссечении рубцов (до 3–6 месяцев после появления болевого синдрома).

Уретральный болевой синдром

В настоящее время нельзя дать рекомендации по специфическому лечению. Оказание помощи должно быть многопрофильным и мультимодальным [485]. 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 [486]. Большинство публикаций по лечению уретрального болевого синдрома подготовлены психологами [180].

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 [487, 488].

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 [489, 490].

У пациенток с аденомиозом единственным радикальным методом является гистерэктомия, но в ряде случаев эффективны 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 трансплютеальный, но в качестве альтернативы можно использовать промежуточный доступ, особенно если повреждение нерва связано с операциями на малом тазу [187, 251, 491–495]. К настоящему времени проводилось только одно проспективное рандомизированное исследование [493]. Его результаты свидетельствуют о том, что при длительности боли менее шести лет улучшение после хирургического лечения наблюдается у 66% пациентов (по сравнению с 40% при длительности боли более шести лет). Декомпрессия эффективна не во всех случаях. При обсуждении с пациентами хирургического лечения при условии точного диагноза они в большинстве случаев соглашались на операцию, но у многих из них сохраняются симптомы, которые требуют дальнейшего лечения.

5.3.2. Нейромодуляция

Проводить нейромодуляцию при хронической тазовой боли может только соответствующий специалист. Эти методы применяются исключительно в рамках более широкой программы лечения и требуют динамического наблюдения. В литературе накапливается научная база и расширяются

возможные методы лечения (стимуляция спинного мозга, крестцового сплетения, дорсального ганглия или периферических нервов). Эти дорогие интервенционные методы показаны при неэффективности других видов лечения. По этой причине в настоящей публикации им не уделяется большого внимания. В Великобритании опубликованы рекомендации по стимуляции спинного мозга при нейропатической боли [496]. 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 [497]. 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 [498]. Отдаленные результаты подтверждены в ретроспективном исследовании пациентов, проходивших лечение с 1994 по 2008 г. [499]. Постоянная имплантация показана больным с улучшением симптомов не менее чем на 50% после временной стимуляции периферических нервов [499]. Медиана наблюдения составила 61,5 месяцев. 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 г. по 2004 г. [448], средние пред-/послеоперационные показатели тазовой боли и urgency/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 обуславливает 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 [500–503].

Хронический анальный болевой синдром

При тазовой боли проводятся 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 трех случаях (два улучшения), а биологическая петля обратной связи была самым часто используемым методом с наиболее выраженным эффектом у пациентов с нарушением дефекации (29 больных, 17 улучшений) [435]. Эффективность сакральной нейромодуляции описана в двух неконтролируемых исследованиях, в которых показано улучшение примерно у половины пациентов [504, 505]. Martellucci et al. оценивали сакральную нейромодуляцию у 27 пациентов, включая 18 больных после хирургических вмешательств на органах таза. Тестовый период прошли 16 (59%) пациентов, которым была выполнена окончательная имплантация с отдаленным наблюдением (37 месяцев) и стойким ответом. Нейромодуляция была неэффективной у больных после операций с использованием аппаратного шва [505]. 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 шести месяцев. Метод позволил уменьшить выраженность боли, улучшить качество жизни и сексуальную функцию [506]. 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 [61]. 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 использовать процедуры с более стойким эффектом (например, радиочастотную стимуляцию). В литературе практически нет данных по применению этих методов при хронической неонкологической боли.

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 [507]. Кроме того, инъекция имеет диагностическую ценность. К настоящему времени показано, что повреждение срамного нерва может происходить в нескольких локализациях. Дифференциальная блокада срамного нерва позволяет определить зону сдавления срамного нерва [249–259].

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 [508].

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 ДУВЛ, 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
Предлагайте мультимодальное и фенотипически направленное лечение ПБС	А
При длительности симптомов ПБС менее года рекомендуется назначать антибактериальную терапию (хинолоны или тетрациклины) пациентам, которые не получали лечение, в течение минимум шести недель	А
Пациентам с длительностью ПБС менее года рекомендуется назначать альфа-блокаторы	А
При ПБС рекомендуется использовать высокие дозы пентосана полисульфата	А
При ПБС рекомендуется акупунктура	В
При ПБС рекомендуется использовать НПВС, но следует учитывать отдаленные побочные эффекты	В
При ПБС с выраженным психологическим стрессом рекомендуется психологическое лечение, направленное на болевой синдром	В

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 синергическим 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 ЗС типа эффективна трансуретральная резекция (коагуляция и лазерная абляция)	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
Предлагайте подтип- и фенотип-ориентированную терапию для лечения МБС	А
Наряду с пероральной терапией или более инвазивными методами лечения МБС следует использовать мультимодальную, физио- или психотерапию	А
Назначайте амитриптилин при МБС	А
Рекомендуйте пероральный пентосан полисульфат натрия для лечения МБС	А
Рекомендуется проводить пероральную терапию пентосаном полисульфатом в комбинации с подкожным введением гепарина, особенно при неэффективности монотерапии пентосаном полисульфатом	А

Рекомендации	СР
Перед использованием более инвазивных методов лечения рекомендуется проводить внутривезикулярную терапию лидокаином в комбинации с бикарбонатом натрия	А
Перед использованием более инвазивных методов лечения рекомендуется проводить внутривезикулярную терапию пентосаном полисульфатом в виде монотерапии или в комбинации с пероральным бикарбонатом натрия	А
При неэффективности внутривезикулярных инстилляций показано подслизистое введение ботулотоксина типа А	А
Все аблативные методы являются последним вариантом терапии и должны проводиться хирургами, обладающими опытом в лечении МБС	А
Перед использованием более инвазивных методов лечения рекомендуется проводить внутривезикулярную терапию гиалуроновой кислотой	В
Перед использованием более инвазивных методов лечения рекомендуется проводить внутривезикулярную терапию хондроитина сульфатом	В
Только при МБС ЗС типа показана трансуретральная резекция (или коагуляция, или лазерная абляция) измененной слизистой мочевого пузыря	В
Перед более инвазивными вмешательствами рекомендуют нейромодуляцию	В
Рекомендуется изменять диету	С
Перед более инвазивными вмешательствами рекомендуют внутривезикулярное введение гепарина в виде монотерапии или в рамках комбинированного лечения	С
При неэффективности внутривезикулярной терапии показано введение ботулотоксина типа А в стенку мочевого пузыря и зону треугольника	С
Не рекомендуется проводить длительную терапию кортикостероидами	С
Не рекомендуется проводить гидродистензию мочевого пузыря для лечения МБС	С

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
Орхэктомия является методом последнего выбора при лечении мошоночного болевого синдрома	4
Рекомендации	СР
Следует начинать с общих методов лечения хронической тазовой боли	А
При консультировании пациентов перед вазэктомией информируйте их о риске появления боли	А
Для снижения риска мошоночной боли рекомендуется выполнять грыжепластику открытым, а не лапароскопическим доступом	А
При пластике паховой грыжи рекомендуется определять локализацию всех нервов семенного канатика	А
Из методов хирургического лечения рекомендуется микрохирургическая денервация семенного канатика	А
Мы рекомендуем не выполнять орхэктомию, кроме случаев, когда неэффективны все другие методы лечения, включая комплексное лечение боли	С

Рекомендации	СР
Следует начинать с общих методов лечения хронической тазовой боли	А
При консультировании пациентов перед вазэктомией информируйте их о риске появления боли	А
Для снижения риска мошоночной боли рекомендуется выполнять грыжепластику открытым, а не лапароскопическим доступом	А
При пластике паховой грыжи рекомендуется определять локализацию всех нервов семенного канатика	А
Из методов хирургического лечения рекомендуется микрохирургическая денервация семенного канатика	А
Мы рекомендуем не выполнять орхэктомию, кроме случаев, когда неэффективны все другие методы лечения, включая комплексное лечение боли	С

5.4.4. Лечение уретрального болевого синдрома

Резюме по данным литературы	УД
Отсутствует специфическое лечение уретрального болевого синдрома	4
Пациентам с выраженным стрессом, связанным с симптомами нарушения функции мочевого пузыря или уретры, рекомендуется психотерапия для снятия стресса и улучшения функционального состояния и качества жизни	4

Рекомендации	СР
Следует начинать с общих методов лечения хронической тазовой боли	A
Лечение уретрального болевого синдрома рекомендуется проводить в рамках многопрофильной и мультимодальной программы	B
При наличии стресса рекомендуется использовать психотерапию для снятия боли с целью улучшения функционального состояния и качества жизни	B

5.4.5. Лечение гинекологических аспектов хронической тазовой боли

Резюме по данным литературы	УД
При эндометриозе эффективны такие методы лечения, как 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 и гинекологические раки) эффективна фармакотерапия	3

Рекомендации	СР
При хорошо диагностированной патологии можно использовать такие методы лечения, как гормональная терапия или хирургические вмешательства	B
Для купирования боли при хронических заболеваниях рекомендуется использовать многопрофильный подход	B

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
Введение ботулинического токсина эффективно	1b
При анальной боли эффективна чрескожная электростимуляция большеберцового нерва	1b
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 и диссинергической дефекацией рекомендуется биологическая петля обратной связи	A
При хроническом анальном болевом синдроме показаны введение ботулинического токсина типа A и электрогальваническая стимуляция	B
При хроническом анальном болевом синдроме показана чрескожная электростимуляция большеберцового нерва	B
При хроническом анальном болевом синдроме показана сакральная нейромодуляция	C
При интермиттирующем хроническом анальном болевом синдроме показаны ингаляции с сальбутамолом	C

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	A

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 следует предлагать поведенческие стратегии пациентам и их партнерам	B
Для улучшения качества жизни и сексуальной функции рекомендуется тренировка мышц тазового дна	B

5.4.9. Лечение дисфункции тазового дна

Резюме по данным литературы	УД
Миофасциальная терапия эффективна	1b
Биологическая петля обратной связи повышает эффективность миофасциальной терапии	1a
Релизинг триггерных точек эффективен в лечении дисфункции мышц и отраженной боли	1a

Рекомендации	СР
Миофасциальная терапия является первой линией лечения	A
Биологическая обратная связь рекомендуется в качестве дополнения к физическим упражнениям пациентам с гиперактивностью тазового дна	A
При обнаружении миофасциальных триггерных точек рекомендуется воздействие давлением или иглоукалывание	A

5.4.10. Применение опиатов при хронической/неострой урогенитальной боли

Рекомендации	СР
Опиаты следует назначать только при неэффективности всех других вариантов лечения	A
Решение о длительном применении опиатной терапии принимается только специально обученным специалистом совместно с другими врачами (включая самого пациента и семейного врача)	A
При наличии в анамнезе или подозрении на прием запрещенных препаратов необходимо привлекать психиатра или психолога, занимающихся лечением боли и наркотической зависимости	A

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 шесть 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.

Рекомендации по описанию и градации осложнений после урологических вмешательств

Рекомендации EAU по описанию и градации осложнений
после урологических вмешательств

D. Mitropoulos (председатель), W. Artibani, M. Graefen, M. Remzi,
M. Rouprêt, M.C. Truss

Перевод: К.А. Ширанов

Научное редактирование: М.И. Коган

СОДЕРЖАНИЕ

1. ВВЕДЕНИЕ	6
1.1 Цели и задачи	6
1.2 Состав рабочей группы	6
1.2.1 Благодарности	6
1.3 Доступные публикации	6
1.4 История публикаций	6
1.4.1 Резюме по изменениям	6
2. МЕТОДЫ	6
2.1 Источники данных	6
2.2 Пересмотр	7
2.3 Будущие цели	7
3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ	7
3.1 Определение и эпидемиология	7
3.1.1 Травма органов мочеполовой системы	7
3.2 Классификация травмы	8
3.3 Первичная диагностика и лечение	8
4. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ТРАВМЕ ОРГАНОВ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ	8
4.1 Травма почки	8
4.1.1 Эпидемиология, этиология и патогенез	8
4.1.1.1 Определение и последствия	8
4.1.1.2 Виды повреждений	9
4.1.1.2.1 Тупая травма почки	9
4.1.1.2.2 Проникающие ранения почки	9
4.1.1.2.3 Классификация повреждений	9
4.1.2 Диагностика	9
4.1.2.1 Анамнез пациента и физикальное исследование	9
4.1.2.1.1 Рекомендации по сбору анамнеза и физикальному исследованию	10
4.1.2.2 Лабораторная диагностика	10
4.1.2.3 Методы визуализации: критерии рентгенологической оценки	10
4.1.2.3.1 Ультразвуковое исследование	11
4.1.2.3.2 Экскреторная урография	11
4.1.2.3.3 Интраоперационная пиелография	11
4.1.2.3.4 Компьютерная томография	11
4.1.2.3.5 Магнитно-резонансная томография	12
4.1.2.3.6 Радионуклидные исследования	12
4.1.3 Лечение	12
4.1.3.1 Консервативное лечение	12
4.1.3.1.1 Тупая травма почки	12
4.1.3.1.2 Проникающие ранения почки	12
4.1.3.1.3 Интервенционные рентгенологические методы	12
4.1.3.2 Хирургическое лечение	13
4.1.3.2.1 Показания для ревизии почки	13
4.1.3.2.2 Результаты хирургического лечения и реконструкции	13
4.1.4 Наблюдение	14
4.1.4.1 Осложнения	15
4.1.4.2 Рекомендации по наблюдению	15
4.1.5 Повреждение почки у пациентов с политравмой	16
4.1.5.1 Рекомендации по лечению пациентов с политравмой	16
4.1.6 Ятрогенные повреждения почки	16

1. ВВЕДЕНИЕ

Различия в стандартах клинической практики, рост расходов и ограничение в ресурсах в большинстве систем здравоохранения в течение последних 10 лет повышают интерес к оценке качества хирургической помощи [1-3]. В настоящее время основными методами оценки хирургических результатов при аудите и проверке качества являются показатели смертности и осложнений [4-6]. Таким образом, оценка травматичности лечения требует точных критериев хирургических осложнений. Хотя частота послеоперационных осложнений по-прежнему является самым частым суррогатным маркером качества операции [1, 3, 7], как правило, трудно оценить прямую причинно-следственную связь между операцией и осложнениями. Это, в свою очередь, несет риск недооценки хирургических осложнений, что может привести к значительным последствиям.

В большинстве опубликованных статей сделан акцент только на положительных результатах (например, трифекта при раке предстательной железы после радикальной простатэктомии) [8]. При этом осложнения каждого специфического доступа необходимо сравнивать систематическим, объективным и воспроизводимым способом. К настоящему времени отсутствуют общепринятые стандарты описания осложнений или рекомендации по представлению хирургических результатов. Структурированное описание и градация осложнений являются единственными аспектами качества опубликованных результатов. В 2002 г. Martin *et al.* предложили критерии, которые необходимо соблюдать при описании хирургических осложнений [9] (табл. 1). Clavien и Dindo предложили систему градации послеоперационных осложнений [10], которая в последующем была пересмотрена и валидирована [11] (Таблица 2).

Таблица 1. Критерии Martin et al. по точному и полному описанию хирургических осложнений [9]

Критерии	Требования
Метод сбора данных	Указан проспективный или ретроспективный характер данных
Длительность наблюдения	Представлен период времени, за который оценивали осложнения, например 30 дней или одна госпитализация
Амбулаторные данные	В исследовании описано, что в анализ включены осложнения, которые впервые развились после выписки
Описание осложнений	В публикации указано не менее одного осложнения со специфическими критериями включения
Показатели смертности и причины смерти	Количество пациентов, которые умерли в послеоперационном периоде с указанием причины смерти
Показатели травматичности и общее число осложнений	Количество пациентов с какими-либо осложнениями и общее число осложнений
Осложнения, специфические для вмешательства	
Используется система градации	Любая система градации осложнений, включая разделение на легкие и серьезные
Данные по длительности госпитализации	Представлена медиана или средняя длительность госпитализации
В анализ включены факторы риска	В исследовании указаны данные по стратификации риска и используемые методы

Таблица 2. Классификация хирургических осложнений Clavien-Dindo [11]

Степени	Определение
Степень I	Любое отклонение от нормального течения послеоперационного течения без необходимости фармакологических, хирургических, эндоскопических или интервенционных радиологических вмешательств. Допустимые препараты включают следующие: противорвотные, антипиретики, анальгетики, диуретики и электролиты. Кроме того, эта степень включает раневую инфекцию, «купированную у постели больного»
Степень II	Требуется применение препаратов, помимо перечисленных для степени I. В эту группу включены гемотрансфузии и полное парентеральное питание
Степень III	Необходимы хирургические, эндоскопические или интервенционные радиологические вмешательства
Степень III-a	Вмешательство без общей анестезии
Степень III-b	Вмешательство под общей анестезией
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
Степень IV-a	Нарушение функции одного органа (включая необходимость диализа)
Степень IV-b	Полиорганная недостаточность
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

Несмотря на эти предложения в настоящее время отсутствуют стандартные рекомендации или критерии для градации хирургических осложнений в области урологии. Необходимо, чтобы урологическое сообщество создало универсальные критерии для описания осложнений и результатов хирургических вмешательств для оценки эффективности различных методик и улучшения качества оказания помощи [12]. С помощью адаптации описания и градации осложнений можно потенциально улучшить оказание помощи различными путями:

- Лучше охарактеризовать хирургические осложнения, связанные с различными хирургическими вмешательствами.
- Сравнить различные хирургические осложнения, что важно из-за относительного отсутствия (< 1%) рандомизированных исследований в урологической литературе.
- Врачи смогут подробнее обсуждать с пациентами риски вмешательства по сравнению с другими хирургическими методами или медикаментозным лечением.
- Появляется возможность более точно определить последовательность мультимодального лечения.
- Раннее определение характера осложнений позволит заранее изменить оказание помощи для уменьшения последствий.
- Более точное сравнение результатов разных хирургов или опыта различных институтов.
- Определение критериев качества оказания помощи для бенчмаркетинга.

Целью нашей работы было проанализировать доступные системы градации хирургических осложнений и оценить изменение отношения врачей к описанию осложнений с использованием стандартизированных систем. Кроме того, мы хотели провести систематический анализ системы Clavien-Dindo (в настоящее время широко применяется для градации осложнений урологических вмешательств) и выявить недостатки в описании осложнений, а также составить рекомендации по развитию и внедрению в будущем новых систем, которые будут направлены на исходы, описываемые пациентами. Рабочая группа не учитывала интраоперационные осложнения, которые могут быть освещены в последующих рекомендациях.

1.1 История публикаций

Настоящая статья представляет собой повторную публикацию научной статьи, представленной в журнале European Urology, научном журнале EAU [13]. Решение о публикации статья принималось на основании двух рецензий.

В течение 2016 г. целью авторов является оценка использования и воспроизводимости предлагаемых систем градации осложнений. Эти результаты будут опубликованы после завершения оценки.

2. СБОР ИНФОРМАЦИИ

Нами проведен систематический обзор литературы для поиска стандартизированных систем описания и градации хирургических осложнений. Мы использовали две стратегии, чтобы оценить, изменилось ли отношение к описанию осложнений урологических вмешательств, и проанализировать применение системы Clavien-Dindo в урологии. Для первой цели (описания тенденции) мы провели анализ статей, в которых описывали осложнения после урологических операций, опубликованных в журнале European Urology, Journal of Urology, Urology, BJU International и World Journal of Urology в 1999-2000 и 2009-2010 гг. Критерии отбора включали 5 ведущих урологических журналов (основных урологических сообществ) на основании импакт-фактора и английский язык публикаций. Рабочая группа признает, что выбор импакт-фактора в качестве показателя качества является спорным, но считает, что он не оказывает влияния на достоверность результатов анализа. Вначале проводился поиск статей по оглавлению соответствующих журналов, после чего мы анализировали и оценивали полнотекстовые версии. Из анализа исключались статьи, в которых не описывались осложнения. Анализ проводился с помощью структурированной формы, которая была схожей для каждой статьи и журнала (форма 1).

Анализ данных для второй цели (систематическая оценка системы Clavien-Dindo, которая используется в настоящее время для описания осложнений урологических вмешательств) включал поиск в базах Medline/Embase по ключевым словам «Clavien», «урология» и «осложнения». Поиск позволил найти 63 публикации, в которых была представлена система Clavien-Dindo. Во время второго поиска слов «Clavien» или «Dindo» и «урология» в полном тексте статьи мы использовали поисковые системы отдельных урологических журналов и издательств и получили дополнительно 141 публикацию. Общее число подходящих публикаций составило 204. Все выбранные статьи были проанализированы с помощью структурированной формы (форма 2). Два автора по отдельности оценивали все статьи, и в случае отсутствия консенсуса публикацию представляли всем членам рабочей группы.

Название исследования:			
Опубликовано в:			
<input type="checkbox"/> European Urology	<input type="checkbox"/> Journal of Urology	<input type="checkbox"/> BJU International	<input type="checkbox"/> Urology
<input type="checkbox"/> World Journal of Urology			
Год публикации:			
<input type="checkbox"/> 1999/2000	<input type="checkbox"/> 2009/2010	номер	страница до
Исследование представляет собой:			
<input type="checkbox"/> Серия случаев	<input type="checkbox"/> Контролируемое исследование без рандомизации	<input type="checkbox"/> Проспективное, рандомизированное исследование	
<input type="checkbox"/> Метаанализ			
Уровень доказательности (Оксфордские критерии, модификация EAU):			
<input type="checkbox"/> 1a	<input type="checkbox"/> 1b	<input type="checkbox"/> 2a	<input type="checkbox"/> 2b <input type="checkbox"/> 3b
В исследовании описаны осложнения после (определить вмешательство):			
.....			
Использовали ли авторы стандартизированные критерии?			
<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет			
При использовании стандартизированных критериев они были:			
<input type="checkbox"/> Заранее определены авторами <input type="checkbox"/> Система Clavien – Dindo			
Число критериев Martin, которым соответствует публикация:			
<input type="checkbox"/> 0-2	<input type="checkbox"/> 3/4	<input type="checkbox"/> 5/6	<input type="checkbox"/> 7/8 <input type="checkbox"/> 9/10

Форма 1. Форма сбора данных для оценки осложнений после урологических вмешательств с использованием системы Clavien-Dindo

Название исследования:

Опубликовано в:

Год публикации: номер страница до

Исследование представляет собой:

Серия случаев Контролируемое исследование Проспективное,
 Метаанализ без рандомизации рандомизированное исследование

Уровень доказательности (Оксфордские критерии, модификация EAU):

1a 1b 2a 2b 3b

Число критериев Martin, которым соответствует публикация (0-10):

В исследовании описаны осложнения после (определить):

По Вашему мнению, правильно ли использовали классификацию Clavien – Dindo?

Да Нет

Если НЕТ, почему:

Форма 2. Форма сбора данных для оценки осложнений после урологических вмешательств с использованием системы Clavien-Dindo

3. СИНТЕЗ ДАННЫХ

3.1 Классификации, используемые для градации хирургических осложнений

При систематическом обзоре литературы в отношении стандартизированных систем, используемых для описания и градации хирургических осложнений мы нашли 5 систем (Таблица 3).

Таблица 3. Доступные системы классификации для описания осложнений

Классификация	Клиническая валидация	Простота	Степени тяжести
Clavien-Dindo	Да	Простая	I-V
MSKCC	Да	Простая	5
Система Accordion, сокращенная и расширенная версия	Нет	Простая	4 5
NSQIP	Да	Сложная	Тяжелая/ легкая
NCT-CTC	Да	Сложная	5

MSKCC = классификация Мемориального онкологического центра им. Слоун-Кеттеринга – модификация оригинальной классификации T92 Clavien [9, 14]; NSQIP = Национальная программа улучшения качества хирургической помощи (National Surgical Quality Improvement Programme)[3]; NCT-CTC = общие критерии токсичности Национального онкологического института (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) [15].

В 1992 г., Clavien *et al.* предложили стандартизированную систему для градации осложнений хирургического лечения, называемую T92 [10], основным критерием которой была необходимость вмешательства. Осложнения разделили на 4 степени, включавших 5 уровней. В 2004 г. Dindo *et al.* предложили модификацию системы T92 с использованием 5 степеней, содержащих 7 уровней (табл. 2) [11]. Модификация была точнее и в ней указывалось, приводит ли осложнение к вмешательству под общей анестезией, переводу в реанимационную палату или нарушению функции органа, и опять же, в ее основе лежал вид терапии, необходимой для лечения осложнений. Модифицированная классификация, известная как система Clavien-Dindo, валидирована и проверена на различия между наблюдателями в 10 центрах по всему миру [14]. Эта система широко применяется, с экспоненциальным ростом в течение последних лет, особенно в общей хирургии и уроло-

гии (рис. 3 и 4). Ряд авторов адаптировали обе системы для анализа специфических вмешательств, включая трансплантацию печени и почки от живого донора, что вносит некоторую путаницу [14].

Martin *et al.* предложили сокращенную модификацию системы T92 [9, 16], которая носит название классификации степени осложнений Мемориального онкологического центра им. Слоун-Кеттеринга. По своей сути она очень напоминает систему T92, но отличается по числам (подробности в табл. 1 в Strasberg *et al.* [17]).

В 2009 г. предложена система Accordion, представляющая собой гибкую классификацию, которую можно использовать в исследованиях различного размера и сложности [15] (Таблица 4). Ее можно найти в открытом доступе (<http://www.accordionclassification.wustl.edu>).

Таблица 4. Классификация тяжести послеоперационных осложнений: сокращенная и расширенная версия [15]

Сокращенная классификация	Расширенная классификация
<p>1. Осложнения легкой степени: требуются небольшие инвазивные процедуры, которые можно провести «у постели больного», включая установку внутривенного катетера, уретрального катетера и назогастрального зонда, и лечение раневой инфекции. Допускается физиотерапия и следующие препараты: противорвотные, антипиретики, анальгетики, диуретики и электролиты.</p> <p>2. Осложнения средней степени: необходимо проводить лечение препаратами, помимо перечисленных для осложнений легкой степени, например, антибиотиками. В эту группу включено тотальное парентеральное питание и гемотрансфузии.</p> <p>3. Осложнения тяжелой степени: требуют эндоскопических, интервенционных радиологических вмешательств или повторной операции, а также осложнения, приводящие к нарушению функции одного и более органов.</p> <p>4. Смерть Смерть в послеоперационном периоде.</p>	<p>1. Осложнения легкой степени: требуются небольшие инвазивные процедуры, которые можно провести «у постели больного», включая установку внутривенного катетера, уретрального катетера и назогастрального зонда, и лечение раневой инфекции. Допускается физиотерапия и следующие препараты: противорвотные, антипиретики, анальгетики, диуретики и электролиты.</p> <p>2. Осложнения средней степени: необходимо проводить лечение препаратами, помимо перечисленных для осложнений легкой степени, например, антибиотиками. В эту группу включено тотальное парентеральное питание и гемотрансфузии.</p> <p>3. Осложнения тяжелой степени: необходимы инвазивные вмешательства без общей анестезии. Требуют эндоскопических, интервенционных радиологических вмешательств или повторной операции* без общей анестезии.</p> <p>4. Осложнения тяжелой степени: операции под общей анестезией. Хирургическое лечение проводится под общей анестезией.</p> <p>5. Осложнения тяжелой степени: нарушение функции органов†.</p> <p>6. Смерть: смерть в послеоперационном периоде.</p>

* Примером служит ревизия раны под седативной анестезией с сохранением сознания и/или местной анестезией.

† При таких осложнениях, как правило, проводится лечение в условиях реанимации, но в ряде случаев при осложнениях более низкой степени, пациентов переводят в палату интенсивной терапии.

В системе здравоохранения ветеранов (VA) в 1994 г. создана Национальная программа улучшения качества хирургической помощи с целью выявления и градация нежелательных явлений, как одного из обязательных условий для процесса улучшения оказания помощи [3]. Эта система валидирована, основана на исходах и в нее включены данные с поправкой на предоперационные факторы риска. Она позволяет сравнить результаты различных клиник, в которых проводят обширные вмешательства, путем расчета отношения наблюдаемых и ожидаемых нежелательных явлений. Для постоянного улучшения качества определяются статистически низкие (< 1) или высокие (> 1) показатели. Ежегодное использование этой системы вносит вклад в улучшение стандартов оказания хирургической помощи и снижение показателей 30-дневной смертности и осложнений после сложных хирургических вмешательств (кроме операций на сердце) в системе здравоохранения ветеранов.

В 1983 г. впервые были созданы общие критерии токсичности Национального онкологического института (NCI-СТС) [15], целью которых было выявление и оценка степени нежелательных явлений химиотерапии у онкологических больных. В 1998 г. систему обновили и расширили (СТС v2.0), включив острую токсичность лучевой терапии и ограниченные критерии, применимые к хирургической помощи. В 2003 г. предложена общая терминология критериев нежелательных явлений (СТСАЕ v3.0), подходящая для всех возможных вмешательств, которая организована по категориям систем органов (включены все системы органов) и состоит из 370 различных критериев. Нежелательные явления определяются как любое новое явление, которое может не быть связано с лечением. В табл. 5 представлены критерии градации. Критерии поздней и острой токсичности объединены в одну общую систему и применяются без учета времени развития. В настоящее время не рекомендуется применять старое «правило 90 дней», поскольку каждое исследование является уникальным. Новую систему СТС можно применять при всех возможных вмешательствах, и она организована по категориям систем органов (включены все органы) с 370 различными критериями. Основное значение при описании ранних осложнений имеют непредвиденные серьезные и угрожающие жизни (степень 3 и 4) последствия операций. СТСАЕ v3.0 доступна на сайте Программы оценки онкологического лечения (Therapy Evaluation Program Website) (www.ctep.info.nih.gov).

Таблица 5. Классификация нежелательных явлений противоопухолевого лечения Национального онкологического института [15]

Степень	Критерии
Степень 1	Минимальное по тяжести нежелательное явление, которое обычно протекает бессимптомно и не влияет на функциональные критерии эффективности (в таких случаях, как правило, не требуются вмешательства или дополнительные препараты)
Степень 2	Средней тяжести, как правило, симптомное. В ряде случаев требуются такие вмешательства, как местное лечение или дополнительные препараты (они могут нарушать специфические функции, но не влияют на активность в повседневной жизни)
Степень 3	Тяжелые и очень нежелательные симптомы, как правило. (могут потребоваться более серьезные вмешательства, включая операцию или госпитализацию)
Степень 4	Потенциально угрожающие жизни признаки, катастрофические, инвалидизирующие, приводящие к потере органа, функции органа или конечности

Совсем недавно, Международная урогинекологическая ассоциация (IUGA) и Международное общество по удержанию мочи (ICS) создали объединенную группу по терминологии осложнений, связанных с установкой протезов и сеток при операциях на тазовом дне у женщин [18]. В итоговом документе предложены определения специфических осложнений, разделены местные осложнения, осложнения со стороны окружающих органов и системные осложнения. Также предложены новые термины и подробно описаны такие определения, как контракция, выпячивание, разделение, выход, экструзия, перфорация, расхождение и образование слепого хода. Классификация основана на категории, времени и локализации осложнений с целью включения любых клинических сценариев в кодовую систему, в которой используются три цифры и три (или четыре) буквы. К ним можно добавить строчные буквы для указания наличия и типа боли. Противники классификации ICS-IUGA считают, что она является сложной и трудной для освоения. Основная ее цель заключается в создании общего языка и обеспечении однородного реестра для улучшения качества хирургических вмешательств на тазовом дне с использованием сеток и протезов.

3.2 Отношение урологов к описанию осложнений

В окончательный анализ включено 874 из 1261 публикаций. Тип исследований, в которых описывали осложнения, между двумя периодами времени не отличался (1999-2000 и 2009-2010) ($p > 0,1$). Большинство статей представляли собой серии случаев (рис. 1). При этом наблюдается сдвиг в количестве исследований, в которых соблюдалось большинство критериев Martin (рис. 2), а также количестве исследований, в которых для градации осложнений использовали стандартизированные критерии или систему Clavien-Dindo (рис. 3).

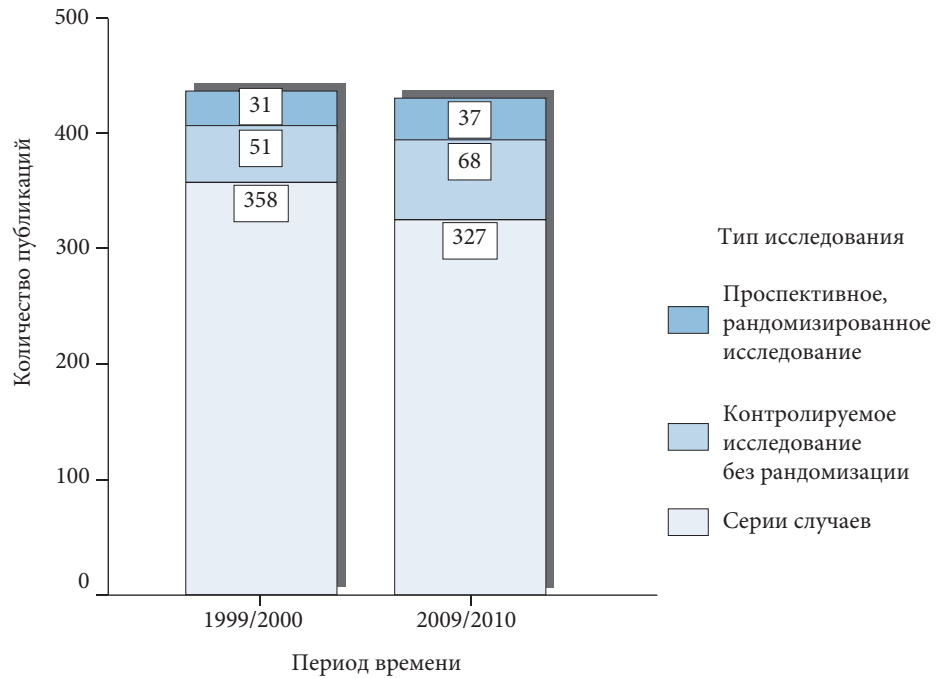


Рис. 1. Сравнительное распределение публикаций, в которых описываются осложнения урологических операций по типу исследований и периоду времени

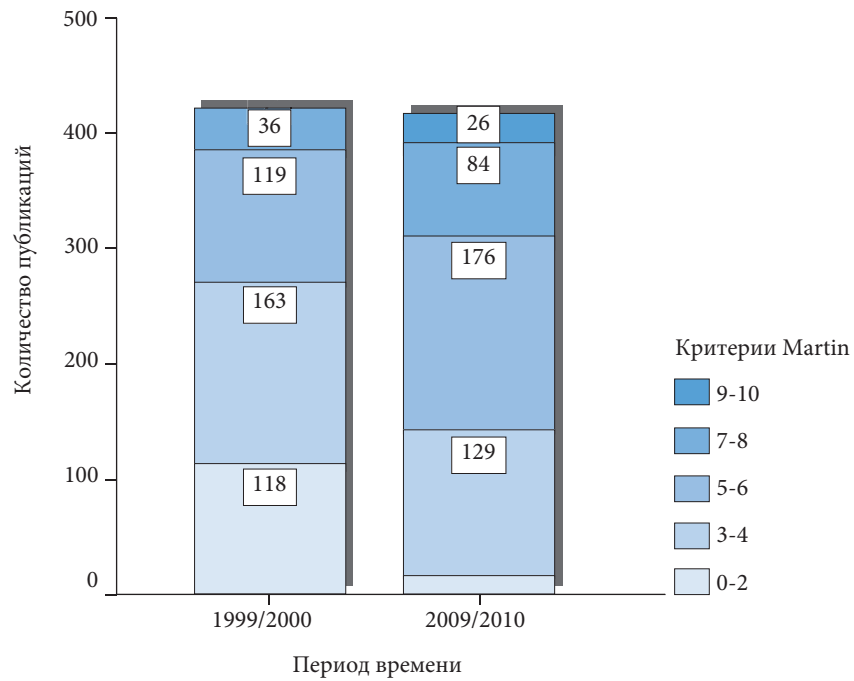


Рис. 2. Сравнительное распределение публикаций, в которых описываются осложнения урологических операций по количеству критериев Martin периоду времени

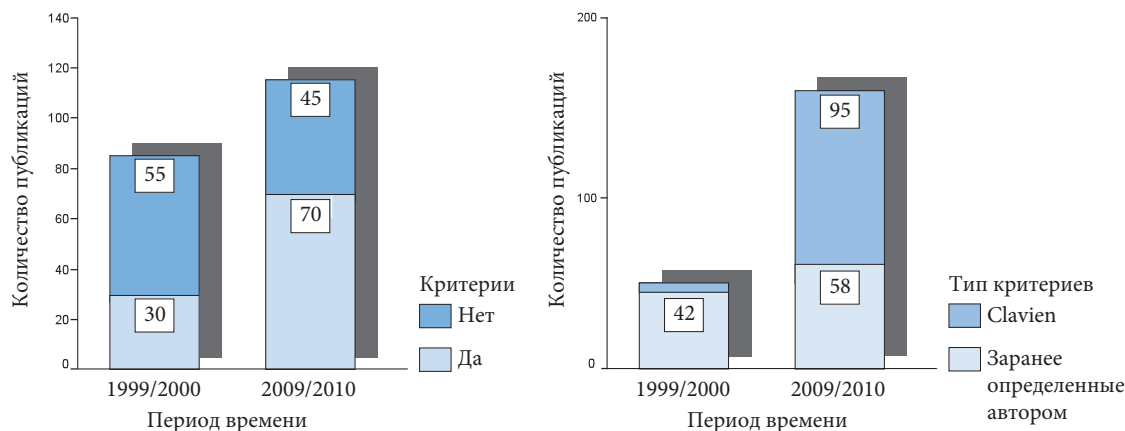


Рис. 3: Сравнительное распределение публикаций, в которых описываются осложнения урологических операций по периоду времени, по использованию стандартизированных критериев (слева), и в случае, если они были, применению системы Clavien-Dindo (справа)

3.3 Оценка системы Clavien-Dindo для описания осложнений после урологических операций

При литературном поиске было найдено 204 статьи, опубликованные в следующих журналах:

- Urology 38
- Journal of Urology 37
- Journal of Endourology 35
- European Urology 34
- BJU International 19
- World Journal of Urology 15
- и ряде других 26

В литературе наблюдается рост количества публикаций, в которых для описания осложнений после урологических вмешательств используется классификация Clavien-Dindo (рис. 4). Большинство исследований, представляли собой серии случаев и в 77,9% они соответствовали > 7 критериям Martin (диапазон: 3-10; в среднем: 7.5; стандартное отклонение: 1.5). Подавляющее большинство публикаций относились к новым технологиям (лапароскопические/робот-ассистированные вмешательства), и только 13,2% статей были посвящены открытым операциям. В 72 публикациях неправильно использовали классификацию Clavien-Dindo (35,3%): 8 раз ее применяли для описания/оценки степени интраоперационных осложнений; 6 раз авторы использовали собственную модификацию системы Clavien-Dindo; в 27 исследованиях авторы группировали осложнения как серьезные (степень Clavien-Dindo > 3) и легкие без указания специфических осложнений; и в 31 публикации авторы не указывали степень осложнений.

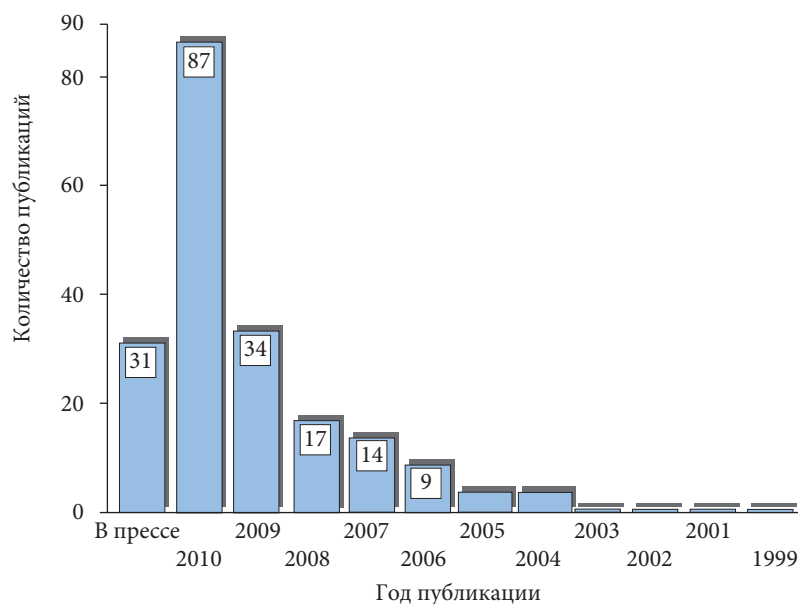


Рис. 4: Распределение исследований, в которых описываются осложнения урологических операций по системе Clavien-Dindo

3.4 Обсуждение

В настоящее время по-прежнему отсутствует стандартизация описания хирургических осложнений, что затрудняет интерпретацию эффективности хирургического лечения и оценку качества [5, 7, 19]. Хотя многие хирурги считают, что их субъективное мнение является главным при определении того, что считать осложнением, значение интуиции хирурга во многих ситуациях переоценивается, поскольку в ней нет объективных критериев и она зависит, преимущественно, от опыта самого врача [4, 7, 20]. Во-вторых, хирургическое осложнение не является фиксированным событием. Напротив, оно зависит от опыта хирурга, кривой обучения, сопутствующих заболеваний и факторов риска пациента и доступных ресурсов. Хирургическое осложнение в Западных странах может не восприниматься или оцениваться как осложнение в неурбанизированных или менее развитых странах. Кроме того, осложнение в 2016 г. через несколько лет может перестать считаться таковым, когда будет глубже изучена патофизиология основного заболевания. Поскольку хирургическая техника и оборудование улучшаются, то, что раньше считалось неизбежным отрицательным результатом, может получить статус чисто хирургического осложнения [2, 5, 7]. Наконец, парадоксально, но чем выше ожидания хирурга и пациента, тем больше вероятность осложнений [21, 22]. Клиническая значимость описывания хирургических осложнений, прежде всего, связана с быстрым распространением технологий и тем, что степень рекомендаций основана на уровне доказательности в соответствующих исследованиях. В области хирургии редко проводятся рандомизированные контролируемые исследования с высоким уровнем доказательности, и это ограничение приводит к небольшому числу рекомендаций. Необходимо помнить о том, что рекомендации могут быть основаны только на хирургических данных. Таким образом, в этой области имеется различие между реальностью ежедневной хирургической практики и значением рекомендаций низкой степени. Научное качество статьи связано не только с уровнем доказательности. Использование более строгой методологии и связанной с консенсусом градации осложнений, вероятно, позволят улучшить качество научной литературы в хирургии. Возможно, что это обновит интерес в повседневной клинической практике самих хирургов. Кроме того, это позволит составить рекомендации по профилактике осложнений, что является самым важным вопросом в улучшении качества оказания помощи.

При описании хирургических осложнений не всегда удастся избежать субъективности, но ее следует максимально уменьшать [4]. Кроме того, представители различных сторон (пациенты, специалисты здравоохранения и плательщики третьей стороны) и различные хирургические общества (урологи, ортопеды и сосудистые хирурги) смотрят, оценивают и воспринимают осложнения по-разному. В настоящее время отсутствуют общепринятые стандарты или критерии тяжести хирургических осложнений. В классификации Clavien-Dindo предложены следующие типы хирургических исходов:

1. Хирургическое осложнение: любое отклонение от нормального течения послеоперационного периода, которое не является неизбежным следствием операции и не связано с невозможностью излечения.
2. Неэффективность: заболевания или состояния, которые не меняются после операции.
3. 3. Последствия: состояния, которые являются следствием операции и их развитие неизбежно, например образование рубцов или невозможность ходить после ампутации.

На основании анализа литературы, со ссылкой на систему Accordion [17], подходящим определением для осложнения является комбинация следующих терминов: явление, не связанное с целями вмешательства, непреднамеренный результат вмешательства, явление, которое по времени тесно связано со вмешательством, что-то, что вызывает отклонения от нормального течения послеоперационного периода, явление, которое требует изменения тактики лечения или что-то, что вызывает страдание (например, напрямую из-за болевого синдрома или косвенно, требуя проведения дополнительных вмешательств).

В отличие от осложнения, последствия вмешательства необходимо определять как результат, наступающий через какое-то время. Риск последствий непосредственно связан с характером самой операции (сахарный диабет после резекции поджелудочной железы, отторжение после трансплантации, хромота после ампутации, диспноэ после пульмонэктомии или нарушение функции почек после нефрэктомии по поводу опухоли). Неэффективность определяется как неспособность достичь цели вмешательства (удалить все камни во время уретероскопии или чрескожной хирургии, рецидив опухоли, стриктуры или восстановление проходимости в случае, если целью операции была окклюзия). Последствия вмешательства и неэффективность следует описывать отдельно от осложнений [14].

Осложнения, которые приводят к длительной инвалидизации, рассматриваются как последствия осложнений. Инсульт и острая почечная недостаточность, развивающиеся после операции, считаются осложнением, их следует описывать именно таким образом. При этом длительную

афазию после инсульта или хроническую почечную недостаточность после острой необходимо расценивать как последствия осложнений. По этой причине, они описываются в отдельном разделе, отведенном для отдаленных последствий.

Пациенты и их лечащие врачи не всегда подразумевают одного и то же, когда используют термин осложнение. В ряде исследований показаны значительные различия в описании нежелательных явлений и последствий лечения при сравнении мнения пациентов и врачей [21]. В литературе можно взять стандартную информацию по возможным осложнениям, которую можно дать пациенту перед хирургическим вмешательством, а специфическая информация предоставляется клиникой (домашняя страница или информационные брошюры) или при обсуждении с лечащим врачом. Эта информация может быть запутанной в том, что считать осложнением, и стандартизированная система, которая используется не только для описания осложнений, но и для консультирования пациентов, имеет важное значение для реалистичного представления результатов лечения. В современной литературе пациенты, как правило, описывают более высокую частоту и тяжесть нежелательных явлений по сравнению с их врачами [23]. В недавно проведенном рандомизированном исследовании Steinsvik *et al.* показали, что ряд нежелательных явлений, включая расстройство кишечника, переоцениваются врачом [24]. Переоценка и, в особенности, недооценка осложнений врачом приводит к спутанности и различиям между ожиданиями пациентов и реальной картиной.

Schroeck *et al.* оценивали факторы, связанные с удовлетворенностью и разочарованием после открытой и робот-ассистированной простатэктомии [22]. Больные, которые проводилась робот-ассистированная операция, были чаще разочарованы и недовольны, что не всегда необходимо интерпретировать, как следствие плохого результата, а скорее это связано с более высокими ожиданиями от инновационного метода. В связи с этим авторы предлагают урологам тщательно обсуждать с пациентами риски и преимущества новых технологий для минимизации разочарования и максимальной удовлетворенности.

Эти примеры поддерживают идею о том, что реалистичное консультирование имеет важнейшее значение для процесса принятия решения и удовлетворенности достигнутым результатом. Общепринятая система градации хирургических осложнений даст возможность попробовать стандартизировать описание интра- и периоперационных осложнений. Кратко-, средне- и долгосрочные последствия хирургической операции, включая эректильную дисфункцию или недержание мочи после радикальной простатэктомии, не входят в данную классификацию и их необходимо описывать с использованием других валидированных инструментов.

Стандартизированная классификация и система градации хирургических осложнений имеют важное значение для интерпретации результатов, их сравнения между различными центрами или хирургами, или сравнения техник в случае, если рандомизированные исследования отсутствуют или их сложно выполнить (сравнение малоинвазивных методов и открытых операций). Урологическое сообщество, по-видимому, старается соответствовать современным требованиям, поскольку в последних исследованиях чаще используются стандартизированные критерии для описания осложнений (48,3% и 35,3%) (рис. 3). В онкоурологических статьях, опубликованных с января 1995 г. по декабрь 2005 г. этот показатель составил 33%, и только в 19% (6% из общего числа) использовали числовую систему градации [12]. Система Clavien-Dindo получила широкую распространенность в общей хирургии [14] и урологии (рис. 3, и рис. 4). В клинических базах данных, разработанных и контролируемых врачами, частота осложнений недооценивается [25]. Недостатком системы Clavien-Dindo является ее недостоверность при заполнении данных резидентами, хотя при контроле степень осложнений была правильной в 97% случаев. По этой причине авторы считают, что хирургические результаты должны оценивать опытные специалисты [2]. Особое внимание следует уделить правильному использованию системы Clavien-Dindo, поскольку она не разработана/не валидирована для градирования интраоперационных осложнений, и любые модификации и пересмотры могут вносить путаницу [14].

Классификация и градация тяжести хирургических осложнений имеют важное значение, хотя это не единственный критерий качества при описании результатов лечения. Примерно 40% исследований в общей хирургии и 23% работ в онкоурологии [2] соответствуют 7 и более критериям Martin. Примечательно, что 77,9% публикаций, в которых использовалась классификация Clavien-Dindo для описания осложнений после урологических вмешательств, соответствовали 7 и более критериям, подчеркивая, что она вносит вклад в более высокое качество статьи.

Помимо вклада отдельного хирурга и учреждения, результаты хирургического лечения зависят от исходных факторов риска пациента [26]. По этой причине их всегда необходимо описывать и включать в анализ. Значительная часть послеоперационных осложнений развиваются после выписки [27]; вследствие чего необходимо продлевать длительность наблюдения в послеоперацион-

ном периоде. Другие показатели качества оказания помощи включают повторные госпитализации и повторные операции [28], которые также необходимо включать в предварительное и окончательное описание.

4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время имеется острая необходимость в универсальном описании осложнений урологических вмешательств, которые помогут всем лицам, вовлеченным в процесс оказания помощи и публикации научных статей (авторы, рецензенты и редакторы). Урологи в значительной мере изменили свое отношение к использованию стандартизированных критериев при описании осложнений, с экспоненциальным ростом количества статей, в которых представлена классификация Clavien-Dindo. Однако в ряде публикаций (35,3%) ее использовали неправильно. При описании результатов урологических вмешательств комитет предлагает соблюдать следующие положения:

- Дать определение Вашим осложнениям.
- Предпочтительно использовать стандартизированную систему; настоятельно рекомендуется классификация Clavien-Dindo.
- При использовании классификации Clavien-Dindo, необходимо представлять таблицу всех осложнений с соответствующей степенью или описывать осложнения по степени.
- При мультимодальном лечении рекомендуется использовать классификацию NCI-CTC.
- Для улучшения градации осложнений необходимо следовать обновленным критериям качества (табл. 6).
- Определить метод сбора данных: ретроспективный, проспективный, через: анализ историй болезни, телефонный опрос, личное интервью, другое.
- Определить, кто собирал данные: врач, медсестра, специалист по работе с данными, другое лицо и принимал ли он/она участие в лечении.
- Указать длительность наблюдения: 30 дней, 60 дней, 90 дней, > 90 дней.
- Включить амбулаторную информацию.
- Включить данные по летальности и причинам смерти.
- Включить определение осложнений.
- Определить осложнения, специфические для операции.
- Использовать классификацию тяжести послеоперационных осложнений (избегать разделения на легкую/тяжелую) – настоятельно рекомендуется использовать классификацию Clavien-Dindo.

Таблица 6. Критерии качества для точного и полного описания результатов хирургического лечения

1	Определить метод сбора данных: ретроспективный _ проспективный _ через: анализ историй болезни _ телефонный опрос _ личное интервью _ другое _
2	Определить, кто собирал данные: врач _ медсестра _ специалист по работе с данными _ другое лицо _ и принимал ли он/она участие в лечении: да _ нет _
3	Указать длительность наблюдения: 30 дней _ 60 дней _ 90 дней _ > 90 дней _
4	Включить амбулаторную информацию
5	Включить данные по летальности и причинам смерти
6	Включить определение осложнений
7	Определить осложнения, специфические для операции
8	Отдельно описывать интра- и послеоперационные осложнения
9	Использовать систему градации послеоперационных осложнений (избегать разделения на легкую/тяжелую) – рекомендуется использовать классификацию Clavien-Dindo
10	Послеоперационные осложнения необходимо представлять в таблице с указанием степени или типа осложнений (всегда следует выделять отдельные степени по отдельности; группировка не допускается)
11	Включить факторы риска Показатель шкалы ASA _ Показатель индекса Чарльсона _ Показатель шкалы ECOG _ Другие _
12	Включить повторные обращения и причины
13	Включить повторные операции, типы и причины
14	Включить процент пациентов, выбывших из-под наблюдения

- Включить факторы риска: показатель шкалы Американского общества анестезиологов (ASA), индекса Чарльсона, Восточной объединенной группы онкологов (ECOG) и другие.
- Включить повторные обращения и их причины
- Включить повторные операции, их типы и причины
- Включить процент пациентов, выбывших из-под наблюдения
- Редакторы урологических журналов должны требовать использования стандартизированной системы градации осложнений урологических операций.

5. ЛИТЕРАТУРА (представлена в конце издания)

6. КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Все члены группы по составлению клинических рекомендаций по описанию и оценке степени осложнений 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.

Рекомендации по стандартизированной терминологии для инструментальных методов диагностики в урологии: таксономический подход

T. Loch (Chair), B. Carey, J. Walz, P.F. Fulgham

Перевод: К.А. Ширанов

Научное редактирование: Н.А. Григорьев, А.В. Амосов

СОДЕРЖАНИЕ

1. ВВЕДЕНИЕ	3
2. МЕТОДЫ	3
2.1 Необходимость таксономического подхода	4
3. РЕЗУЛЬТАТЫ	4
4. ОБСУЖДЕНИЕ	7
4.1 Причины для составления рекомендаций по использованию единой номенклатуры	7
4.2 Рекомендации	8
5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	8
5.1 Приложение	9
6. БЛАГОДАРНОСТИ	9
7. ЛИТЕРАТУРА	9
8. КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ	9

1. ВВЕДЕНИЕ

Постоянное развитие новых методов визуализации в урологии оказывает значительное влияние на клиническую практику и научные исследования [1, 2]. Исследователи и представители различных профессий вносят вклад в клиническую интеграцию новых методов диагностики в урологическую практику, включая физику и инженерию, информатику, урологию и рентгенологию. У каждой профессии есть свой собственный «жаргон», специализированный язык, который позволяет быстро и эффективно общаться с представителями своей профессии с минимальной вероятностью непонимания. Аббревиатуры являются продолжением жаргона каждой профессии, и они позволяют специалистам здравоохранения проще описывать свою работу и сокращать время общения.

Аббревиатуры, как правило, принимаются на специальной основе, чтобы сгладить зачастую противоречащие друг другу требования по использованию кратких контекстных фраз и сочетаний букв с более жесткими требованиями программного обеспечения, клинической практики и научной деятельности. Тем не менее такой «жаргон» приводит к тому, что для описания одного объекта используется нескольких терминов. Различия в терминологии и отсутствие стандартизации могут привести к искажению, ошибкам и неправильному пониманию, а также к потере информации и знаний.

Большая часть развития и расширения терминологии происходит незапланированным и неконтролируемым образом и принимается путем частого использования в рамках специальностей, а не на основе достижения консенсуса [3]. Специалисты различных специальностей создают свои списки аббревиатур [4, 5]. При анализе показано, что для описания одного исследования применяются различные термины, например, экскреторная урография (ЭУ) также называется KUB-урографией (почки, мочеточники, мочевого пузыря) или внутривенной урографией.

Такая терминология преимущественно основана на практическом применении без учета стандартизации методологии или таксономии. Таксономия является общим принципом научной классификации. Организмы иерархически классифицированы по группам. Порядок классификации, как правило, идет от общего к частному, чтобы описать и показать морфологическую связь [6].

В настоящее время отсутствует международная кооперация между представителями различных специальностей разных географических локализаций в рамках одной специальности. Путаница между различными требованиями к цифровым системам кодирования и исследованиям может привести к затруднению интеграции данных, полученных от специалистов, участвующих в инструментальных методах исследований в урологии, и еще сильнее содействовать разнообразию терминологии.

Объединенная номенклатура имеет очевидные преимущества для литературного поиска и коммуникаций между врачами. Отсутствие соглашения по рабочей номенклатуре неизбежно влияет на качество анализа литературы при использовании для поиска различных терминов. Целью настоящих рекомендаций является обзор текущей номенклатуры, используемой для визуализации в урологии в клинической практике и в опубликованной литературе, и создание стандартизированных терминов на основе таксономии.

2. МЕТОДЫ

Список терминов, используемых для визуализации в урологии, взят из рекомендаций, опубликованных Европейской ассоциацией урологов (EAU) [7], Американской урологической ассоциацией (AUA) [8] и Американским колледжем радиологии (ACR) [9]. Эти рекомендации регулярно обновляются и составлены на основе систематического анализа современной литературы.

Обзор различных рекомендаций, которые включают терминологию и аббревиатуры, представленные в списке литературы для каждого раздела рекомендаций, показал, что одно и то же исследование может иметь различные названия. Например, экскреторная урография также называется KUB-урографией или внутривенной урографией.

Для изучения терминов мы загрузили в один каталог рекомендации AUA и EAU и все критерии соответствия ACR. С помощью функции расширенного поиска в Acrobat Pro (CTRL-SHIFT-F, Adobe Systems Inc., Сан-Хосе, штат Калифорния, США) мы искали термины, например, КТ или компьютерную томографию (идентичная методология для всех других терминов), и определяли все возможные термины, аббревиатуры и варианты, связанные с ними. После выявления терминов мы группировали их по рабочим характеристикам. В частности, термины разделялись по типу исследования (например, компьютерная томография [КТ]), анатомической области (например, область исследования, включая брюшную полость или малый таз), использованию контраста и различных фаз, метода или типа детектора (например, многофазный, спиральный, низкодозный) и комбинации исследований или совмещению (например, позитронно-эмиссионная томография [ПЭТ], КТ). На основании частоты использования и консенсуса рабочей

группы термины относили к категории принятых, эквивалентных или схожих. Категории ранжировали по частоте использования в документе. Термины по визуализации группировали в широкие категории в зависимости от технологии (например, обзорная рентгенография, КТ, УЗИ, магнитно-резонансная томография [МРТ] и ядерно-резонансная томография). В рамках каждой широкой категории их дополнительно стратифицировали на основании анатомической локализации, использования контраста или фаз, техники или модификаций и комбинаций или совмещения. Часто используемые термины классифицировались как принятые. Другие термины рассматривались как похожие, но их редко использовали или они содержали модификации, требующие дополнительного объяснения.

Для создания общей методологии адаптации медицинской номенклатуры, мы считаем, что подход на основе таксономии систематически позволит разработать более полезную модель, которая будет принята всеми специалистами здравоохранения, связанными с урологией.

2.1 Необходимость таксономического подхода

Основное преимущество таксономического подхода к классификации инструментальных методов диагностики в урологии заключается в том, что он представляет гибкую структуру для описания модификаций современных методов исследования и позволяет включать новые методы.

Адаптация иерархической модели классификации (от наиболее общего до наиболее детального описания) позволяет облегчить иерархический поиск медицинской литературы, используя общие и более специфические термины.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1–7 представлены данные систематического поиска для всех основных типов инструментальной диагностики в урологии: ультразвуковое исследование (УЗИ), КТ, МРТ, флюороскопия, рентгенография, ПЭТ в сочетании с КТ (ПЭТ/КТ) или МРТ (ПЭТ/МРТ) и сцинтиграфия. В таблицах наиболее часто употребляемые термины приводятся как *принятые стандарты*, а реже используемые термины указаны под заголовком *глоссарий других терминов*, которые необходимо заменять принятым стандартом.

Таблица 1. Таксономическая классификация ультразвукового исследования

	Наименование	Анатомическая область	Контраст/фазы	Технические возможности/методы обработки	Комбинации/совмещение
Принятые стандарты	Ультразвуковое исследование УЗИ	Брюшная полость Почки Мочеточники Мочевой пузырь Половой член Яички Органы мошонки Предстательная железа Малый таз Семявыносящий проток Сосуды	Без контраста С контрастом ТРУЗИ Трансвагинальное Трансуретральное Трансвезикальное Интраоперационное Трансабдоминальное	Эластография Компьютерное трансректальное ультразвуковое исследование/ ANNA Листосканирование Режим доплера Режим цветного доплера Режим энергетического доплера Режим спектрального доплера Мультилучевое сканирование Режим тканевой гармоника	МРТ/КТ
Глоссарий менее распространенных терминов (в порядке их использования в настоящих рекомендациях)	Ультрасонография Сонография	Эндосонография Чрескожное УЗИ			

ANNA = анализ искусственной нейронной сети.

Пример: «Ультразвуковое исследование, предстательная железа, компьютерное трансректальное ультразвуковое исследование, совмещенное с МРТ».

Таблица 2. Таксономическая классификация компьютерной томографии

	Наименование	Анатомическая область	Контраст/фазы	Технические возможности	Комбинации/совмещение
Принятые стандарты	Компьютерная томография КТ	Грудная клетка Брюшная полость Малый таз Брюшная полость и малый таз	Нативная С контрастным усилением	Мультифазная Мультиспиральная	ПЭТ/КТ
Глоссарий менее распространенных терминов (в порядке их использования в настоящих рекомендациях)	КТ-сканирование		Контрастная КТ Бесконтрастная КТ КТ без контрастирования Спиральная КТ без контрастирования КТ-цистография КТ-ангиография КТ-натив Внутривенная КТ-ангиография 3-фазная спиральная КТ	Мультирезцовая КТ Многофазная КТ Мультифазная КТ-урография Низкодозная КТ КТ со стандартной дозой КТ с ультранизкой дозой	

Пример: «КТ, почечные артерии, с контрастом, мультифазная»

Таблица 3. Таксономическая классификация магнитно-резонансной томографии

	Наименование	Анатомическая область	Контраст/фазы	Технические возможности	Комбинации/совмещение
Принятые стандарты	Магнитно-резонансная томография (МРТ)	Всего тела Брюшная полость Малый таз Половые органы Предстательная железа Почка Яички Половой член Мочевыводящие пути	Режим T1 (T1) Режим T2 (T2) Динамическое контрастирование Диффузно-взвешенное изображение Спектроскопия Мультипараметрическая	1,5 тесла (1,5Т) 3 тесла (3Т) 7 тесла (7Т) Катушка для тела Ректальная катушка Поверхностная катушка	ПЭТ/МРТ
Глоссарий менее распространенных терминов (в порядке их использования в настоящих рекомендациях)	МР-томография Ядерно-магнитно-резонансная томография (ЯМРТ)		МРТ-урография МРТ с контрастным усилением Бесконтрастная МРТ МРТ-цистография МРТ-ангиография Функциональная МРТ Молекулярная МРТ Молекулярное изображение	МРТ открытого типа МРТ закрытого типа Интервенционная МРТ Термометрия	

Пример: «МРТ, предстательная железа, режим T2-усиления, с динамическим контрастированием, диффузно-взвешенная, мультипараметрическая, 1,5 Т, с поверхностной катушкой».

Таблица 4. Таксономическая классификация флюороскопии

	Наименование	Анатомическая область	Контраст/фазы	Технические возможности	Комбинации/совмещение
Принятые стандарты	Флюороскопия	Грудная клетка Брюшная полость Таз Почки	Обзорная Исследование в режиме контрастирования		КТ-флюороскопия Интраоперационная
Глоссарий менее распространенных терминов (в порядке их использования в настоящих рекомендациях)	Флюорография				

Пример: «Флюороскопия, почки, в режиме контрастирования, интраоперационная».

Таблица 5. Таксономическая классификация рентгенографии

	Наименование	Анатомическая область	Контраст/фазы	Технические возможности	Комбинации/совмещение
Принятые стандарты	Рентгенография Обзорная рентгенография Экскреторная урография	Грудная клетка Брюшная полость Таз Позвоночник Конечности Почки	Традиционная Цифровая	Антеградная Ретроградная	КТ-урограмма
Глоссарий менее распространенных терминов (в порядке их использования в настоящих рекомендациях)	Обзорная рентгенография KUB Внутривенная урография Нефростомаграмма	Почки Мочеточники Мочевой пузырь Уретра Семявыносящий проток		КТ- обзорная рентгенография Восходящая Нисходящая	КТ-KUB КТ-нефростомаграмма КТ-урограмма

Пример: «Экскреторная урография, почки, цифровая».

Таблица 6. Таксономическая классификация ПЭТ в комбинации с КТ или МРТ

	Наименование	Анатомическая область	Технические возможности
Принятые стандарты	Позитронно-эмиссионная томография ПЭТ/КТ	Всего тела Таза Почек Мочевое пузыря Предстательной железы Брюшной полости Забрюшинного пространства	Фтордезоксиглюкоза ¹¹ C-холин ¹⁸ Фтор Метионин Другие (не указывается)
Глоссарий менее распространенных терминов (в порядке их использования в настоящих рекомендациях)	КТ-ПЭТ ФДГ-ПЭТ ¹⁸ ФДГ-ПЭТ ПЭТ ФДГ-ПЭТ СТ		
Принятые стандарты	Позитронно-эмиссионная томография Магнитно-резонансная томография ПЭТ МРТ	Всего тела Таза Почек Мочевое пузыря Предстательной железы	ФДГ Холин Ацетат
Глоссарий терминов, которые не следует употреблять (в порядке их использования в настоящих рекомендациях)	ПЭТ/МРТ ПЭТ-МРТ		Фтордезоксиглюкоза ¹⁸ F-холин ¹¹ C-ацетат ¹⁸ F-ацетат Другие

ПЭТ = позитронно-эмиссионная томография, ФДГ = фтордезоксиглюкоза.

Пример: «ПЭТ-КТ, брюшная полость, ¹¹C-холин».

Таблица 7. Таксономическая классификация рентгенологического исследования

	Наименование	Анатомическая область	Контраст/фазы	Комбинации/совмещение
Принятые стандарты	Сцинтиграфия	Кости Почки Яички Мочевой пузырь	99m Технеций ДМСА МАГЗ ДТПА	SPECT
Глоссарий менее распространенных терминов (в порядке их использования в настоящих рекомендациях)	Радионуклидная сцинтиграфия Ядерно-резонансная сцинтиграфия Рентгенологическая сцинтиграфия Изотопная сцинтиграфия Радиоизотопная сцинтиграфия	Остеосцинтиграфия Рено сцинтиграфия Сцинтиграфия коркового вещества почки Изотопная ренограмма Изотопная ренография Сцинтиграфия органов мошонки Сцинтиграфия яичек Радиоизотопная цистография	Димеркаптоянтарная кислота Меркаптоацетил-триглицин 3 Сцинтиграфия с нагрузкой каптоприлом	

99mTc = 99m технеций; DMSA = димеркаптоянтарная кислота; МАГЗ = меркаптоацетилтриглицин 3; SPECT = однофотонная эмиссионная компьютерная томография.
Пример: «Сцинтиграфия, кости, 99mTc».

4. ОБСУЖДЕНИЕ

4.1 Причины для составления рекомендаций по использованию единой номенклатуры

В нашем обзоре терминологии, используемой для инструментальной диагностики в урологической практике, научных исследованиях и публикациях, мы обнаружили, что для одних и тех же исследований используются различные термины (дополнительные таблицы 1–3). Мы также выявили, что не существует какой-либо стандартной или рекомендуемой терминологии для этих методов визуализации, хотя имеются постоянные попытки стандартизации различных словарей, используемых в здравоохранении.

Единая система медицинского языка (UMLS) [10], разработанная Национальной Американской медицинской библиотекой, представляет собой набор файлов и программного обеспечения, которые связывают основные международные терминологии в единую структуру, что обеспечивает эффективную передачу данных и функциональную совместимость. UMLS в настоящее время включает в себя словари примерно из 140 различных источников, которые можно использовать для обмена информацией.

Систематизированная номенклатура медицинских клинических терминов (SNOMED CT) [11] является стандартным источником терминологии, доступным через UMLS, который включает понятия и термины и взаимосвязи между ними. Организация по развитию стандартов терминологии в здравоохранении отвечает за международное распространение SNOMED CT. Она стандартизирует пути, по которым записывается терминология в здравоохранении, и данные с целью облегчить кодирование, поиск, анализ, обобщение, индексирование и обмен клинической информацией между различными структурами здравоохранения. SNOMED CT была разработана для использования в программном обеспечении для представления клинически важной информации надежным и воспроизводимым способом.

Аналогичным образом, разные профессиональные группы используют различную терминологию для описания аналогичных исследований. Наши возможности эффективно общаться среди представителей медицинских и научных дисциплин осложняются непостоянным использованием или непреднамеренной неправильной интерпретацией наиболее часто используемых сокращений и аббревиатур. Эти вариации в терминологии очевидны в различных системах здравоохранения разных стран и отдельных клинических и научных дисциплин.

Для описания одних и тех же исследований существует множество сокращений и синонимов, с наложением определений, которые могут вводить в заблуждение или запутать врачей и исследователей (дополнительные таблицы 1–3). Медицинский язык является сложным, поэтому необходимо избегать чрезмерного повторения и вносить ясность для исследователей и клиницистов. Многие сокращения и аббревиатуры, которые легко понять в рамках различных профессиональных дисциплин, трудно экстраполировать на другие области медицины, в частности урологическую практику.

Развитие цифровой эры в визуализации создало еще большие сложности в терминологии, используемой для инструментальных методов диагностики. Требования различных цифровых систем для кодирования и хранения огромных объемов данных изображений способствовали появлению дополнительных сокращений и синонимов для организации и поиска данных внутри и между цифровыми сетями. В рамках этих систем кодирования отдельные исследования представлены специфическими идентификаторами, которые, как правило, представляют собой сочетание символов (букв и/или цифр), не имеющих никакого смыслового значения. Это кодированное обозначение используется вместо естественного описания названий для последующей обработки компьютером или человеком. Стандартизированные клинические словари, как правило, также включают в себя систему кодирования. Примером такой системы является система медицинских предметных рубрик в базе данных Medline [12].

Различные профессиональные группы (например, рентгенологи, урологи, другие специалисты здравоохранения) имеют специальные списки, которые постепенно менялись за последние годы. Крупные международные базы данных, например библиотека Кокрана [13] и Medline [14], создали рекомендации по использованию сокращений и аббревиатур, которые не носят предписывающего или исключительного характера. В библиотеке Кокрана, например, рекомендуется использовать аббревиатуры и акронимы, только если они широко известны и отказ от их использования «сделает чтение литературы более утомительным» [13].

4.2 Рекомендации

Рабочие группы, которые занимаются написанием клинических рекомендаций, должны проанализировать медицинскую литературу и прийти к выводу, во-первых, по качеству данных и, во-вторых, по клинической эффективности процедуры, рискам и вреду, связанным с ней, а также ее стоимости. Инструментальные методы в медицине представляют собой сложные технологические процедуры, и многие факторы влияют на их эффективность, риски и стоимость. Трудно оценить качество данных при использовании нескольких терминов для описания одного и того же метода визуализации, которые имеют общее название, но при этом у них совсем разные технические характеристики (например, доза облучения, количество снимков).

Анализ опубликованных рекомендаций EAU, AUA и ACR показал широкую вариабельность терминов, связанных с инструментальной диагностикой. Мы постарались определить диапазон терминов в рамках существующих рекомендаций и предложить стратегию для наименования этих методов исследований. Она позволит лучше сравнивать результаты при использовании схожей методологии и в конечном счете будет стимулировать использование согласованной терминологии при написании новых рекомендаций [15].

В целях унификации терминологии, используемой при инструментальной диагностике урологических заболеваний, рабочая группа EAU составила список терминов, часто используемых в клинической и научной практике. Рабочая группа ориентирована на термины, наиболее актуальные для урологии. Мы не включали в настоящий документ более общие термины, связанные с деталями исследования, поскольку они хорошо изучены и описаны в соответствующей литературе. Наконец, мы не использовали термины, которые считаются взаимозаменяемыми, не будучи двусмысленными или требующими дополнительного разъяснения.

5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящий список станет основой для последующего обсуждения, развития и улучшения. Группа экспертов хотела бы подчеркнуть, что она включила наиболее употребляемые термины в различных специальностях, избегая субъективного выбора терминов и преследуя цель объективно отобрать наиболее часто употребляемые термины для методов визуализации. Несмотря на это, предлагаемый список (особенно глоссарий), вероятно, не является полным и может включать не все возможные термины.

Цель предлагаемой терминологии заключается в создании единой номенклатуры в условиях клинической практики и научных исследований. Она не предназначена для использования с административной целью или при выставлении счетов. Различные системы здравоохранения уже согласовали собственную терминологию на основе индивидуальных требований, и мы не преследуем цель заменить их нашими таблицами.

Мы надеемся, что путем адаптации стандартизированной терминологии все профессиональные дисциплины, участвующие в инструментальной диагностике в урологии, смогут более эффективно взаимодействовать друг с другом.

В частности, для специалистов, занимающихся исследованиями, унифицированная терминология позволит повысить эффективность литературного поиска и обеспечит распространение данных, поскольку различные группы будут публиковать свои результаты с использованием стандартных терминов.

5.1 Приложение

Приложение А. Практические моменты

Необходимо уделять особое внимание деталям, например расставлению пунктуации, поскольку ЭУ – это не Э.У. Также не следует использовать неспецифические термины, включая *обзорные снимки*. В ряде случаев можно расшифровать аббревиатуру или акроним перед самым сокращением, приводимым в скобках: *компьютерная томография (КТ)*. Список самых часто употребляемых терминов и аббревиатур можно найти онлайн (<http://www.uroweb.org/guidelines/eau-standardised-medical-terminology-for-urologic-imaging/>).

Приложение В. Дополнительные данные

Дополнительные данные, относящиеся к этой статье, можно найти в онлайн-версии по адресу: Loch T, *et al.* EAU Standardised Medical Terminology for Urologic Imaging: A Taxonomic Approach. *Eur Urol* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.08.014> Reprinted with permission by Elsevier©.

6. БЛАГОДАРНОСТИ

Настоящий документ прошел рецензию представителей ряда организаций (Национальный институт клинического совершенства, Европейское общество визуализации в урологии, члены рабочей группы Американской ассоциации урологов и Американский колледж радиологии), а также председателей рабочих групп Европейской ассоциации урологов.

Данная публикация является первой попыткой решить проблему терминологии в визуализации отделом ЕАУ по клиническим рекомендациям. Авторы хотели бы поблагодарить совет отдела клинических рекомендаций, председателя рабочей группы и центральный отдел ЕАУ за их конструктивную поддержку во время процесса подготовки рекомендаций.

7. ЛИТЕРАТУРА (представлена в конце издания)

8. КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Все члены группы по составлению клинических рекомендаций по визуализации в урологии 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ К РЕКОМЕНДАЦИЯМ ПО НЕИНВАЗИВНОМУ РАКУ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

1. Roupřet, M., et al. Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinoma. EAU Guidelines 2017. Edn presented at the 32nd EAU Annual Congress London.
2. Witjes, J., et al. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. EAU Guidelines 2017. Edn presented at the 32nd EAU Annual Congress London.
3. Gakis, G., et al. Guidelines on Primary Urethral Carcinoma. EAU Guidelines 2017. Edn presented at the 32nd EAU Annual Congress London.
4. Babjuk, M., et al. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. *Eur Urol*, 2016. 71: 447. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27324428>
5. 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/>
6. Hernandez, V., et al. Is there a difference between the 2004 WHO grading system and the 1973 WHO grading system for NMIBC in terms of prognostic performance?. PROSPERO International prospective register of systematic reviews, 2015. http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42015025045
7. Ferlay J., et al. GLOBOCAN 2012 v1.0: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. 2013. <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
8. 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>
9. 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>
10. 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>
11. 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>
12. 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>
13. 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>
14. 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>
15. 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>
16. 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>
17. Steinmaus, C., et al. Increased lung and bladder cancer incidence in adults after in utero and early- life arsenic exposure. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014. 23: 1529. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24859871>
18. 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>
19. 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>
20. Vieira, A.R., et al. Fruits, vegetables, and bladder cancer risk: a systematic review and meta- analysis. *Cancer Med*, 2015. 4: 136. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25461441>
21. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8th edn. Brierley JD, Gospodarowicz M, Wittekind C (Eds). 2017, Wiley-Blackwell. <http://www.uicc.org/resources/tnm/publications-resources>
22. Orsola, A., et al. Initial high-grade T1 urothelial cell carcinoma: feasibility and prognostic significance of lamina propria invasion microstaging (T1a/b/c) in BCG-treated and BCG-non-treated patients. *Eur Urol*, 2005. 48: 231. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15963635>
23. 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>
24. Moch, H., et al., WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 4th ed. ed. O. H. 2016, Lyon, France <http://apps.who.int/bookorders/anglais/detart1.jsp?codlan=1&codcol=70&codcch=4008>
25. Sauter G, A.F., et 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., 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>
26. 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>
27. van 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>
28. 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>

29. Otto, W., et al. The WHO classification of 1973 is more suitable than the WHO classification of 2004 for predicting survival in pT1 urothelial bladder cancer. *BJU Int*, 2011. 107: 404. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20707791>
30. 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>
31. 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>
32. 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>
33. 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>
34. 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>
35. 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>
36. 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>
37. 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>
38. Cho, K.S., et al. Lymphovascular invasion in transurethral resection specimens as predictor of progression and metastasis in patients with newly diagnosed T1 bladder urothelial cancer. *J Urol*, 2009. 182: 2625. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19836779>
39. 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>
40. 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>
41. 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>
42. 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>
43. 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>
44. 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>
45. 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>
46. 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>
47. 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>
48. Frstrup, 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>
49. 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>
50. 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>
51. 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>
52. 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>
53. 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>
54. 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>
55. 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>
56. 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>
57. 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>
58. 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>
59. 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>
60. Tetu, B. Diagnosis of urothelial carcinoma from urine. *Mod Pathol*, 2009. 22 Suppl 2: S53. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19494853>

61. 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>
62. Rosenthal DL., et al., The Paris System for Reporting Urinary Cytology. 2016, Switzerland. <http://www.springer.com/us/book/9783319228631>
63. 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>
64. 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>
65. 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>
66. Glas, A.S., et al. Tumor markers in the diagnosis of primary bladder cancer. A systematic review. *J Urol*, 2003. 169: 1975. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771702>
67. 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>
68. 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>
69. Yutkin, V., et al. Can urinary biomarkers replace cystoscopic examination in bladder cancer surveillance? *Expert Rev Anticancer Ther*, 2010. 10: 787. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20553203>
70. Hajdinkjak, 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>
71. 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>
72. 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>
73. Vrooman, O.P., et al. Urinary markers in bladder cancer. *Eur Urol*, 2008. 53: 909. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18162285>
74. 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>
75. 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/25884545>
76. 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>
77. 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>
78. 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>
79. 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>
80. Lotan, Y., et al. Should we screen for bladder cancer in a high-risk population?: A cost per life-year saved analysis. *Cancer*, 2006. 107: 982. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16862567>
81. Grossman, H.B., et al. Surveillance for recurrent bladder cancer using a point-of-care proteomic assay. *JAMA*, 2006. 295: 299. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16418465>
82. Babjuk, M., et al. Urinary cytology and quantitative BTA and UBC tests in surveillance of patients with pT1 bladder urothelial carcinoma. *Urology*, 2008. 71: 718. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18387400>
83. 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>
84. 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>
85. 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>
86. 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>
87. 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>
88. 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>
89. Hurler, R., et al. "En Bloc" Resection of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: A Prospective Single-center Study. *Urology*, 2016. 90: 126. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26776561>

90. 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>
91. 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>
92. 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>
93. 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>
94. Gupta, N.P., et al. Bipolar energy for transurethral resection of bladder tumours at low-power settings: initial experience. *BJU Int*, 2011. 108: 553. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21176081>
95. 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>
96. 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>
97. Mashni, J., et al. Prospective evaluation of plasma kinetic bipolar resection of bladder cancer: comparison to monopolar resection and pathologic findings. *Int Urol Nephrol*, 2014. 46: 1699. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24792236>
98. 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>
99. 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>
100. 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>
101. 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>
102. 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>
103. 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>
104. 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>
105. 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>
106. 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>
107. 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>
108. 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>
109. Neuzillet, Y., et al. Assessment of diagnostic gain with hexaminolevulinat (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>
110. 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>
111. Ray, E.R., et al. Hexylaminolevulinat fluorescence cystoscopy in patients previously treated with intravesical bacille Calmette-Guerin. *BJU Int*, 2010. 105: 789. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19832725>
112. Schumacher, M.C., et al. Transurethral resection of non-muscle-invasive bladder transitional cell cancers with or without 5-aminolevulinic Acid under visible and fluorescent light: results of a prospective, randomised, multicentre study. *Eur Urol*, 2010. 57: 293. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19913351>
113. Stenzl, A., et al. Detection and clinical outcome of urinary bladder cancer with 5-aminolevulinic acid- induced fluorescence cystoscopy : A multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer*, 2011. 117: 938. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21351082>
114. Burger, M., et al. Photodynamic diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer with hexaminolevulinat 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>
115. O'Brien, T., et al. Prospective randomized trial of hexylaminolevulinat photodynamic-assisted transurethral resection of bladder tumour (TURBT) plus single-shot intravesical mitomycin C vs conventional white-light TURBT plus mitomycin C in newly presenting non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int*, 2013. 112: 1096. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24053153>
116. IGkritisios, P., et al. Hexaminolevulinat-guided transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer does not reduce the recurrence rates after a 2-year follow-up: a prospective randomized trial. *Int Urol Nephrol*, 2014. 46: 927. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24249423>

117. Mariappan, P., et al. Real-life Experience: Early Recurrence With Hexvix Photodynamic Diagnosis- assisted Transurethral Resection of Bladder Tumour vs Good-quality White Light TURBT in New Non-muscle-invasive Bladder Cancer. *Urology*, 2015. 86: 327. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26142924>
118. ICauberg, E.C., et al. Narrow band imaging cystoscopy improves the detection of non-muscle- invasive bladder cancer. *Urology*, 2010. 76: 658. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20223505>
119. IZheng, C., et al. Narrow band imaging diagnosis of bladder cancer: systematic review and meta- analysis. *BJU Int*, 2012. 110: E680. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22985502>
120. 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>
121. 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>
122. 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>
123. Lazica, D.A., et al. Second transurethral resection after Ta high-grade bladder tumor: a 4.5-year period at a single university center. *Urol Int*, 2014. 92: 131. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23988813>
124. Vasdev, N., et al. The impact of early re-resection in patients with pT1 high-grade non-muscle invasive bladder cancer. *Ecanermedicalscience*, 2012. 6: 269. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22988482>
125. Angulo, J.C., et al. Second transurethral resection and prognosis of high-grade non-muscle invasive bladder cancer in patients not receiving bacillus Calmette-Guerin. *Actas Urol Esp*, 2014. 38: 164. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24613147>
126. Gendy, R., et al. Repeat transurethral resection for non-muscle-invasive bladder cancer: a contemporary series. *BJU Int*, 2016. 117 Suppl 4: 54. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26486968>
127. 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>
128. El-Barky, E., et al. The importance of second-look transurethral resection for superficial bladder cancer. *J Clin Urol*, 2015. 8: 299. <http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/2051415814560189>
129. 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>
130. 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>
131. Kulkarni, G.S., et al. An updated critical analysis of the treatment strategy for newly diagnosed high- grade T1 (previously T1G3) bladder cancer. *Eur Urol*, 2010. 57: 60. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19740595>
132. 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>
133. 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>
134. Gontero, P., et al. The impact of re-transurethral resection on clinical outcomes in a large multicentre 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>
135. 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>
136. Lopez-Beltran, A., et al. Handling and pathology reporting of specimens with carcinoma of the urinary bladder, ureter, and renal pelvis. *Eur Urol*, 2004. 45: 257. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15036668>
137. 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>
138. 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>
139. 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>
140. 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>
141. 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>
142. 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>
143. 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>

144. 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>
145. 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>
146. Lamm, D.L. Carcinoma in situ. *Urol Clin North Am*, 1992. 19: 499. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1636234>
147. 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>
148. 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>
149. 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>
150. 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>
151. 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>
152. 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>
153. 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>
154. 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>
155. 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>
156. 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>
157. 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>
158. 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>
159. 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>
160. 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>
161. 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>
162. 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>
163. 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>
164. 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>
165. 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>
166. 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>
167. 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>
168. 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>
169. 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>
170. Bouffloux, 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 short-term 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>
171. 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>
172. Sylvester, R.J., et al. The schedule and duration of intravesical chemotherapy in patients with non-muscle-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>

173. 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>
174. 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>
175. 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>
176. 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>
177. 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 non- muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*, 2009. 56: 247. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19409692>
178. 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>
179. 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>
180. 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>
181. 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>
182. 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>
183. 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>
184. 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 Intermediate- and High-risk Non-Muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol*, 2016. 69: 1046. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26803476>
185. 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>
186. 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>
187. 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>
188. 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>
189. 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>
190. Duchek, M., et al. Bacillus Calmette-Guerin is superior to a combination of epirubicin and interferon- alpha2b 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>
191. 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>
192. 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>
193. 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>
194. 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>
195. 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>
196. 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>
197. 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>
198. 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>
199. 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>
 200. 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>
 201. 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>
 202. 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>
 203. 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>
 204. 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>
 205. 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>
 206. Witjes JA, P.J., Soloway M, et al. Clinical practice recommendations for the prevention and management of intravesical therapy-associated adverse events. *Eur Urol Suppl*, 2008. 7: 667. [http://www.europanurology.com/article/S1569-9056\(08\)00110-3/abstract](http://www.europanurology.com/article/S1569-9056(08)00110-3/abstract)
 207. 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>
 208. 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>
 209. 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>
 210. 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>
 211. 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>
 212. 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>
 213. 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>
 214. 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>
 215. 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>
 216. 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>
 217. 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>
 218. 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>
 219. Jarvinen, R., et al. Long-term Outcome of Patients with Frequently Recurrent Non-muscle-invasive Bladder Carcinoma Treated with One Perioperative Plus Four Weekly Instillations of Mitomycin C Followed by Monthly Bacillus Calmette-Guerin (BCG) or Alternating BCG and Interferon-alpha2b Instillations: Prospective Randomised FinnBladder-4 Study. *Eur Urol*, 2015. 68: 611. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25748117>
 220. 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>
 221. 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>
 222. 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>
 223. 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>
 224. 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>

225. Kaasinen, E., et al. Alternating mitomycin C and BCG instillations versus BCG alone in treatment of carcinoma in situ of the urinary bladder: a nordic study. *Eur Urol*, 2003. 43: 637. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12767365>
226. 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>
227. Palou, J., et al. Urothelial carcinoma of the prostate. *Urology*, 2007. 69: 50. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17280908>
228. 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>
229. 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>
230. 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>
231. van den Bosch, S., et al. Long-term cancer-specific survival in patients with high-risk, non-muscle- invasive bladder cancer and tumour progression: a systematic review. *Eur Urol*, 2011. 60: 493. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21664041>
232. 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>
233. 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>
234. 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>
235. 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>
236. 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>
237. 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>
238. 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>
239. 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>
240. 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>
241. 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>
242. 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>
243. 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>
244. 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>
245. 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>
246. 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>
247. 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>
248. 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>
249. 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>
250. 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>
251. 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>
252. 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>
253. 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>
254. 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>

255. 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>
256. 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>
257. 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>
258. Holmang, S., et al. Stage Ta-T1 bladder cancer: the relationship between findings at first followup cystoscopy and subsequent recurrence and progression. *J Urol*, 2002. 167: 1634. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11912378>
259. 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>
260. 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>
261. 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>
262. 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 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 32nd EAU Annual Congress, London. 2017, EAU Guidelines Office Arnhem, The Netherlands. <https://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 32nd EAU Annual Congress, London. 2017, EAU Guidelines Office Arnhem, The Netherlands. <https://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 EAU Annual Congress, London. 2017, EAU Guidelines Office Arnhem, The Netherlands. <https://uroweb.org/guideline/primary-urethral-carcinoma/>
4. 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 (May 2009). <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>
5. Peyronnet, B., et al. Oncological outcomes of laparoscopic/robotic nephroureterectomy versus open nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: an EAU Guidelines systematic review. *Eur Urol Focus*, 2017. Prior to print, 2017.
6. Bruins, M., et al. What are the benefits and harms of lymph node dissection (LND) during radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma (UTUC)? PROSPERO International prospective register of systematic reviews, 2015. https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42015021966
7. Siegel, R.L., et al. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*, 2016. 66: 7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26742998>
8. 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>
9. Siegel, R.L., et al. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin*, 2015. 65: 5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25559415>
10. Munoz, J.J., et al. Upper tract urothelial neoplasms: incidence and survival during the last 2 decades. *J Urol*, 2000. 164: 1523. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11025695>
11. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22552732>
12. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25488681>
13. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20079965>
14. Novara, G., et al. Independent predictors of contralateral metachronous upper urinary tract transitional cell carcinoma after nephroureterectomy: multi-institutional dataset from three European centers. *Int J Urol*, 2009. 16: 187. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19054165>
15. Margulis, V., et al. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *Cancer*, 2009. 115: 1224. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19156917>
16. Shariat, S.F., et al. Gender differences in radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *World J Urol*, 2011. 29: 481. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20886219>
17. Lughezzani, G., et al. Gender-related differences in patients with stage I to III upper tract urothelial carcinoma: results from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Urology*, 2010. 75: 321. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19962727>
18. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18715695>

19. 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 patient-specific risk identification tool. *BJU Int*, 2012. 110: E583. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22703159>
20. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20553255>
21. Roupret, M., et al. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinoma: 2015 Update. *Eur Urol*, 2015. 68: 868. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26188393>
22. Colin, P., et al. Environmental factors involved in carcinogenesis of urothelial cell carcinomas of the upper urinary tract. *BJU Int*, 2009. 104: 1436. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19689473>
23. Crivelli, J.J., et al. Effect of smoking on outcomes of urothelial carcinoma: a systematic review of the literature. *Eur Urol*, 2014. 65: 742. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23810104>
24. Grollman, A.P., et al. Aristolochic acid and the etiology of endemic (Balkan) nephropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007. 104: 12129. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17620607>
25. Chen, C.H., et al. Aristolochic acid-associated urothelial cancer in Taiwan. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012. 109: 8241. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22493262>
26. Chiou, H.Y., et al. Incidence of transitional cell carcinoma and arsenic in drinking water: a follow-up study of 8,102 residents in an arseniasis-endemic area in northeastern Taiwan. *Am J Epidemiol*, 2001. 153: 411. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11226969>
27. 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>
28. Roupret, M., et al. Phenol sulfotransferase SULT1A1*2 allele and enhanced risk of upper urinary tract urothelial cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2007. 16: 2500. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18006944>
29. 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>
30. 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>
31. 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>
32. 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>
33. 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>
34. 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>
35. Tang, Q., et al. The prognostic impact of squamous and glandular differentiation for upper tract urothelial carcinoma patients after radical nephroureterectomy. *World J Urol*, 2016. 34: 871. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26497969>
36. Brierley JD., et al. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8th edn. 2017, Oxford. <http://www.uicc.org/resources/tnm>
37. 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>
38. 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>
39. Sauter G, A.F., Amin M, et 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., in 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, et al., Editor. 2004, IARCC Press: Lyon. <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb7/BB7.pdf>
40. 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>
41. Moch, H., et al., WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 4th ed. ed. O. H. 2016, Lyon, France. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26935559>
42. 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>
43. Cowan, N.C. CT urography for hematuria. *Nat Rev Urol*, 2012. 9: 218. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22410682>
44. 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>
45. 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>
46. Chow, L.C., et al. Split-bolus MDCT urography with synchronous nephrographic and excretory phase enhancement. *AJR Am J Roentgenol*, 2007. 189: 314. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17646456>
47. Maheshwari, E., et al. Split-bolus MDCT urography: Upper tract opacification and performance for upper tract tumors in patients with hematuria. *AJR Am J Roentgenol*, 2010. 194: 453. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20093609>

48. 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>
49. 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>
50. 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>
51. 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>
52. Xu, A.D., et al. Significance of upper urinary tract urothelial thickening and filling defect seen on MDCT urography in patients with a history of urothelial neoplasms. *AJR Am J Roentgenol*, 2010. 195: 959. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20858825>
53. 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>
54. Vrtiska, T.J., et al. Spatial resolution and radiation dose of a 64-MDCT scanner compared with published CT urography protocols. *AJR Am J Roentgenol*, 2009. 192: 941. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19304698>
55. 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. *Urologic oncology*, 2013. 31: 904. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21906967>
56. 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>
57. 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>
58. 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>
59. 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>
60. 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>
61. 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>
62. Reynolds, J.P., et al. Comparison of urine cytology and fluorescence in situ hybridization in upper urothelial tract samples. *Cancer Cytopathol*, 2014. 122: 459. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24604675>
63. 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>
64. 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>
65. Rojas, C.P., et al. Low biopsy volume in ureteroscopy does not affect tumor biopsy grading in upper tract urothelial carcinoma. *Urologic oncology*, 2013. 31: 1696. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22819696>
66. 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>
67. 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>
68. 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>
69. 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>
70. 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>
71. 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>
72. 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>
73. 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>
74. 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>
75. 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>
76. 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>
77. 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>
78. Hosain, G.M., et al. Racial/ethnic differences in upper-tract urothelial cancer. *Ethn Dis*, 2012. 22: 295. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22870572>

79. 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>
80. 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>
81. 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>
82. Isbarn, H., et al. Location of the primary tumor is not an independent predictor of cancer specific mortality in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *J Urol*, 2009. 182: 2177. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19758662>
83. 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>
84. 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>
85. 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>
86. 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>
87. 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>
88. 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>
89. 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>
90. 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>
91. 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>
92. Martinez-Salamanca, J.I., et al. Prognostic role of ECOG performance status in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract: an international study. *BJU Int*, 2012. 109: 1155. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21883847>
93. Liu, J.Y., et al. Influence of body mass index on oncological outcomes in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma treated with radical nephroureterectomy. *Int J Urol*, 2014. 21: 136. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23931096>
94. Ehdai, 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>
95. 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>
96. Tanaka, N., et al. A multi-institutional validation of the prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio for upper tract urothelial carcinoma treated with radical nephroureterectomy. *Ann Surg Oncol*, 2014. 21: 4041. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24912614>
97. Mbeutcha, A., et al. Prognostic factors and predictive tools for upper tract urothelial carcinoma: a systematic review. *World J Urol*, 2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27101100>
98. 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>
99. 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>
100. 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>
101. 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>
102. 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>
103. 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>
104. Colin, P., et al. Influence of positive surgical margin status after radical nephroureterectomy on upper urinary tract urothelial carcinoma survival. *Ann Surg Oncol*, 2012. 19: 3613. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22843187>
105. 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>
106. 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>
107. 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>
108. 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>

109. Otto, W., et al. Concomitant carcinoma in situ as an independent prognostic parameter for recurrence and survival in upper tract urothelial carcinoma: a multicenter analysis of 772 patients. *World J Urol*, 2011. 29: 487. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21249372>
110. 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>
111. Youssef, R.F., et al. Prognostic effect of urinary bladder carcinoma in situ on clinical outcome of subsequent upper tract urothelial carcinoma. *Urology*, 2011. 77: 861. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21167566>
112. Pieras, E., et al. Concomitant carcinoma in situ and tumour size are prognostic factors for bladder recurrence after nephroureterectomy for upper tract transitional cell carcinoma. *BJU Int*, 2010. 106: 1319. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20394618>
113. Comperat, E., et al. Prognostic value of MET, RON and histoprognostic factors for urothelial carcinoma in the upper urinary tract. *J Urol*, 2008. 179: 868. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18221954>
114. 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>
115. Kosaka, T., et al. Expression of snail in upper urinary tract urothelial carcinoma: prognostic significance and implications for tumor invasion. *Clin Cancer Res*, 2010. 16: 5814. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20947514>
116. Feng, C., et al. Predictive value of clinicopathological markers for the metachronous bladder cancer and prognosis of upper tract urothelial carcinoma. *Sci Rep*, 2014. 4: 4015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24500328>
117. Bagrodia, A., et al. Evaluation of the prognostic significance of altered mammalian target of rapamycin pathway biomarkers in upper tract urothelial carcinoma. *Urology*, 2014. 84: 1134. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25443916>
118. 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>
119. 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>
120. 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>
121. 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>
122. 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>
123. 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>
124. 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>
125. 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>
126. 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>
127. 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>
128. Yakoubi, R., et al. Radical nephroureterectomy versus endoscopic procedures for the treatment of localised upper tract urothelial carcinoma: a meta-analysis and a systematic review of current evidence from comparative studies. *Eur J Surg Oncol*, 2014. 40: 1629. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25108813>
129. Seisen, T., et al. Oncologic Outcomes of Kidney-sparing Surgery Versus Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Systematic Review by the EAU Non- muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel. *Eur Urol*, 2016. 70: 1052. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27477528>
130. 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*, 2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27233780>
131. Gadzinski, A.J., et al. Long-term outcomes of nephroureterectomy versus endoscopic management for upper tract urothelial carcinoma. *J Urol*, 2010. 183: 2148. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20399468>
132. 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>
133. 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>
134. 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>
135. 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>
136. 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>
137. 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>

138. 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>
139. Giannarini, G., et al. Antegrade perfusion with bacillus Calmette-Guerin in patients with non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the upper urinary tract: who may benefit? *Eur Urol*, 2011. 60: 955. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21807456>
140. 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>
141. 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>
142. Roupert, 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>
143. Ong, A.M., et al. Trocar site recurrence after laparoscopic nephroureterectomy. *J Urol*, 2003. 170: 1301. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14501747>
144. 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>
145. 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>
146. 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>
147. 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>
148. 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>
149. 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>
150. 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>
151. Abe, T., et al. Outcome of regional lymphadenectomy in accordance with primary tumor location on laparoscopic nephroureterectomy for urothelial carcinoma of the upper urinary tract: a prospective study. *J Endourol*, 2015. 29: 304. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25255401>
152. Kondo, T., et al. Possible role of template-based lymphadenectomy in reducing the risk of regional node recurrence after nephroureterectomy in patients with renal pelvic cancer. *Jpn J Clin Oncol*, 2014. 44: 1233. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25271269>
153. Fradet, V., et al. Risk factors for bladder cancer recurrence after nephroureterectomy for upper tract urothelial tumors: results from the Canadian Upper Tract Collaboration. *Urol Oncol*, 2014. 32: 839. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24856978>
154. 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>
155. 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>
156. 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>
157. 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>
158. 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>
159. 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>
160. 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>
161. Hellenthal, N.J., et al. Adjuvant chemotherapy for high risk upper tract urothelial carcinoma: results from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *J Urol*, 2009. 182: 900. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19616245>
162. Vassilakopoulou, M., et al. Outcomes after adjuvant chemotherapy in the treatment of high-risk urothelial carcinoma of the upper urinary tract (UUT-UC): results from a large multicenter collaborative study. *Cancer*, 2011. 117: 5500. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21638278>
163. Leow, J.J., et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Adjuvant and Neoadjuvant Chemotherapy for Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Eur Urol*, 2014. 66: 529. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24680361>
164. Birtle, A.J., et al. Time to define an international standard of postoperative care for resected upper urinary tract transitional cell carcinoma (TCC) - opening of the peri-operative chemotherapy versus surveillance in upper tract urothelial cancer (POUT) Trial. *BJU Int*, 2012. 110: 919. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22882350>
165. Jwa, E., et al. Adjuvant radiotherapy for stage III/IV urothelial carcinoma of the upper tract. *Anticancer Res*, 2014. 34: 333. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24403484>

166. 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>
167. Colin, P., et al. Risk stratification of metastatic recurrence in invasive upper urinary tract carcinoma after radical nephroureterectomy without lymphadenectomy. *World J Urol*, 2014. 32: 507. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23812497>
168. 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>
169. 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>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ К РЕКОМЕНДАЦИЯМ ПО ИНВАЗИВНОМУ И МЕТАСТАТИЧЕСКОМУ РАКУ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

1. Rouprêt, M., et al. Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinoma. EAU Guidelines 2017. Edn presented at the 32nd EAU Annual Congress London 2017.
2. Babjuk, M., et al. Guidelines on Non-muscle-invasive bladder cancer (TaT1 and CIS). 2017. Edn presented at the 32nd EAU Annual Congress London 2017.
3. Gakis, G., et al. Guidelines on Primary Urethral Carcinoma EAU Guidelines 2017. Edn presented at the 32nd EAU Annual Congress London 2017.
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. 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/>
6. 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>
7. GLOBOCAN 2012 v1.0: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. 2016. <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
8. 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>
9. 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>
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. Steinmaus, C., et al. Increased lung and bladder cancer incidence in adults after in utero and early- life arsenic exposure. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014. 23: 1529. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24859871>
13. 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>
14. Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum, 2004. 83: 1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15285078>
15. Brennan, P., et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. *Int J Cancer*, 2000. 86: 289. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10738259>
16. 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>
17. Pashos, C.L., et al. Bladder cancer: epidemiology, diagnosis, and management. *Cancer Pract*, 2002. 10: 311. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12406054>
18. 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>
19. 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>
20. Rushton, L., et al. Occupation and cancer in Britain. *Br J Cancer*, 2010. 102: 1428. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20424618>
21. 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>
22. 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>
23. Zelefsky, M.J., et al. Incidence of secondary cancer development after high-dose intensity- modulated 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>
24. 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>
25. 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>
26. 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>
27. Salem, H.K., et al. Changing patterns (age, incidence, and pathologic types) of schistosoma-associated bladder cancer in Egypt in the past decade. *Urology*, 2012. 79: 379. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22112287>

28. 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>
29. 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>
30. Waldhoer, T., et al. Sex Differences of \geq 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>
31. Pataño, 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>
32. 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>
33. Dietrich, K., et al. Parity, early menopause and the incidence of bladder cancer in women: a case-control study and meta-analysis. *Eur J Cancer*, 2011. 47: 592. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21067913>
34. 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>
35. 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>
36. 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>
37. 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>
38. 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>
39. Kiemeny, 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>
40. Stenzl, A. Current concepts for urinary diversion in women. *Eur Urol (EAU Update series 1)*, 2003: 91. [No abstract available].
41. 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>
42. 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>
43. Herr, H.W. Pathologic evaluation of radical cystectomy specimens. *Cancer*, 2002. 95: 668. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12209761>
44. 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>
45. 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>
46. 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>
47. 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>
48. 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>
49. 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>
50. Sjodahl, G., et al. A molecular taxonomy for urothelial carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2012. 18: 3377. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22553347>
51. 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>
52. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 4th ed. 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>
53. Sauter G, et al., Tumours of the urinary system: non-invasive urothelial neoplasias., in WHO classification of classification of tumors of the urinary system and male genital organs. 2004, IARC Press: Lyon.
54. 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>
55. 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>
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. 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>
58. Brierley JD, et al., TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8th edn. 2017, Oxford. <http://www.uicc.org/resources/tnm/publications-resources>
59. 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>
60. 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>
61. 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/8653315>
62. 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>
63. 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>
64. 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>
 65. 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>
 66. 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>
 67. 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>
 68. 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>
 69. 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>
 70. Matzkin, H., et al. Transitional cell carcinoma of the prostate. *J Urol*, 1991. 146: 1207. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1942262>
 71. 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>
 72. 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>
 73. 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>
 74. Lebre, 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>
 75. 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>
 76. 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>
 77. 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>
 78. 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>
 79. 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>
 80. 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>
 81. Jahns, 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>
 82. 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>
 83. Gakis, G., et al. Incidental prostate cancer at radical cystoprostatectomy: implications for apex- sparing surgery. *BJU Int*, 2010. 105: 468. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20102366>
 84. 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>
 85. Jewett, H.J. Proceedings: Cancer of the bladder. Diagnosis and staging. *Cancer*, 1973. 32: 1072. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4757902>
 86. 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>
 87. 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>
 88. 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>
 89. 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>
 90. 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>
 91. Thomsen, H.S. Nephrogenic systemic fibrosis: history and epidemiology. *Radiol Clin North Am*, 2009. 47: 827. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19744597>
 92. 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>
 93. 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>
 94. 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>
 95. Jager, G.J., et al. Pelvic adenopathy in prostatic and urinary bladder carcinoma: MR imaging with a three-dimensional T1-weighted magnetization-prepared-rapid gradient-echo sequence. *AJR Am J Roentgenol*, 1996. 167: 1503. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8956585>
 96. 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>
 97. 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>
 98. 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>
 99. Oyen, R.H., et al. Lymph node staging of localized prostatic carcinoma with CT and CT-guided fine- needle aspiration

- biopsy: prospective study of 285 patients. *Radiology*, 1994. 190: 315. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8284375>
100. Barentsz, J.O., et al. MR imaging of the male pelvis. *Eur Radiol*, 1999. 9: 1722. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10602944>
101. 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>
102. Swinnen, G., et al. FDG-PET/CT for the preoperative lymph node staging of invasive bladder cancer. *Eur Urol*, 2010. 57: 641. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19477579>
103. Kibel, A.S., et al. Prospective study of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/ computed tomography for staging of muscle-invasive bladder carcinoma. *J Clin Oncol*, 2009. 27: 4314. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19652070>
104. Lu, Y.Y., et al. Clinical value of FDG PET or PET/CT in urinary bladder cancer: a systemic review and meta-analysis. *Eur J Radiol*, 2012. 81: 2411. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21899971>
105. Vargas, H.A., et al. Prospective evaluation of MRI, (1)(1)C-acetate PET/CT and contrast-enhanced CT for staging of bladder cancer. *Eur J Radiol*, 2012. 81: 4131. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22858427>
106. Cowan, N.C. CT urography for hematuria. *Nat Rev Urol*, 2012. 9: 218. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22410682>
107. Chow, L.C., et al. Split-bolus MDCT urography with synchronous nephrographic and excretory phase enhancement. *AJR Am J Roentgenol*, 2007. 189: 314. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17646456>
108. 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>
109. Fritz, G.A., et al. Multiphasic multidetector-row CT (MDCT) in detection and staging of transitional cell carcinomas of the upper urinary tract. *Eur Radiol*, 2006. 16: 1244. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16404565>
110. Maheshwari, E., et al. Split-bolus MDCT urography: Upper tract opacification and performance for upper tract tumors in patients with hematuria. *AJR Am J Roentgenol*, 2010. 194: 453. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20093609>
111. 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>
112. 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>
113. 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>
114. 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>
115. 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>
116. Albani, J.M., et al. The role of computerized tomographic urography in the initial evaluation of hematuria. *J Urol*, 2007. 177: 644. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17222650>
117. Gray Sears, C.L., et al. Prospective comparison of computerized tomography and excretory urography in the initial evaluation of asymptomatic microhematuria. *J Urol*, 2002. 168: 2457. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12441939>
118. Girvin, E., et al. Pulmonary nodules: detection, assessment, and CAD. *AJR Am J Roentgenol*, 2008. 191: 1057. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18806142>
119. 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>
120. 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>
121. Brismar, J., et al. Bone scintigraphy in staging of bladder carcinoma. *Acta Radiol*, 1988. 29: 251. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2965914>
122. 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>
123. 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>
124. 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>
125. 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>
126. 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>
127. 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>
128. Clark, P.E., et al. Radical cystectomy in the elderly: comparison of clinical outcomes between younger and older patients. *Cancer*, 2005. 104: 36. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15912515>
129. 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>
130. 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>
131. 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>
132. 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>
133. 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>
 134. 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>
 135. Feinstein, A.R. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J Chron Dis*, 1970. 23: 455. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0021968170900548>
 136. 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>
 137. 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>
 138. 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>
 139. 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>
 140. Linn, B.S., et al. Cumulative illness rating scale. *J Am Geriatr Soc*, 1968. 16: 622. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5646906>
 141. 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>
 142. 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>
 143. 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>
 144. 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>
 145. 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>
 146. 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>
 147. 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>
 148. 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>
 149. 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>
 150. 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>
 151. 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>
 152. Yoo, S., et al. Does radical cystectomy improve overall survival in octogenarians with muscle-invasive bladder cancer? *Korean J Urol*, 2011. 52: 446. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21860763>
 153. 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>
 154. 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>
 155. 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>
 156. 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>
 157. Logothetis, C.J., et al. Escalated MVAC with or without recombinant human granulocyte-macrophage 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>
 158. 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>
 159. 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>
 160. 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>
 161. 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>
 162. 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>
 163. 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>
 164. 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>
165. 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>
166. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature*, 2014. 507: 315. <http://www.nature.com/nature/journal/v507/n7492/full/nature12965.html>
167. Mitra, A.P., et al. Potential role for targeted therapy in muscle-invasive bladder cancer: lessons from the cancer genome atlas and beyond. *Urol Clin North Am*, 2015. 42: 201. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25882562>
168. 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>
169. 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*, 2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26210894>
170. 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>
171. 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>
172. 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>
173. 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 non- muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*, 2009. 56: 247. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19409692>
174. 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>
175. 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>
176. 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/15912515>
177. 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>
178. 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>
179. van den Bosch, S., et al. Long-term cancer-specific survival in patients with high-risk, non-muscle- invasive bladder cancer and tumour progression: a systematic review. *Eur Urol*, 2011. 60: 493. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21664041>
180. Herr, H.W., et al. Does early cystectomy improve the survival of patients with high risk superficial bladder tumors? *J Urol*, 2001. 166: 1296. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11547061>
181. 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>
182. 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>
183. 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>
184. 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>
185. 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>
186. 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>
187. 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>
188. Yates, D.R., et al. Treatment options available for bacillus Calmette-Guerin failure in non-muscle- invasive bladder cancer. *Eur Urol*, 2012. 62: 1088. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22959049>
189. 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/11157016>
190. Dalbagni, G., et al. Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series. *J Urol*, 2001. 165: 1111. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11257649>
191. 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>
192. 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/18485392>
193. 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>
194. 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>
195. 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>
196. 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>
197. 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>
 198. Sherif, A., et al. Neoadjuvant cisplatin 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/12623505>
 199. 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>
 200. Herr, H.W., et al. Surgery of invasive bladder cancer: is pathologic staging necessary? *Semin Oncol*, 1990. 17: 590. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2218571>
 201. 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>
 202. Bassi P., et al. Neoadjuvant M-VAC chemotherapy of invasive bladder cancer: The G.U.O.N.E. multicenter phase III trial. *Eur Urol* 1998. Suppl 33: 142. [No abstract available].
 203. 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>
 204. 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>
 205. Italian Bladder Cancer Study Group (GISTV), Neoadjuvant treatment for locally advanced bladder cancer: a randomized prospective clinical trial. *J Chemother* 1996. 8: 345. [No abstract available].
 206. 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>
 207. Marcuello, E., et al. 1155 A phase III trial of neoadjuvant chemotherapy (NCT) in patients (PTS) with invasive bladder cancer (IBC). Preliminary results: NCT improves pathological complete response rate. *Eur J Cancer*. 31: S241. [http://www.ejca.com/article/0959-8049\(95\)96401-X/abstract](http://www.ejca.com/article/0959-8049(95)96401-X/abstract)
 208. 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>
 209. Cannobio L. et al. A randomized study between neoadjuvant chemoradiotherapy (CT-RT) before radical cystectomy and cystectomy alone in bladder cancer. A 6 year follow-up. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995. 14: abstr 654. [No abstract available].
 210. 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>
 211. Abol-Enein, H. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2003. 361: 1927. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12801735>
 212. 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>
 213. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta- analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol*, 2005. 48: 202. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14713760>
 214. 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>
 215. 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>
 216. 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>
 217. 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>
 218. 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>
 219. 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>
 220. 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>
 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. Font A, et al. Improved survival with induction chemotherapy in bladder cancer: preliminary results of a randomized trial. *Ann Oncol* 1994. 5: Abstr #355. [No abstract available].
 223. 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>
 224. 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>
 225. 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>
 226. 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>
 227. 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>
 228. 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>
229. 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>
230. Weight, C.J., et al. Lack of pathologic down-staging with neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: a contemporary series. *Cancer*, 2009. 115: 792. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19127557>
231. Zaghoul, 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>
232. 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>
233. 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>
234. 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>
235. 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>
236. 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>
237. 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>
238. 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>
239. 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>
240. 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>
241. 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>
242. 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>
243. Hautmann, R.E., et al. Urinary diversion. *Urology*, 2007. 69: 17. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17280907>
244. 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>
245. Geriatric Assessment Methods for Clinical Decision making. NIH Consensus Statement Online N.I.O. Health, Editor. 1987, U.S. Department of Health & Human Services.
246. Nielsen, M.E., et al. A delay in radical cystectomy of >3 months is not associated with a worse clinical outcome. *BJU Int*, 2007. 100: 1015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17784888>
247. 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>
248. Gore, J.L., et al. Mortality increases when radical cystectomy is delayed more than 12 weeks: results from a Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare analysis. *Cancer*, 2009. 115: 988. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19142878>
249. Lebet, 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>
250. 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>
251. Stenzl, A., et al. Cystectomy - Technical Considerations in Male and Female Patients. *EAU Update Series*, 2005. 3: 138. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1570912405000310?np=y>
252. 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>
253. 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>
254. 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>
255. 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>
256. 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>
257. 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>
258. 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>
259. 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>
260. 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>
261. 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>

262. 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>
263. 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>
264. 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>
265. 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>
266. 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>
267. 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>
268. 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>
269. 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>
270. 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. [http://www.jurology.com/article/S0022-5347\(12\)02130-1/abstract](http://www.jurology.com/article/S0022-5347(12)02130-1/abstract)
271. 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. [http://www.jurology.com/article/S0022-5347\(11\)02268-3/abstract](http://www.jurology.com/article/S0022-5347(11)02268-3/abstract)
272. 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>
273. 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>
274. 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>
275. 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. [http://www.jurology.com/article/S0022-5347\(11\)01543-6/abstract](http://www.jurology.com/article/S0022-5347(11)01543-6/abstract)
276. 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>
277. Miyakawa, M., et al. [Results of the multidisciplinary treatment of invasive bladder cancer]. *Hinyokika Kyo*, 1986. 32: 1931. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3825830>
278. Simone, G., et al. 1755. Extended versus super-extended PLND during radical cystectomy: comparison of two prospective series. *J Urol*. 187: e708. [http://www.jurology.com/article/S0022-5347\(12\)02133-7/abstract](http://www.jurology.com/article/S0022-5347(12)02133-7/abstract)
279. Bostrom, P.J., et al. 1595. Extended lymphadenectomy and chemotherapy offer survival advantage in muscle-invasive bladder cancer. *J Urol*. 185: e640. [http://www.jurology.com/article/S0022-5347\(11\)01893-3/abstract](http://www.jurology.com/article/S0022-5347(11)01893-3/abstract)
280. Yuasa, M., et al. [Clinical evaluation of total cystectomy for bladder carcinoma: a ten-year experience]. *Hinyokika Kyo*, 1988. 34: 975. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3223462>
281. 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>
282. 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>
283. 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>
284. 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>
285. 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>
286. 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>
287. Hernandez V., et al. What are the oncological and functional outcomes of sexual-function preserving cystectomy compared with standard radical cystectomy in men with bladder cancer? PROSPERO International prospective register of systematic reviews, 2015. http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42015020742
288. Kessler, T.M., et al. Attempted nerve sparing surgery and age have a significant effect on urinary continence and erectile function after radical cystoprostatectomy and ileal orthotopic bladder substitution. *J Urol*, 2004. 172: 1323. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15371833>
289. de Vries, R.R., et al. Prostate-sparing cystectomy: long-term oncological results. *BJU Int*, 2009. 104: 1239. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24286830>
290. Basiri, A., et al. Overall survival and functional results of prostate-sparing cystectomy: a matched case-control study. *Urol J*, 2012. 9: 678. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23235973>
291. Wang, X.H., et al. [Impact of preservation of distal prostatic capsula and seminal vesicle on functions of orthotopic ideal neobladder and erectile function of bladder cancer patients]. *Ai Zheng*, 2008. 27: 62. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18184466>
292. Moon, H., et al. Nerve and Seminal Sparing Cystectomy for Bladder Cancer. *Korean J Urol* 2005: 555. [No abstract available].
293. Vilaseca, A., et al. Erectile function after cystectomy with neurovascular preservation. *Actas Urol Esp*, 2013. 37: 554. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23790714>
294. el-Bahnasawy, M.S., et al. Urethral pressure profile following orthotopic neobladder: differences between nerve sparing and standard radical cystectomy techniques. *J Urol*, 2006. 175: 1759. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16600753>
295. Hekal, I.A., et al. Recoverability of erectile function in post-radical cystectomy patients: subjective and objective evaluations. *Eur Urol*, 2009. 55: 275. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18603350>
296. Jacobs, B.L., et al. Prostate capsule sparing versus nerve sparing radical cystectomy for bladder cancer: results of a randomized, controlled trial. *J Urol*, 2015. 193: 64. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25066875>

297. Colombo, R., et al. Fifteen-year single-centre experience with three different surgical procedures of nerve-sparing cystectomy in selected organ-confined bladder cancer patients. *World J Urol*, 2015. 33: 1389. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25577131>
298. Gotsadze, D.T., et al. [Why and how to modify standard cystectomy]. *Urologia*, 2008. 22. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18572764>
299. Rozet F, L.G., Cathelineau X, et al. Oncological evaluation of prostate sparing cystectomy: the Montsouris long-term results. *J Urol*, 2008. 179. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18572764>
300. Muto, G., et al. Seminal-sparing cystectomy: technical evolution and results over a 20-year period. *Urology*, 2014. 83: 856. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24485363>
301. Veskimäe, E., et al. Systematic review of the oncological and functional outcomes of pelvic organ- preserving cystectomy compared with standard radical cystectomy in women who undergo curative surgery and orthotopic neobladder substitution for bladder cancer. *BJU Int*, 2017. DOI: 10.1111/ bju.13819.
302. 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/25560797>
303. 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>
304. 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>
305. 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>
306. 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>
307. 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>
308. 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>
309. Stenzl, A. Bladder substitution. *Curr Opin Urol*, 1999. 9: 241. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10726098>
310. 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>
311. 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>
312. 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>
313. Azimuddin, K., et al. Neoplasia after ureterosigmoidostomy. *Dis Colon Rectum*, 1999. 42: 1632. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10613486>
314. 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>
315. Madersbacher, S., et al. Contemporary cystectomy and urinary diversion. *World J Urol*, 2002. 20: 151. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12196898>
316. 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>
317. 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>
318. 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>
319. 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>
320. 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>
321. 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/20643429>
322. 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>
323. 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>
324. 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>
325. 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>
326. 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>
327. 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>
328. 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>
329. 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>
330. 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>
331. Kilciler, M., et al. Comparison of ileal conduit and transureteroureterostomy with ureterocutaneous urinary diversion. *Urol Int*, 2006. 77: 245. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17033213>
332. 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>

333. 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>
334. Madersbacher, S., et al. Long-term outcome of ileal conduit diversion. *J Urol*, 2003. 169: 985. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12576827>
335. 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>
336. 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>
337. 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>
338. Benson, M.C., et al. Continent urinary diversion. *Urol Clin North Am*, 1999. 26: 125. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10086055>
339. 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>
340. 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>
341. 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/11834389>
342. 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>
343. 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>
344. 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>
345. 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].
346. Coffey, R.C. Physiologic implantation of the severed ureter or common bile-duct into the intestine. *JAMA*, 1911. LVI: 397. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1911.02560060007002>
347. 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>
348. 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>
349. 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>
350. 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>
351. 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>
352. 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>
353. 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>
354. 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>
355. 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>
356. Hobisch, A., et al. Life after cystectomy and orthotopic neobladder versus ileal conduit urinary diversion. *Semin Urol Oncol*, 2001. 19: 18. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11246729>
357. 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>
358. 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>
359. 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>
360. 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>
361. 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>
362. 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>
363. 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>
364. Porter, M.P., et al. Hospital volume and 90-day mortality risk after radical cystectomy: a population- based cohort study. *World J Urol*, 2011. 29: 73. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21132553>
365. 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>
366. 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>
367. 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>

368. 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>
369. 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>
370. Corcoran, A.T., et al. Variation in performance of candidate surgical quality measures for muscle-invasive bladder cancer by hospital type. *BJU Int*, 2015. 115: 230. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24447637>
371. 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>
372. 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>
373. 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>
374. 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>
375. 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>
376. 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>
377. 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>
378. 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>
379. 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>
380. 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>
381. 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>
382. 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>
383. 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>
384. 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>
385. 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>
386. 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>
387. 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>
388. 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>
389. 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>
390. 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>
391. 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>
392. Whitmore, W.F., Jr., et al. Radical cystectomy with or without prior irradiation in the treatment of bladder cancer. *J Urol*, 1977. 118: 184. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/875217>
393. Milosevic, M., et al. Radiotherapy for bladder cancer. *Urology*, 2007. 69: 80. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17280910>
394. 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>
395. 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>
396. Chung, P.W., et al. Long-term outcome of radiation-based conservation therapy for invasive bladder cancer. *Urol Oncol*, 2007. 25: 303. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17628296>
397. Shelley, M.D., et al. Surgery versus radiotherapy for muscle invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002: Cd002079. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11869621>
398. Booth, C.M., et al. Curative therapy for bladder cancer in routine clinical practice: a population-based outcomes study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2014. 26: 506. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24954284>
399. 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>
400. 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>
401. 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>
402. 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>
403. Sternberg, C.N., et al. M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for advanced transitional cell

- carcinoma of the urothelium. *J Urol*, 1988. 139: 461. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3343727>
404. Logothetis, C.J., et al. A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. *J Clin Oncol*, 1990. 8: 1050. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2189954>
405. 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>
406. Kaufman, D., et al. Phase II trial of gemcitabine plus cisplatin in patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol*, 2000. 18: 1921. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10784633>
407. 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>
408. Moore, M.J., et al. Gemcitabine plus cisplatin, an active regimen in advanced urothelial cancer: a phase II trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*, 1999. 17: 2876. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11001674>
409. 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>
410. 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>
411. 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>
412. 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>
413. Krause, F.S., et al. 15-year survival rates after transurethral resection and radiochemotherapy or radiation in bladder cancer treatment. *Anticancer Res*, 2011. 31: 985. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21498726>
414. 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>
415. 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>
416. Kaufman, D.S., et al. Phase I-II RTOG study (99-06) of patients with muscle-invasive bladder cancer undergoing transurethral surgery, paclitaxel, cisplatin, and twice-daily radiotherapy followed by selective bladder preservation or radical cystectomy and adjuvant chemotherapy. *Urology*, 2009. 73: 833. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19100600>
417. De Santis, M., et al. Combined chemoradiotherapy with gemcitabine in patients with locally advanced inoperable transitional cell carcinoma of the urinary bladder and/or in patients ineligible for surgery: a phase I trial. *Ann Oncol*, 2014. 25: 1789. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24936582>
418. Mak, R.H., et al. Bladder preservation: optimizing radiotherapy and integrated treatment strategies. *BJU Int*, 2008. 102: 1345. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19035903>
419. Huddart, R.A., et al. Randomized Noninferiority Trial of Reduced High-Dose Volume Versus Standard Volume Radiation Therapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: Results of the BC2001 Trial (CRUK/01/004). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013. 87: 261. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23958147>
420. 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>
421. 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>
422. James, N., et al., *Bladder Cancer*, in Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology, E. Halperin, D. Wazer, C. Perez & L. Brady, Eds. 2012, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia.
423. 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>
424. 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>
425. 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>
426. 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>
427. 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>
428. 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>
429. 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://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/18_suppl/LBA4518
430. 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>
431. 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>
432. 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>
433. 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>

434. 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>
435. 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>
436. 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>
437. 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>
438. 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, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2015. 16: 76. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25498218>
439. 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/17383078>
440. 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>
441. 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>
442. 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>
443. 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>
444. 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>
445. 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>
446. 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>
447. Carles, J., et al. Feasibility 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>
448. Hussain, S.A., et al. A study of split-dose cisplatin-based neo-adjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *Oncol Lett*, 2012. 3: 855. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22741006>
449. 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>
450. 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>
451. 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>
452. 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>
453. 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 cisplatin-based chemotherapy: phase II--results of EORTC study 30986. *J Clin Oncol*, 2009. 27: 5634. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19786668>
454. 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>
455. 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>
456. 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>
457. 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>
458. 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>
459. 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>
460. 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>
461. 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>
462. 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>
463. Bellmunt, J., et al. New therapeutic challenges in advanced bladder cancer. *Semin Oncol*, 2012. 39: 598. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23040256>
464. 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>
465. 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>
466. Sternberg, C.N., et al. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and

- cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating 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>
467. 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>
468. 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>
469. 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>
470. 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>
471. 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>
472. 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>
473. 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. 20. [No abstract available].
474. Guardino AE, Gemcitabine and paclitaxel as second line chemotherapy for advanced urothelial malignancies. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002. 21. [No abstract available].
475. 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>
476. Kaufman DS, 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].
477. 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>
478. 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>
479. 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>
480. 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>
481. 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>
482. 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>
483. 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>
484. Stadler, W.M. Gemcitabine doublets in advanced urothelial cancer. *Semin Oncol*, 2002. 29: 15. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11894003>
485. 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>
486. 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>
487. 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>
488. 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>
489. 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>
490. 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>
491. 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>
492. 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>
493. 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>
494. 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>
495. 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>
496. 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>
497. 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>
498. 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>
499. 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>
500. 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>
501. 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>
502. 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>
503. 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>
504. 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>
505. Zaghoul, 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>
506. 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>
507. 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>
508. 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>
509. 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 single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*, 2016. 387: 1909. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26952546>
510. 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>
511. 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>
512. 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>
513. 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>
514. 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>
515. 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>
516. 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>
517. 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>
518. 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>
519. 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>
520. 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>
521. 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>
522. 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>
523. 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>
524. 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>
525. Saika, T., et al. Health-related quality of life after radical cystectomy for bladder cancer in elderly patients with an ileal conduit, ureterocutaneostomy, or orthotopic urinary reservoir: a comparative questionnaire survey. *Acta Med Okayama*, 2007. 61: 199. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17853939>
526. 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>
527. 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>
528. Roychowdhury, D.F., et al. Health-related quality-of-life parameters as independent prognostic factors in advanced or metastatic bladder cancer. *J Clin Oncol*, 2003. 21: 673. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12586805>
529. 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>
530. 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>
531. Fossa, S.D., et al. Quality of life in patients with muscle-infiltrating bladder cancer and hormone-resistant prostatic cancer. *Eur Urol*, 1989. 16: 335. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2476317>
532. 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>
533. 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>
534. Rodel, C., et al. Organ preservation by combined modality treatment in bladder cancer: the European perspective. *Semin Radiat Oncol*, 2005. 15: 28. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15662604>
535. Lodde, M., et al. Four years experience in bladder preserving management for muscle invasive bladder cancer. *Eur Urol*, 2005. 47: 773.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15925072>
536. 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>
537. Merseburger, A.S., et al. The value of bladder-conserving strategies in muscle-invasive bladder carcinoma compared with radical surgery. *Curr Opin Urol*, 2007. 17: 358. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17762631>
538. Rodel, C., et al. Trimodality treatment and selective organ preservation for bladder cancer. *J Clin Oncol*, 2006. 24: 5536.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17158539>
539. Malkowicz, S.B., et al. Muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Urology*, 2007. 69: 3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17280906>
540. 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>
541. 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>
542. 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>
543. 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>
544. 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>
545. 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>
546. 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>
547. 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>
548. 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>
549. 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>
550. 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>
551. Freeman, J.A., et al. Urethral recurrence in patients with orthotopic ileal neobladders. *J Urol*, 1996. 156: 1615.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8863551>
552. Huguet, J., et al. Management of urethral recurrence in patients with Studer ileal neobladder. *Eur Urol*, 2003. 43: 495.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12705993>
553. Nieder, A.M., et al. Urethral recurrence after cystoprostatectomy: implications for urinary diversion and monitoring. *Urology*, 2004. 64: 950.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15533484>
554. 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>
555. Lin, D.W., et al. Value of urethral wash cytology in the retained male urethra after radical cystoprostatectomy. *J Urol*, 2003. 169: 961. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12576822>
556. Sherwood, J.B., et al. The diagnosis and treatment of urethral recurrence after radical cystectomy. *Urol Oncol*, 2006. 24: 356.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16818191>
557. Clark, P.E., et al. The management of urethral transitional cell carcinoma after radical cystectomy for invasive bladder cancer. *J Urol*, 2004. 172: 1342.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15371837>
558. Bochner, B.H., et al. Follow-up strategies and management of recurrence in urologic oncology bladder cancer: invasive bladder cancer. *Urol Clin North Am*, 2003. 30: 777. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14680314>
559. 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>
560. 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>
561. 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 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 32nd EAU Annual Congress London in EAU Guidelines 2017: Arnhem. The Netherlands. <https://uroweb.org/guideline/primary-urethral-carcinoma/>
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. 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/>
5. 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>
6. Brierley, J.D., et al., TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 2017, Wiley/Blackwell. p. 208. <http://www.uicc.org/resources/tnm>
7. 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>
8. 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>
9. 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>
10. 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>
11. 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>
12. Mohanty, N.K., et al. Squamous cell carcinoma of perineal urethrostomy. *Urol Int*, 1995. 55: 118. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8533195>
13. 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>
14. Mohan, H., et al. Squamous cell carcinoma of the prostate. *Int J Urol*, 2003. 10: 114. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12588611>
15. 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>
16. 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>
17. 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>
18. 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>
19. 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>
20. 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>
21. 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>
22. 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>
23. 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>
24. Rabbani, F. Prognostic factors in male urethral cancer. *Cancer*, 2011. 117: 2426. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24048790>
25. 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>
26. 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>
27. Eble JN, 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. <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/patgen/bb7/BB7.pdf>
28. Comperat, 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/27353436>
29. Gheiler, E.L., et al. Management of primary urethral cancer. *Urology*, 1998. 52: 487. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9730466>

30. Karnes, R.J., et al. Surgery for urethral cancer. *Urol Clin North Am*, 2010. 37: 445. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20674699>
31. 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>
32. 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>
33. 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>
34. 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>
35. 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>
36. 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>
37. Kim, B., et al. Imaging of the male urethra. *Semin Ultrasound CT MR*, 2007. 28: 258. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17874650>
38. 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>
39. Ryu, J., et al. MR imaging of the male and female urethra. *Radiographics*, 2001. 21: 1169. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11553824>
40. 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>
41. 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>
42. 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>
43. Gakis, G., et al. Prognostic factors and outcomes in primary urethral cancer: results from the international collaboration on primary urethral carcinoma. *World J Urol*, 2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25981402>
44. 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>
45. 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.
46. 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>
47. 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>
48. 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://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/33/15_suppl/4568
49. Dalbagni, G., et al. Male urethral carcinoma: analysis of treatment outcome. *Urology*, 1999. 53: 1126. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10367840>
50. 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>
51. 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>
52. Kulkarni, M., et al. MP10-16 Substitution urethroplasty for treatment of distal urethral carcinoma and carcinoma in situ. *J. Urol* 193: e117. <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2015.02.417>
53. 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>
54. 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>
55. 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>
56. 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>
57. 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>
58. 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>
59. 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>
60. 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>
61. 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>

62. 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>
63. 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>
64. Taylor, J.H., et al. Long-term follow-up of intravesical bacillus Calmette-Guerin treatment for superficial transitional-cell carcinoma of the bladder involving the prostatic urethra. *Clin Genitourin Cancer*, 2007. 5: 386. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17956711>
65. 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>
66. 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>
67. Palou, J., et al. Urothelial carcinoma of the prostate. *Urology*, 2007. 69: 50. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17280908>
68. 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>
69. 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>
70. 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>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ К РЕКОМЕНДАЦИЯМ ПО РАКУ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

1. Mottet, N., et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part I: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*, 2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27568654>
2. Cornford, P., et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*, 2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27591931>
3. Moldovan P., et al. What is the performance of prostate pre-biopsy multi parametric MRI in predicting prostate biopsy results?. PROSPERO International prospective register of systematic reviews, 2015. http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42015021929
4. 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. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28126351>
5. 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/>
6. Van den Broeck T., et al. How does biochemical recurrence following curative treatment for prostate cancer impact on overall survival, cancer-specific survival and development of metastatic disease?. PROSPERO International prospective register of systematic reviews, 2015. http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42015026807
7. 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>
8. 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>
9. 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>
10. 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>
11. Hemminki, K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol*, 2012. 30: 143. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22116601>
12. Randazzo, M., et al. A positive family history as a risk factor for prostate cancer in a population-based 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>
13. 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>
14. 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>
15. Amin Al Olama, A., et al. Multiple novel prostate cancer susceptibility signals identified by fine-mapping of known risk loci among Europeans. *Hum Mol Genet*, 2015. 24: 5589. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26025378>
16. 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>
17. 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>
18. 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>
19. 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>

20. 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>
21. 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>
22. Esposito, K., et al. Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: meta- analysis. *J Endocrinol Invest*, 2013. 36: 132. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23481613>
23. Blanc-Lapierre, A., et al. Metabolic syndrome and prostate cancer risk in a population-based case- control study in Montreal, Canada. *BMC Public Health*, 2015. 15: 913. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26385727>
24. Preston, M.A., et al. Metformin use and prostate cancer risk. *Eur Urol*, 2014. 66: 1012. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24857538>
25. 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>
26. 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>
27. 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>
28. 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>
29. 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>
30. 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>
31. 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>
32. 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>
33. 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>
34. 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>
35. 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>
36. 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>
37. 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>
38. 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>
39. 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>
40. 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>
41. 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/19297565>
42. 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>
43. 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>
44. 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>
45. Rao, D., et al. Does night-shift work increase the risk of prostate cancer? a systematic review and meta-analysis. *Oncotargets Ther*, 2015. 8: 2817. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26491356>
46. Rastlau, D., et al. The risk of prostate cancer in pilots: a meta-analysis. *Aerosp Med Hum Perform*, 2015. 86: 112. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25946735>
47. 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/25242554>
48. Zhang, X.L., et al. Vasectomy and the risk of prostate cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Int J Clin Exp Med*, 2015. 8: 17977. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26770392>
49. 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>
50. 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>
51. 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>

52. 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>
53. 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>
54. 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>
55. Brierley, A., et al., TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8th edn. 20016. <http://www.uicc.org/resources/tnm/publications-resources>
56. 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>
57. 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>
58. 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*, 2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26492179>
59. 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>
60. Zumsteg, Z.S., et al. A new risk classification system for therapeutic decision making with intermediate-risk prostate cancer patients undergoing dose-escalated external-beam radiation therapy. *Eur Urol*, 2013. 64: 895. [http://www.europeanurology.com/article/S0302-2838\(13\)00257-1/](http://www.europeanurology.com/article/S0302-2838(13)00257-1/)
61. IARC France All Cancers (excluding non-melanoma skin cancer) Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. 2014. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
62. 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>
63. Ilic, D., et al. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013. 1: CD004720. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23440794>
64. Loeb, S. Guideline of guidelines: prostate cancer screening. *BJU Int*, 2014. 114: 323. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
65. 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>
66. 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/24981126>
67. Hugosson, J., et al. Mortality results from the Goteborg randomised population-based prostate- cancer screening trial. *Lancet Oncol*, 2010. 11: 725. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20598634>
68. 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>
69. 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>
70. 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>
71. 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>
72. 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>
73. 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>
74. 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>
75. 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>
76. 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>
77. 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>
78. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet*, 2012. 380: 1778. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23117178>
79. 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>
80. 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>
81. 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>

82. 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>
83. Gulati, R., et al. Screening Men at Increased Risk for Prostate Cancer Diagnosis: Model Estimates of Benefits and Harms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27742670>
84. 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>
85. 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>
86. 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>
87. 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>
88. 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>
89. 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>
90. 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>
91. 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>
92. Richie, J.P., et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology*, 1993. 42: 365. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7692657>
93. 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>
94. 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>
95. 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>
96. 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>
97. 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>
98. Semjonow, A., et al. Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostate-specific antigen values. *Prostate Suppl*, 1996. 7: 3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8950358>
99. Thompson, I.M., et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level <math>< \text{or } = 4.0</math> ng per milliliter. *N Engl J Med*, 2004. 350: 2239. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15163773>
100. 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>
101. 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>
102. Schmid, H.P., et al. Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific 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>
103. 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>
104. 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>
105. 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>
106. 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>
107. 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>
108. 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>
109. 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>
110. 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>

111. de la Calle, C., et al. Multicenter Evaluation of the Prostate Health Index to Detect Aggressive Prostate Cancer in Biopsy Naïve Men. *J Urol*, 2015. 194: 65. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25636659>
112. 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>
113. 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>
114. 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>
115. 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>
116. 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>
117. 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>
118. 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>
119. 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>
120. 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>
121. 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>
122. 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>
123. 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>
124. 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>
125. 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>
126. 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>
127. 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>
128. 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>
129. 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>
130. 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>
131. 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>
132. 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>
133. 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>
134. 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>
135. Shariat, S.F., et al. Using biopsy to detect prostate cancer. *Rev Urol*, 2008. 10: 262. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19145270>
136. 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>
137. 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>
138. 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>
139. 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>
140. 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>
141. 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>
142. 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>

143. 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>
144. NCCN Clinical practice Guidelines in Oncology™: Prostate Cancer Early Detection, Version 2. 2015. 2015. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
145. Loeb, S., et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol*, 2013. 64: 876. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23787356>
146. 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>
147. Garcia C, 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.
148. 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>
149. Turkbey, B., et al. Multiparametric 3T prostate magnetic resonance imaging to detect cancer: histopathological correlation using prostatectomy specimens processed in customized magnetic resonance imaging based molds. *J Urol*, 2011. 186: 1818. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21944089>
150. Selnaes, K.M., et al. Peripheral zone prostate cancer localization by multiparametric magnetic resonance at 3 T: unbiased cancer identification by matching to histopathology. *Invest Radiol*, 2012. 47: 624. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23011187>
151. 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>
152. 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>
153. Futterer, J.J., et al. Can Clinically Significant Prostate Cancer Be Detected with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging? A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol*, 2015. 68: 1045. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25656808>
154. 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>
155. Schoots, I.G., et al. Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*, 2015. 68: 438. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25480312>
156. Valerio, M., et al. Detection of Clinically Significant Prostate Cancer Using Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Targeted Biopsy: A Systematic Review. *Eur Urol*, 2015. 68: 8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25454618>
157. Siddiqui, M.M., et al. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA*, 2015. 313: 390. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25626035>
158. 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*, 2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27568655>
159. Panebianco, V., et al. Multiparametric magnetic resonance imaging vs. standard care in men being evaluated for prostate cancer: a randomized study. *Urol Oncol*, 2015. 33: 17 e1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25443268>
160. Baco, E., et al. A Randomized Controlled Trial To Assess and Compare the Outcomes of Two-core Prostate Biopsy Guided by Fused Magnetic Resonance and Transrectal Ultrasound Images and Traditional 12-core Systematic Biopsy. *Eur Urol*, 2016. 69: 149. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25862143>
161. Tonttila, P.P., et al. Prebiopsy Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Prostate Cancer Diagnosis in Biopsy-naive Men with Suspected Prostate Cancer Based on Elevated Prostate-specific Antigen Values: Results from a Randomized Prospective Blinded Controlled Trial. *Eur Urol*, 2016. 69: 419. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26033153>
162. 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>
163. Wysock, J.S., et al. A prospective, blinded comparison of magnetic resonance (MR) imaging- ultrasound 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>
164. 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>
165. 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*, 2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27488931>
166. 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>
167. Mertan, F.V., et al. Prospective Evaluation of the Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 for Prostate Cancer Detection. *J Urol*, 2016. 196: 690. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27101772>
168. 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>
169. 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>
170. 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>

171. 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>
172. 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>
173. 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>
174. 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>
175. 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>
176. 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>
177. 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>
178. 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>
179. 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>
180. 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>
181. 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>
182. 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>
183. 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>
184. 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>
185. 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>
186. 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>
187. 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>
188. 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>
189. 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>
190. 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>
191. 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>
192. 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>
193. 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>
194. 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>
195. 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>
196. 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>
197. 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>
198. 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>
199. 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>

200. Hoedemaeker, R.F., et al. Staging prostate cancer. *Microsc Res Tech*, 2000. 51: 423. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11074612>
201. 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>
202. 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>
203. 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>
204. 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>
205. 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>
206. 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>
207. Chuang, A.Y., et al. Positive surgical margins in areas of capsular incision in otherwise organ- confined disease at radical prostatectomy: histologic features and pitfalls. *Am J Surg Pathol*, 2008. 32: 1201. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18580493>
208. 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>
209. Spigelman, S.S., et al. Rectal examination in volume determination of carcinoma of the prostate: clinical and anatomical correlations. *J Urol*, 1986. 136: 1228. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3773095>
210. Partin, A.W., et al. Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. *J Urol*, 1990. 143: 747. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1690309>
211. Freedland, S.J., et al. Percent prostate needle biopsy tissue with cancer is more predictive of biochemical failure or adverse pathology after radical prostatectomy than prostate specific antigen or Gleason score. *J Urol*, 2002. 167: 516. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11792909>
212. Quinn, D.I., et al. Prognostic significance of preoperative factors in localized prostate carcinoma treated with radical prostatectomy: importance of percentage of biopsies that contain tumor and the presence of biopsy perineural invasion. *Cancer*, 2003. 97: 1884. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12673714>
213. Eifler, J.B., et al. An updated prostate cancer staging nomogram (Partin tables) based on cases from 2006 to 2011. *BJU Int*, 2013. 111: 22. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22834909>
214. Saliken, J.C., et al. Extraprostatic biopsy improves the staging of localized prostate cancer. *Can Assoc Radiol J*, 2000. 51: 114. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10786920>
215. Stone, N.N., et al. Indications for seminal vesicle biopsy and laparoscopic pelvic lymph node dissection in men with localized carcinoma of the prostate. *J Urol*, 1995. 154: 1392. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7658545>
216. Allepuz Losa, C.A., et al. Seminal vesicle biopsy in prostate cancer staging. *J Urol*, 1995. 154: 1407. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7544842>
217. Guillonneau, B., et al. Indications for preoperative seminal vesicle biopsies in staging of clinically localized prostatic cancer. *Eur Urol*, 1997. 32: 160. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9286646>
218. Barqawi, A.B., et al. The role of 3-dimensional mapping biopsy in decision making for treatment of apparent early stage prostate cancer. *J Urol*, 2011. 186: 80. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21571335>
219. 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>
220. 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>
221. 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>
222. 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>
223. 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>
224. 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>
225. 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>
226. 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>
227. 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>
228. 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>
229. 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*, 2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27726247>

230. Lim, C., et al. Evaluation of apparent diffusion coefficient and MR volumetry as independent associative factors for extraprostatic extension (EPE) in prostatic carcinoma. *J Magn Reson Imaging*, 2016. 43: 726. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26303719>
231. 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>
232. 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>
233. 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>
234. 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>
235. Albert, J.M., et al. Magnetic resonance imaging-based treatment planning for prostate brachytherapy. *Brachytherapy*, 2013. 12: 30. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22727474>
236. Stone, N.N., et al. Perineural invasion and seminal vesicle involvement predict pelvic lymph node metastasis in men with localized carcinoma of the prostate. *J Urol*, 1998. 160: 1722. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9783940>
237. 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>
238. Cagiannos, I., et al. A preoperative nomogram identifying decreased risk of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer. *J Urol*, 2003. 170: 1798. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14532779>
239. 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>
240. Haese, A., et al. Validation of a biopsy-based pathologic algorithm for predicting lymph node metastases in patients with clinically localized prostate carcinoma. *Cancer*, 2002. 95: 1016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12209685>
241. 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>
242. 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>
243. 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>
244. 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>
245. 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>
246. 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>
247. 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>
248. Thoeny, H.C., et al. Metastases in normal-sized pelvic lymph nodes: detection with diffusion-weighted MR imaging. *Radiology*, 2014. 273: 125. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24893049>
249. 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>
250. Poulsen, M.H., et al. [18F]fluoromethylcholine (FCH) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) for lymph node staging of prostate cancer: a prospective study of 210 patients. *BJU Int*, 2012. 110: 1666. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22520686>
251. 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>
252. 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>
253. 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>
254. 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>
255. 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>
256. 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. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27363387>
257. 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>
258. Even-Sapir, E., et al. The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: 99mTc-MDP Planar bone scintigraphy, single- and multi-field-of-view SPECT, 18F-fluoride PET, and 18F-fluoride PET/CT. *J Nucl Med*, 2006. 47: 287. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16455635>

259. 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>
260. 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>
261. 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>
262. 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>
263. 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>
264. 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>
265. 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>
266. 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>
267. 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>
268. 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>
269. 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>
270. Welty, C.J., et al. Meaningful end points and outcomes in men on active surveillance for early-stage prostate cancer. *Curr Opin Urol*, 2014. 24: 288. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24614347>
271. 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>
272. 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>
273. Yamamoto, T., et al. Metastatic Prostate Cancer in Men Initially Treated with Active Surveillance. *J Urol*, 2016. 195: 1409. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26707510>
274. 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>
275. 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>
276. 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>
277. 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. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25316188>
278. 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>
279. 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>
280. 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>
281. 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>
282. Satasivam, P., et al. Can Confirmatory Biopsy be Omitted in Patients with Prostate Cancer Favorable Diagnostic Features on Active Surveillance? *J Urol*, 2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26192258>
283. 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>
284. 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>
285. 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>
286. Lawrentschuk, N., et al. 'Prostatic evasive anterior tumours': the role of magnetic resonance imaging. *BJU Int*, 2010. 105: 1231. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19817743>
287. 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>

288. Recabal, P., et al. The Efficacy of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging and Magnetic Resonance Imaging Targeted Biopsy in Risk Classification for Patients with Prostate Cancer on Active Surveillance. *J Urol*, 2016. 196: 374. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26920465>
289. Pessoa, R.R., et al. Value of 3-Tesla multiparametric magnetic resonance imaging and targeted biopsy for improved risk stratification in patients considered for active surveillance. *BJU Int*, 2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27500389>
290. Kamrava, M., et al. Multiparametric magnetic resonance imaging for prostate cancer improves Gleason score assessment in favorable risk prostate cancer. *Pract Radiat Oncol*, 2015. 5: 411. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26059510>
291. Ouzzane, A., et al. Magnetic Resonance Imaging Targeted Biopsy Improves Selection of Patients Considered for Active Surveillance for Clinically Low Risk Prostate Cancer Based on Systematic Biopsies. *J Urol*, 2015. 194: 350. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25747105>
292. Da Rosa, M.R., et al. A prospective comparison of MRI-US fused targeted biopsy versus systematic ultrasound-guided biopsy for detecting clinically significant prostate cancer in patients on active surveillance. *J Magn Reson Imaging*, 2015. 41: 220. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25044935>
293. Ma, T.M., et al. The Role of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion Biopsy in Active Surveillance. *Eur Urol*, 2017. 71: 174. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27236496>
294. Abdi, H., et al. Multiparametric magnetic resonance imaging enhances detection of significant tumor in patients on active surveillance for prostate cancer. *Urology*, 2015. 85: 423. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25623709>
295. 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>
296. 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>
297. 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*, 2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27349615>
298. 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>
299. 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*, 2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27639713>
300. 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>
301. 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>
302. 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>
303. Bellardita, L., et al. How does active surveillance for prostate cancer affect quality of life? A systematic review. *Eur Urol*, 2015. 67: 637. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25454617>
304. 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>
305. 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>
306. 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>
307. 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>
308. 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>
309. Khatami, A., et al. PSA doubling time predicts the outcome after active surveillance in screening- detected 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>
310. Adolfsson, J. Watchful waiting and active surveillance: the current position. *BJU Int*, 2008. 102: 10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18422774>
311. 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>
312. 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>
313. 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>
314. 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>
315. 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/>
316. 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>

317. 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>
318. 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>
319. 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>
320. 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>
321. 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>
322. 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>
323. Bill-Axelsson, A., et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*, 2011. 364: 1708. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21542742>
324. Wilt, T.J., et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med*, 2012. 367: 203. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22808955>
325. 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>
326. 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>
327. 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>
328. 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>
329. 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>
330. 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>
331. 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>
332. 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>
333. Bill-Axelsson, 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>
334. 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>
335. 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>
336. 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>
337. 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>
338. 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>
339. Kattan, M.W., et al. Algorithms for prostate-specific antigen recurrence after treatment of localized prostate cancer. *Clin Prostate Cancer*, 2003 15040880. 1: 221. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15040880>
340. 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>
341. Rider, J.R., et al. Long-term outcomes among noncuratively treated men according to prostate cancer risk category in a nationwide, population-based study. *Eur Urol*, 2013. 63: 88. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22902040>
342. 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>
343. Donohue, J.F., et al. Poorly differentiated prostate cancer treated with radical prostatectomy: long-term outcome and incidence of pathological downgrading. *J Urol*, 2006. 176: 991. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16890678>
344. 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>
345. Yossepowitch, O., et al. Secondary therapy, metastatic progression, and cancer-specific mortality in men with clinically high-risk prostate cancer treated with radical prostatectomy. *Eur Urol*, 2008. 53: 950. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17950521>
346. 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>

347. Chang, K., et al. Comparison of two adjuvant hormone therapy regimens in patients with high-risk localized prostate cancer after radical prostatectomy: primary results of study CU1005. *Asian J Androl*, 2016. 18: 452. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26323560>
348. 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>
349. 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>
350. 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>
351. 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>
352. 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>
353. 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>
354. Hsu, C.Y., et al. Outcome of surgery for clinical unilateral T3a prostate cancer: a single-institution experience. *Eur Urol*, 2007. 51: 121. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16797831>
355. 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>
356. 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>
357. 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>
358. Freedland, S.J., et al. Radical prostatectomy for clinical stage T3a disease. *Cancer*, 2007. 109: 1273. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17315165>
359. Xylinas, E., et al. Oncological control after radical prostatectomy in men with clinical T3 prostate cancer: a single-centre experience. *BJU Int*, 2009. 103: 1173. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19040530>
360. 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>
361. Johnstone, P.A., et al. Radical prostatectomy for clinical T4 prostate cancer. *Cancer*, 2006. 106: 2603. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16700037>
362. Moltzahn, F., et al. Predicting prostate cancer-specific outcome after radical prostatectomy among men with very high-risk cT3b/4 PCa: a multi-institutional outcome study of 266 patients. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2015. 18: 31. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25535100>
363. Moschini, M., et al. Outcomes for Patients with Clinical Lymphadenopathy Treated with Radical Prostatectomy. *Eur Urol*, 2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26264160>
364. 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>
365. 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>
366. 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>
367. Wit, E.M., et al. Sentinel Node Procedure in Prostate Cancer: A Systematic Review to Assess Diagnostic Accuracy. *Eur Urol*, 2016. Sep 14. pii: S0302-2838(16)30617-0. doi: 10.1016/j.eururo.2016.09.007. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27639533>
368. van der Poel, H.G., et al. Sentinel node biopsy for prostate cancer: report from a consensus panel meeting. *BJU Int*, 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28188689>
369. 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>
370. 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>
371. 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>
372. 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>
373. Steuber, T., et al. Radical prostatectomy improves progression-free and cancer-specific survival in men with lymph node positive prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a confirmatory study. *BJU Int*, 2011. 107: 1755. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20942833>
374. 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>
375. 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>

376. 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>
377. 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>
378. 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>
379. 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>
380. 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>
381. 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>
382. 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>
383. 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>
384. Daneshmand, S., et al. Prognosis of patients with lymph node positive prostate cancer following radical prostatectomy: long-term results. *J Urol*, 172: 2252. [http://www.jurology.com/article/S0022-5347\(05\)61388-2/abstract](http://www.jurology.com/article/S0022-5347(05)61388-2/abstract)
385. 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>
386. 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>
387. 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>
388. 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>
389. Montorsi, F., et al. Best practices in robot-assisted radical prostatectomy: recommendations of the Pasadena Consensus Panel. *Eur Urol*, 2012. 62: 368. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22763081>
390. 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>
391. 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>
392. Ficarra, V., et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol*, 2012. 62: 418. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22749850>
393. 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>
394. Haglund, 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>
395. Potosky, A.L., et al. Radical prostatectomy: does higher volume lead to better quality? *J Natl Cancer Inst*, 1999. 91: 1906. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10564667>
396. Lepor, H., et al. Intraoperative and postoperative complications of radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1,000 cases. *J Urol*, 2001. 166: 1729. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11586211>
397. Augustin, H., et al. Intraoperative and perioperative morbidity of contemporary radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1243 patients: results of a single center between 1999 and 2002. *Eur Urol*, 2003. 43: 113. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12565767>
398. 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>
399. Gontero, P., et al. Nerve-sparing radical retropubic prostatectomy: techniques and clinical considerations. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2005. 8: 133. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15711608>
400. Sokoloff, M.H., et al. Indications and contraindications for nerve-sparing radical prostatectomy. *Urol Clin North Am*, 2001. 28: 535. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11590812>
401. 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>
402. 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>
403. 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>
404. 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>
405. 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>

406. 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>
407. 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>
408. 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>
409. 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>
410. 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>
411. 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>
412. 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>
413. 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>
414. 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>
415. 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>
416. 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>
417. 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>
418. 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>
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., 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>
436. Kuban, D.A., et al. Preliminary Report of a Randomized Dose Escalation Trial for Prostate Cancer using Hypofractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 78: S58. [http://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(10\)01144-2/abstract](http://www.redjournal.org/article/S0360-3016(10)01144-2/abstract)
437. 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>
438. 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>
439. 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/27044935440>
440. 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. [http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(16\)30102-4/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(16)30102-4/abstract)
441. Hoffman, K.E., et al. Risk of late toxicity in men receiving dose-escalated hypofractionated intensity modulated prostate radiation therapy: results from a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014. 88: 1074. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24661661>
442. Pollack, A., et al. Dosimetry and preliminary acute toxicity in the first 100 men treated for prostate cancer on a randomized hypofractionation dose escalation trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. 64: 518. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16242256>
443. 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>
444. 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>
445. 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>
446. 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>
447. 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](http://www.redjournal.org/article/S0360-3016(13)00738-4/abstract)
448. Hocht, S., et al. Erratum to: Hypofractionated radiotherapy for localized prostate cancer. *Strahlenther Onkol*, 2016. 192: 830. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27752707>
449. 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>
450. 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>
451. 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/20933466452>
452. 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>
453. 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>
454. 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>
455. 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>
456. 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>
457. 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>
458. Granfors, T., et al. Long-term followup of a randomized study of locally advanced prostate cancer treated with combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone. *J Urol*, 2006. 176: 544. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16813885>
459. 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>

460. 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://meetinglibrary.asco.org/content/123789-142>
461. 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>
462. 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>
463. 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>
464. Fizazi, K., et al. A phase III trial of docetaxel-estradiol in high-risk localised prostate cancer: a planned analysis of response, toxicity and quality of life in the GETUG 12 trial. *Eur J Cancer*, 2012. 48: 209. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22119204>
465. 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>
466. 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>
467. 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>
468. 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>
469. 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>
470. 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>
471. 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>
472. Lawton, C.A., et al. Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with stage D1/pathologic node-positive adenocarcinoma of the prostate: updated results based on national prospective randomized trial Radiation Therapy Oncology Group 85-31. *J Clin Oncol*, 2005. 23: 800. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15681524>
473. 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>
474. Trofimov, A., et al. Radiotherapy treatment of early-stage prostate cancer with IMRT and protons: a treatment planning comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007. 69: 444. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17513063>
475. Vargas, C., et al. Dose-volume comparison of proton therapy and intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008. 70: 744. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17904306>
476. 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>
477. 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>
478. Yu, J.B., et al. Proton versus intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: patterns of care and early toxicity. *J Natl Cancer Inst*, 2013. 105: 25. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23243199>
479. 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>
480. Salembier, C., et al. Tumour and target volumes in permanent prostate brachytherapy: a supplement to the ESTRO/EAU/EORTC recommendations on prostate brachytherapy. *Radiother Oncol*, 2007. 83: 3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17321620>
481. Davis, B.J., et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound- guided permanent prostate brachytherapy. *Brachytherapy*, 2012. 11: 6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22265434>
482. 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>
483. 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>
484. 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>
485. 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>
486. 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>
487. 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>
488. 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>
489. 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>
490. 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>
491. 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>
492. Morris, W.J., et al. *ASCENDE-RT: 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*. [http://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(16\)33484-8/abstract](http://www.redjournal.org/article/S0360-3016(16)33484-8/abstract)
493. 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>
494. 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>
495. Hoskin, P.J., et al. Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high- dose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer. *Radiother Oncol*, 2012. 103: 217. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22341794>
496. 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>
497. 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>
498. 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>
499. 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>
500. 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>
501. 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>
502. 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>
503. Swanson GP, et al. Update of SWOG 8794: adjuvant radiotherapy for pT3 prostate cancer improves metastasis free survival. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2008. 72: S31. [http://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(08\)01051-1/abstract](http://www.redjournal.org/article/S0360-3016(08)01051-1/abstract)
504. 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>
505. 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>
506. 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>
507. Fahmy, W.E., et al. Cryosurgery for prostate cancer. *Arch Androl*, 2003. 49: 397. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12893518>
508. Rees, J., et al. Cryosurgery for prostate cancer. *BJU Int*, 2004. 93: 710. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15049977>
509. 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>
510. 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>
511. 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>
512. 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>
513. Blana, A., et al. High-intensity focused ultrasound for prostate cancer: comparative definitions of biochemical failure. *BJU Int*, 2009. 104: 1058. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19388986>
514. Aus, G. Current status of HIFU and cryotherapy in prostate cancer--a review. *Eur Urol*, 2006. 50: 927. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16971038>
515. 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>
516. 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>
517. 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>
518. 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>
519. 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>

520. 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>
521. 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>
522. MacLennan, S., et al. A core outcome set for localised prostate cancer effectiveness trials: protocol for a systematic review of the literature and stakeholder involvement through interviews and a Delphi survey. *Trials*, 2015. 16: 76. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25887437>
523. 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>
524. 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>
525. 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>
526. 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>
527. 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*. 191: e855. [http://www.jurology.com/article/S0022-5347\(14\)02593-2/abstract](http://www.jurology.com/article/S0022-5347(14)02593-2/abstract)
528. 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>
529. 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>
530. 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>
531. 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>
532. Klotz, L., et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int*, 2008. 102: 1531. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19035858>
533. 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>
534. 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>
535. Bubley, G.J. Is the flare phenomenon clinically significant? *Urology*, 2001. 58: 5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11502435>
536. 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>
537. 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> Schroder, F.H., et al. Metastatic prostate cancer treated by flutamide versus cyproterone acetate.
538. 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>
539. 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>
540. Iversen, P. Antiandrogen monotherapy: indications and results. *Urology*, 2002. 60: 64. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12231053>
541. 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>
542. 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>
543. Bayoumi, A.M., et al. Cost-effectiveness of androgen suppression therapies in advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2000. 92: 1731. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11058616>
544. 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>
545. 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>
546. 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>
547. 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>

548. 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>
549. Tsushima, T., et al. Optimal starting time for flutamide to prevent disease flare in prostate cancer patients treated with a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Urol Int*, 2001. 66: 135. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11316974>
550. 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>
551. 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>
552. 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>
553. 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>
554. 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>
555. Kunath, F., et al. Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinising hormone-releasing 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>
556. 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>
557. 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>
558. 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>
559. 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>
560. 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>
561. 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>
562. 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>
563. 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>
564. 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 Urological Group. *Eur Urol*, 2014. 66: 232. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23582949>
565. 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>
566. Hershman, D.L., et al. Adverse Health Events Following Intermittent and Continuous Androgen Deprivation in Patients With Metastatic Prostate Cancer. *JAMA Oncol*, 2015: 1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26720308>
567. 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>
568. 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>
569. 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>
570. Gravis G., et al. Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel (D) versus ADT alone for hormone-naïve metastatic prostate cancer (PCa): Long-term analysis of the GETUG-AFU 15 phase III trial. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl 7; abstr 140), 2015. <http://meetinglibrary.asco.org/content/141485-159>
571. 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*, 2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26718929>
572. 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>
573. Culp, S.H., et al. Might men diagnosed with metastatic prostate cancer benefit from definitive treatment of the primary tumor? A SEER-based study. *Eur Urol*, 2014. 65: 1058. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24290503>
574. Gratzke, C., et al. Role of radical prostatectomy in metastatic prostate cancer: data from the Munich Cancer Registry. *Eur Urol*, 2014. 66: 602. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24821581>
575. Heidenreich, A., et al. Cytoreductive radical prostatectomy in patients with prostate cancer and low volume skeletal metastases: results of a feasibility and case-control study. *J Urol*, 2015. 193: 832. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25254935>
576. 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>

577. 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>
578. Padhani, A.R., et al. Rationale for Modernising Imaging in Advanced Prostate Cancer. *European Urology Focus*. [http://www.europeanurology.com/article/S2405-4569\(16\)30097-9/abstract/rationale-for-modernising-imaging-in-advanced-prostate-cancer](http://www.europeanurology.com/article/S2405-4569(16)30097-9/abstract/rationale-for-modernising-imaging-in-advanced-prostate-cancer)
579. 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>
580. 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>
581. 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>
582. 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>
583. Ries, LAG, et al. eds. SEER cancer Statistics Review, 1975-2005. 2008. https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2005/
584. 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>
585. 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>
586. 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>
587. 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>
588. 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>
589. 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>
590. 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>
591. 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>
592. 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>
593. 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>
594. 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>
595. 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>
596. 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>
597. 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>
598. 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>
599. 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. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28089304>
600. 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>
601. 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>
602. 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>
603. 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>
604. Begg, C.B., et al. Variations in morbidity after radical prostatectomy. *N Engl J Med*, 2002. 346: 1138. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11948274>
605. Stanford, J.L., et al. Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study. *JAMA*, 2000. 283: 354. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10647798>
606. 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>

607. 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>
608. Aapro, M., et al. Bone-modifying agents in the treatment of bone metastases in patients with advanced genitourinary malignancies: a focus on zoledronic acid. *Ther Adv Urol*, 2012. 4: 85. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22496711>
609. 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>
610. 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>
611. 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>
612. 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>
613. 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>
614. 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>
615. 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>
616. Sternberg, C.N., et al. Improved outcomes in elderly patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with the androgen receptor inhibitor enzalutamide: results from the phase III AFFIRM trial. *Ann Oncol*, 2014. 25: 429. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24478320>
617. 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>
618. Moul, J.W. Prostate specific antigen only progression of prostate cancer. *J Urol*, 2000. 163: 1632. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10799151>
619. 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>
620. 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>
621. 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>
622. 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>
623. Antonarakis, E.S., et al. The natural history of metastatic progression in men with prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy: long-term follow-up. *BJU Int*, 2012. 109: 32. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21777360>
624. 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>
625. D'Amico, A.V., et al. Prostate specific antigen doubling time as a surrogate end point for prostate cancer specific mortality following radical prostatectomy or radiation therapy. *J Urol*, 2004. 172: S42. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15535442>
626. Freedland, S.J., et al. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Jama*, 2005. 294: 433. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16046649>
627. Briganti, A., et al. Prediction of outcome following early salvage radiotherapy among patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Eur Urol*, 2014. 66: 479. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24345725>
628. 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>
629. Denham, J.W., et al. Time to biochemical failure and prostate-specific antigen doubling time as surrogates for prostate cancer-specific mortality: evidence from the TROG 96.01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2008. 9: 1058. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18929505>
630. Zumsteg, Z.S., et al. The natural history and predictors of outcome following biochemical relapse in the dose escalation era for prostate cancer patients undergoing definitive external beam radiotherapy. *Eur Urol*, 2015. 67: 1009. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25308970>
631. 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>
632. 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>
633. 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>
634. 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>
635. 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>
636. 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>

637. 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>
638. 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>
639. 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>
640. Calabria, F., et al. The optimal timing to perform 18F/11C-choline PET/CT in patients with suspicion of relapse of prostate cancer: trigger PSA versus PSA velocity and PSA doubling time. *Int J Biol Markers*, 2014: 0. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24474456>
641. 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>
642. 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>
643. 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>
644. 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>
645. Graziani, T., et al. (11)C-Choline PET/CT for restaging prostate cancer. Results from 4,426 scans in a single-centre patient series. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016. 43: 1971. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27272729>
646. Castellucci, P., et al. 11C-choline PET/CT and PSA kinetics. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013. 40 Suppl 1: S36. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23579864>
647. Chondrogiannis, S., et al. Role of (1)(8)F-choline PET/CT in suspicion of relapse following definitive radiotherapy for prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013. 40: 1356. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23670521>
648. 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>
649. 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>
650. 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>
651. 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>
652. 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>
653. 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>
654. 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>
655. 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>
656. Cirillo, S., et al. Endorectal magnetic resonance imaging at 1.5 Tesla to assess local recurrence following radical prostatectomy using T2-weighted and contrast-enhanced imaging. *Eur Radiol*, 2009. 19: 761. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18825386>
657. Sciarra, A., et al. Role of Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance (MR) Imaging and Proton MR Spectroscopic Imaging in the Detection of Local Recurrence after Radical Prostatectomy for Prostate Cancer. *Eur Urol*, 2008. 54: 589. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18226441>
658. Casciani, E., et al. Endorectal and dynamic contrast-enhanced MRI for detection of local recurrence after radical prostatectomy. *AJR Am J Roentgenol*, 2008. 190: 1187. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18430830>
659. Cha, D., et al. Evaluation of suspected soft tissue lesion in the prostate bed after radical prostatectomy using 3T multiparametric magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging*, 2015. 33: 407. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25527395>
660. 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>
661. 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>
662. 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>
663. 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>
664. 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>

665. Parker, W.P., et al. Identification of Site-specific Recurrence Following Primary Radiation Therapy for Prostate Cancer Using C-11 Choline Positron Emission Tomography/Computed Tomography: A Nomogram for Predicting Extrapelvic Disease. *Eur Urol*, 2017. 71: 340. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27597240>
666. Pfister, D., et al. Early salvage radiotherapy following radical prostatectomy. *Eur Urol*, 2014. 65: 1034. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23972524>
667. 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>
668. 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>
669. Siegmann, A., et al. Dose escalation for patients with decreasing PSA during radiotherapy for elevated PSA after radical prostatectomy improves biochemical progression-free survival: results of a retrospective study. *Strahlenther Onkol*, 2011. 187: 467. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21786112>
670. Goenka, A., et al. Long-term outcomes after high-dose postprostatectomy salvage radiation treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012. 84: 112. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22300563>
671. Cremers, R.G., et al. Efficacy and tolerance of salvage radiotherapy after radical prostatectomy, with emphasis on high-risk patients suited for adjuvant radiotherapy. *Radiother Oncol*, 2010. 97: 467. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20817287>
672. Bernard, J.R., Jr., et al. Salvage radiotherapy for rising prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy for prostate cancer: dose-response analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010. 76: 735. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19464818>
673. Buskirk, S.J., et al. Salvage radiotherapy for isolated prostate specific antigen increase after radical prostatectomy: evaluation of prognostic factors and creation of a prognostic scoring system. *J Urol*, 2006. 176: 985. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16890677>
674. Pazona, J.F., et al. Salvage radiation therapy for prostate specific antigen progression following radical prostatectomy: 10-year outcome estimates. *J Urol*, 2005. 174: 1282. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16145393>
675. Pisansky, T.M., et al. Radiotherapy for isolated serum prostate specific antigen elevation after prostatectomy for prostate cancer. *J Urol*, 2000. 163: 845. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10687990>
676. 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>
677. Shipley, W., et al. Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer. *N Eng J Med*, 2017. 376: 417. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1607529>
678. 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>
679. Valicenti, R.K., et al. Adjuvant and salvage radiation therapy after prostatectomy: American Society for Radiation Oncology/American Urological Association guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013. 86: 822. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23845839>
680. King, C.R. The timing of salvage radiotherapy after radical prostatectomy: a systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012. 84: 104. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22795730>
681. King, C.R., et al. Radiotherapy after prostatectomy: is the evidence for dose escalation out there? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008. 71: 346. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18234451>
682. 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>
683. 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>
684. Briganti, A., et al. Early salvage radiation therapy does not compromise cancer control in patients with pT3N0 prostate cancer after radical prostatectomy: results of a match-controlled multi-institutional analysis. *Eur Urol*, 2012. 62: 472. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22633803>
685. 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>
686. 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>
687. 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>
688. 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>
689. 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>
690. 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. <http://jco.ascopubs.org/content/33/11/1243.abstract>
691. 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>
692. 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>

693. 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>
694. 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>
695. 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>
696. 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>
697. 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>
698. 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>
699. 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>
700. 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>
701. 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>
702. 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>
703. 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>
704. Chade, D.C., et al. Salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a multi- institutional collaboration. *Eur Urol*, 2011. 60: 205. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21420229>
705. 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>
706. 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>
707. Philippou, Y., et al. Comparative Oncologic and Toxicity Outcomes of Salvage Radical Prostatectomy Versus Nonsurgical Therapies for Radiorecurrent Prostate Cancer: A Meta- Regression Analysis. *European Urology Focus*, 2016. 2: 158. [http://www.europeanurology.com/article/S2405-4569\(15\)00141-8/abstract](http://www.europeanurology.com/article/S2405-4569(15)00141-8/abstract)
708. 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>
709. 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>
710. 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>
711. Bahn, D.K., et al. Salvage cryosurgery for recurrent prostate cancer after radiation therapy: a seven- year follow-up. *Clin Prostate Cancer*, 2003. 2: 111. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15040872>
712. Williams, A.K., et al. Disease-free survival following salvage cryotherapy for biopsy-proven radio- recurrent prostate cancer. *Eur Urol*, 2011. 60: 405. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21185115>
713. 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>
714. 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>
715. 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>
716. 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>
717. 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>
718. 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>
719. 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>
720. 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>
721. 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>
722. 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>
723. 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>

724. Colombel M, P.L., Martin X, et al. Clinical results of the prostate HIFU project. *Eur Urol Suppl*, 2006: 491. [http://www.europeanurology.com/article/S1569-9056\(06\)00023-6/abstract/clinical-results-of-theprostate-hifu-project](http://www.europeanurology.com/article/S1569-9056(06)00023-6/abstract/clinical-results-of-theprostate-hifu-project)
725. 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/>
726. 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>
727. 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>
728. 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>
729. Pinover, W.H., et al. Validation of a treatment policy for patients with prostate specific antigen failure after three-dimensional conformal prostate radiation therapy. *Cancer*, 2003. 97: 1127. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12569615>
730. 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>
731. 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>
732. 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>
733. 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>
734. 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>
735. 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>
736. 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>
737. 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>
738. 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>
739. 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>
740. 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>
741. 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>
742. Scher, H.I., et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol*, 2008. 26: 1148. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18309951>
743. 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>
744. 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>
745. 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>
746. Ryan, C.J., et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve 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/23228172>
747. 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>
748. Kantoff, P.W., et al. Overall survival analysis of a phase II randomized controlled trial of a Poxviral- based PSA-targeted immunotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2010. 28: 1099. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20100959>
749. 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>
750. Smith, M.R., et al. Efficacy and Safety of Abiraterone Acetate in Elderly (75 Years or Older) Chemotherapy Naïve Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. *J Urol*, 2015. 194: 1277. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26151676>

751. 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>
752. 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>
753. 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>
754. Eisenberger M, et al. Multivariate prognostic nomogram incorporating PSA kinetics in hormone- refractory metastatic prostate cancer (HRPC). Abstract. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post- Meeting Edition). *J Clin Oncol* 2007. 25: #5058. http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2007.25.18_suppl.5058
755. Armstrong, A.J., et al. Prediction of survival following first-line chemotherapy in men with castration- resistant metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res*, 2010. 16: 203. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008841>
756. Horgan, A.M., et al. Tolerability and efficacy of docetaxel in older men with metastatic castrate- resistant prostate cancer (mCRPC) in the TAX 327 trial. *J Geriatr Oncol*, 2014. 5: 119. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24495703>
757. 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>
758. 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>
759. 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>
760. 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://meetinglibrary.asco.org/content/166318-176>
761. de Bono, J.S., et al. Phase III non-inferiority study of cabazitaxel (C) 20 mg/m² (C20) versus 25 mg/ m² (C25) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) previously treated with docetaxel (D). *J Clin Oncol* 2016. 34: abstr 5008. <http://meetinglibrary.asco.org/content/169889-176>
762. 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>
763. 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>
764. 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>
765. 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>
766. 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>
767. 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>
768. 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*, 2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27141017>
769. 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>
770. 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>
771. 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
772. 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>
773. 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>
774. 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>
775. 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>
776. 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>
777. 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>
778. 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>
779. 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>
780. Saad, F., et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone- refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst*, 2002. 94: 1458. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12359855>

781. 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>
782. 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>
783. 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>
784. 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>
785. 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>
786. Boccon-Gibod, L., et al. Management of prostate-specific antigen relapse in prostate cancer: a European Consensus. *Int J Clin Pract*, 2004. 58: 382. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15161124>
787. 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>
788. 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>
789. 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>
790. Partin, A.W., et al. Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. *Urology*, 1994. 43: 649. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7513108>
791. 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>
792. 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>
793. 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>
794. 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 follow-up. *Eur Urol*, 2005. 48: 906. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16126322>
795. Collette, L., et al. Prostate specific antigen: a prognostic marker of survival in good prognosis metastatic prostate cancer? (EORTC 30892). *Eur Urol*, 2003. 44: 182. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12875936>
796. Stewart, A.J., et al. Prostate-specific antigen nadir and cancer-specific mortality following hormonal therapy for prostate-specific antigen failure. *J Clin Oncol*, 2005. 23: 6556. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16170163>
797. 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>
798. 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>
799. 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>
800. Conde, F.A., et al. Risk factors for male osteoporosis. *Urol Oncol*, 2003. 21: 380. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14670549>
801. 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>
802. 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>
803. 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>
804. 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>
805. 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>
806. 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>
807. 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>
808. Fowler, F.J., Jr., et al. Outcomes of external-beam radiation therapy for prostate cancer: a study of Medicare beneficiaries in three surveillance, epidemiology, and end results areas. *J Clin Oncol*, 1996. 14: 2258. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8708715>
809. Robinson, J.W., et al. Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002. 54: 1063. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12419432>
810. Baxter, N.N., et al. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study. *Gastroenterology*, 2005. 128: 819. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15825064>
811. Liauw, S.L., et al. Second malignancies after prostate brachytherapy: incidence of bladder and colorectal cancers in patients with 15 years of potential follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. 66: 669. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16887293>

812. Abdel-Wahab, M., et al. Second primary cancer after radiotherapy for prostate cancer--a seer analysis of brachytherapy versus external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008. 72: 58. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18374503>
813. Zelefsky, M.J., et al. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008. 70: 1124. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18313526>
814. 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>
815. Elshaikh, M.A., et al. Prophylactic tamsulosin (Flomax) in patients undergoing prostate 125I brachytherapy for prostate carcinoma: final report of a double-blind placebo-controlled randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. 62: 164. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15850917>
816. Reed, D.R., et al. A prospective randomized comparison of stranded vs. loose 125I seeds for prostate brachytherapy. *Brachytherapy*, 2007. 6: 129. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17434106>
817. Huang, E.H., et al. Late rectal toxicity: dose-volume effects of conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002. 54: 1314. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12459352>
818. Moinpour, C.M., et al. Quality of life in advanced prostate cancer: results of a randomized therapeutic trial. *J Natl Cancer Inst*, 1998. 90: 1537. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9790546>
819. 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>
820. 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>
821. 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>
822. 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>
823. 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>
824. 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>
825. 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>
826. Sakai, H., et al. Hot flashes during androgen deprivation therapy with luteinizing hormone-releasing hormone agonist combined with steroidal or nonsteroidal antiandrogen for prostate cancer. *Urology*, 2009. 73: 635. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19038426>
827. 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>
828. 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>
829. 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>
830. 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>
831. 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>
832. 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>
833. 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>
834. 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>
835. 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>
836. 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>
837. 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>
838. 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>
839. 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>
840. Dearnaley, D.P., et al. Adjuvant therapy with oral sodium clodronate in locally advanced and metastatic prostate cancer: long-term overall survival results from the MRC PR04 and PR05 randomised controlled trials. *Lancet Oncol*, 2009. 10: 872. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19674936>
841. 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>

842. 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>
843. 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>
844. 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>
845. 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>
846. 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>
847. 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>
848. 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>
849. 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>
850. 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>
851. 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>
852. 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>
853. Culos-Reed, S.N., et al. Physical activity for men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: benefits from a 16-week intervention. *Support Care Cancer*, 2010. 18: 591. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19609570>
854. Cormie, P., et al. Functional benefits are sustained after a program of supervised resistance exercise in cancer patients with bone metastases: longitudinal results of a pilot study. *Support Care Cancer*, 2014. 22: 1537. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24424484>
855. Kenfield, S.A., et al. Physical activity and survival after prostate cancer diagnosis in the health professionals follow-up study. *J Clin Oncol*, 2011. 29: 726. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21205749>
856. 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>
857. 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>
858. 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>
859. King, A.J., et al. Prostate cancer and supportive care: a systematic review and qualitative synthesis of men's experiences and unmet needs. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 2015. 24: 618. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25630851>
860. 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>
861. 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>
862. 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>
863. 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>
864. 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>
865. 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>
866. 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>
867. 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>
868. 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>
869. 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>
870. 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>
871. 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>

872. 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>
873. 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>
874. 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. [no abstract available] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10528021>
875. 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>
876. 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>
877. 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>
878. 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>
879. Hatzimouratidis, K., et al. EAU Guidelines on Male Sexual Dysfunction. Edn presented at the EAU Annual Congress, London, 2017.
880. 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>
881. 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>
882. 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>
883. 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>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ К 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. 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. Guyatt, G.H., et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ*, 2008. 336: 1049. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18467413>
6. Vogel, T., et al. Imaging in Suspected Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review. prior to print, 2017.
7. Marconi, L., et al. Systematic review of the best surgical treatment for clinical =T2N0M0 Renal Cell Cancer PROSPERO International prospective register of systematic reviews, 2016. CRD42016036697. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26707869>
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. European Network of Cancer Registries: Eurocim version 4.0. 2001: Lyon, France.
10. Lindblad, P. Epidemiology of renal cell carcinoma. *Scand J Surg*, 2004. 93: 88. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15285559>
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. Bergstrom, A., et al. Obesity and renal cell cancer--a quantitative review. *Br J Cancer*, 2001. 85: 984. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11592770>
15. Clague, J., et al. Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009. 18: 801. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19240244>
16. Choueiri, T.K., et al. Analgesic use and the risk of kidney cancer: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Int J Cancer*, 2014. 134: 384. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23400756>
17. Liu, B., et al. Cruciferous vegetables consumption and risk of renal cell carcinoma: a meta-analysis. *Nutr Cancer*, 2013. 65: 668. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23859034>

18. Cheungpasitporn, W., et al. The risk of kidney cancer in patients with kidney stones: a systematic review and meta-analysis. *QJM*, 2015. 108: 205. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25208892>
19. Gonzalez, H.C., et al. Chronic hepatitis C infection as a risk factor for renal cell carcinoma. *Dig Dis Sci*, 2015. 60: 1820. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25592719>
20. Macleod, L.C., et al. Risk factors for renal cell carcinoma in the VITAL study. *J Urol*, 2013. 190: 1657. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23665301>
21. Lipworth, L., et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. *J Urol*, 2006. 176: 2353. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17085101>
22. International Agency for Research on cancer (IARC). WHO IARC monographs. 2004. 83. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/PDFs/>
23. Weikert, S., et al. Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol*, 2008. 167: 438. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18048375>
24. Daniel, C.R., et al. Large prospective investigation of meat intake, related mutagens, and risk of renal cell carcinoma. *Am J Clin Nutr*, 2012. 95: 155. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22170360>
25. Weikert, S., et al. Fruits and vegetables and renal cell carcinoma: findings from the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Int J Cancer*, 2006. 118: 3133. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16425278>
26. Rohrmann, S., et al. Meat and fish consumption and the risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Int J Cancer*, 2015. 136: E423. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25258006>
27. 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>
28. 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>
29. Patard, J.J., et al. Prognostic significance of the mode of detection in renal tumours. *BJU Int*, 2002. 90: 358. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12175389>
30. 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>
31. Tsui, K.H., et al. Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors. *J Urol*, 2000. 163: 426. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10647646>
32. 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>
33. Moch, H., et al. IARC WHO Classification of Tumours, No 8. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Fourth edition. 2016, Lyon, France. <http://apps.who.int/bookorders/anglais/detart1.jsp?codlan=1&codcol=70&codcch=4008>
34. Brugarolas, J. Molecular genetics of clear-cell renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2014. 32: 1968. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24821879>
35. 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>
36. 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>
37. 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>
38. 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>
39. 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>
40. 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>
41. 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>
42. 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>
43. 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>
44. Hora, M., et al. Tumours in end-stage kidney. *Transplant Proc*, 2008. 40: 3354. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19100388>
45. 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>
46. 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>
47. 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>
48. Eble JN, et al. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. World Health Organization Classification of Tumours., in Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. 2004, IARC: Lyon.
49. 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>

50. 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>
51. 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>
52. 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>
53. 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>
54. 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>
55. 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>
56. 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>
57. 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>
58. 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>
59. 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>
60. 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>
61. 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>
62. 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>
63. 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>
64. 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/Choueiri>
65. 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>
66. 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>
67. Bissler, J.J., et al. Everolimus for renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioliomyomatosis: extension of a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*, 2016. 31: 111. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26156073>
68. Staehler, M., et al. Nephron-sparing resection of angiomyolipoma after sirolimus pretreatment in patients with tuberous sclerosis. *Int Urol Nephrol*, 2012. 44: 1657. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23054313>
69. 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>
70. 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>
71. Husillos, A., et al. [Collecting duct renal cell carcinoma]. *Actas Urol Esp*, 2011. 35: 368. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21450372>
72. 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>
73. 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>
74. 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>
75. Kurup, A.N., et al. Renal oncocytoma growth rates before intervention. *BJU Int*, 2012. 110: 1444. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22520366>
76. 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>
77. 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>
78. Brierley, J.D., et al., TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8th edn. Wiley-Blackwell, 2017. 199. <http://www.uicc.org/tnm>
79. Gospodarowicz, M.K., et al. The process for continuous improvement of the TNM classification. *Cancer*, 2004. 100: 1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14692017>
80. Kim, S.P., et al. Independent validation of the 2010 American Joint Committee on Cancer TNM classification for renal cell carcinoma: results from a large, single institution cohort. *J Urol*, 2011. 185: 2035. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21496854>

81. Novara, G., et al. Validation of the 2009 TNM version in a large multi-institutional cohort of patients treated for renal cell carcinoma: are further improvements needed? *Eur Urol*, 2010. 58: 588. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20674150>
82. Waalkes, S., et al. Is there a need to further subclassify pT2 renal cell cancers as implemented by the revised 7th TNM version? *Eur Urol*, 2011. 59: 258. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21030143>
83. Bertini, R., et al. Renal sinus fat invasion in pT3a clear cell renal cell carcinoma affects outcomes of patients without nodal involvement or distant metastases. *J Urol*, 2009. 181: 2027. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19286201>
84. Poon, S.A., et al. Invasion of renal sinus fat is not an independent predictor of survival in pT3a renal cell carcinoma. *BJU Int*, 2009. 103: 1622. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19154464>
85. Bedke, J., et al. Perinephric and renal sinus fat infiltration in pT3a renal cell carcinoma: possible prognostic differences. *BJU Int*, 2009. 103: 1349. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19076147>
86. Heidenreich, A., et al. Preoperative imaging in renal cell cancer. *World J Urol*, 2004. 22: 307. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15290202>
87. Sheth, S., et al. Current concepts in the diagnosis and management of renal cell carcinoma: role of multidetector ct and three-dimensional CT. *Radiographics*, 2001. 21 Spec No: S237. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11598260>
88. Wittekind B.J, C. Compton CC, Sobin LH (eds). A Commentary on Uniform Use. UICC International Union against cancer. 4th edition. Wiley-Blackwell. 106. <http://eu.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-1444332430.html>
89. Klatt, 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>
90. 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>
91. 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>
92. Jayson, M., et al. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology*, 1998. 51: 203. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9495698>
93. 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>
94. 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>
95. 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>
96. 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>
97. 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>
98. 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>
99. Israel, G.M., et al. How I do it: evaluating renal masses. *Radiology*, 2005. 236: 441. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16040900>
100. 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>
101. 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>
102. 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>
103. 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>
104. 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>
105. 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>
106. 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>
107. Sokhi, H.K., et al. Stage T3a renal cell carcinoma: staging accuracy of CT for sinus fat, perinephric fat or renal vein invasion. *Br J Radiol*, 2015. 88: 20140504. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25410425>
108. 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>
109. 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>
110. 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>
111. 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>
112. 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>

113. 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>
114. 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>
115. 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>
116. 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>
117. Park, J.W., et al. Significance of 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography for the postoperative surveillance of advanced renal cell carcinoma. *BJU Int*, 2009. 103: 615. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19007371>
118. Bechtold, R.E., et al. Imaging approach to staging of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am*, 1997. 24: 507. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9275976>
119. Miles, K.A., et al. CT staging of renal carcinoma: a prospective comparison of three dynamic computed tomography techniques. *Eur J Radiol*, 1991. 13: 37. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1889427>
120. Lim, D.J., et al. Computerized tomography in the preoperative staging for pulmonary metastases in patients with renal cell carcinoma. *J Urol*, 1993. 150: 1112. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8371366>
121. Marshall, M.E., et al. Low incidence of asymptomatic brain metastases in patients with renal cell carcinoma. *Urology*, 1990. 36: 300. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2219605>
122. Koga, S., et al. The diagnostic value of bone scan in patients with renal cell carcinoma. *J Urol*, 2001. 166: 2126. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11696720>
123. Henriksson, C., et al. Skeletal metastases in 102 patients evaluated before surgery for renal cell carcinoma. *Scand J Urol Nephrol*, 1992. 26: 363. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1292074>
124. Seaman, E., et al. Association of radionuclide bone scan and serum alkaline phosphatase in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urology*, 1996. 48: 692. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8911510>
125. IWarren, K.S., et al. The Bosniak classification of renal cystic masses. *BJU Int*, 2005. 95: 939. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15839908>
126. Bosniak, M.A. The use of the Bosniak classification system for renal cysts and cystic tumors. *J Urol*, 1997. 157: 1852. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9112545>
127. Richard, P.O., et al. Renal Tumor Biopsy for Small Renal Masses: A Single-center 13-year Experience. *Eur Urol*, 2015. 68: 1007. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25900781>
128. Shannon, B.A., et al. The value of preoperative needle core biopsy for diagnosing benign lesions among small, incidentally detected renal masses. *J Urol*, 2008. 180: 1257. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18707712>
129. Maturen, K.E., et al. Renal mass core biopsy: accuracy and impact on clinical management. *AJR Am J Roentgenol*, 2007. 188: 563. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17242269>
130. Volpe, A., et al. Contemporary results of percutaneous biopsy of 100 small renal masses: a single center experience. *J Urol*, 2008. 180: 2333. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18930274>
131. Veltri, A., et al. Diagnostic accuracy and clinical impact of imaging-guided needle biopsy of renal masses. Retrospective analysis on 150 cases. *Eur Radiol*, 2011. 21: 393. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20809129>
132. Abel, E.J., et al. Percutaneous biopsy of primary tumor in metastatic renal cell carcinoma to predict high risk pathological features: comparison with nephrectomy assessment. *J Urol*, 2010. 184: 1877. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20850148>
133. 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>
134. 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>
135. 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>
136. Motzer, R.J., et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2014. 32: 2765. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25049330>
137. 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>
138. 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>
139. 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>
140. 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>
141. 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>
142. 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>

143. 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>
144. 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>
145. 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>
146. 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>
147. 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>
148. 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>
149. 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>
150. 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>
151. 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>
152. 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>
153. 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>
154. 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>
155. 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>
156. Wahlgren, T., et al. Treatment and overall survival in renal cell carcinoma: a Swedish population- based study (2000-2008). *Br J Cancer*, 2013. 108: 1541. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23531701>
157. 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>
158. 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>
159. Klatté, 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>
160. 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>
161. 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>
162. 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. <http://meetinglibrary.asco.org/content/141765-159>
163. 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>
164. 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>
165. 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>
166. Cho, D.S., et al. Prognostic significance of modified Glasgow Prognostic Score in patients with non- metastatic clear cell renal cell carcinoma. *Scand J Urol*, 2016. 50: 186. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26878156>
167. 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>
168. 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>
169. 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>
170. 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>
171. 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>
172. 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>
173. 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>

174. 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>
175. 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>
176. 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>
177. 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>
178. 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>
179. 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>
180. 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>
181. 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>
182. 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>
183. 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>
184. 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>
185. 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/18715700>
186. 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>
187. 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>
188. 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>
189. 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>
190. MacLennan, S., et al. Systematic review of oncological outcomes following surgical management of localised renal cancer. *Eur Urol*, 2012. 61: 972. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22405593>
191. Butler, B.P., et al. Management of small unilateral renal cell carcinomas: radical versus nephron- sparing surgery. *Urology*, 1995. 45: 34. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7817478>
192. 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>
193. D'Armiendo, 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>
194. Lee JH, 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. http://www.koreascience.or.kr/article/ArticleFullRecord.jsp?cn=BNGGBM_2007_v48n7_671
195. 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>
196. 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>
197. 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>
198. 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>
199. 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>
200. 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>
201. 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>
202. 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>

203. 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>
204. 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>
205. 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>
206. 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>
207. 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>
208. 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>
209. 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>
210. Imamura M, et al. Systematic review of the clinical effectiveness of surgical management for localised renal cell carcinoma. University of Aberdeen, Academic Urology Unit, 2011. [http://www.europeanurology.com/article/S0302-2838\(12\)00233-3](http://www.europeanurology.com/article/S0302-2838(12)00233-3)
211. 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>
212. 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>
213. 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>
214. Capitanio, U., et al. Lymph node dissection in renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 2011. 60: 1212. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21940096>
215. 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>
216. 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>
217. Yamashita, Y. et al. The therapeutic value of lymph node dissection for renal cell carcinoma. *Nishinon J Urol*, 1989: 777. [No abstract available].
218. 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>
219. Siminovitch, J.P., et al. Lymphadenectomy in renal adenocarcinoma. *J Urol*, 1982. 127: 1090. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7087013>
220. Kim S, et al. The relationship of lymph node dissection with recurrence and survival for patients treated with nephrectomy for high-risk renal cell carcinoma. *J Urol*, 2012. 187: e233. [http://www.jurology.com/article/S0022-5347\(12\)01011-7/abstract](http://www.jurology.com/article/S0022-5347(12)01011-7/abstract)
221. 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>
222. 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>
223. 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>
224. 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>
225. 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>
226. 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>
227. 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>
228. 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>
229. 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>
230. 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>
231. 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>
232. 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>
233. 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>

234. Hemal, A.K., et al. Laparoscopic versus open radical nephrectomy for large renal tumors: a long-term prospective comparison. *J Urol*, 2007. 177: 862. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296361>
235. 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>
236. 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>
237. Peng B, et al. Retroperitoneal laparoscopic nephrectomy and open nephrectomy for radical treatment of renal cell carcinoma: A comparison of clinical outcomes. *Acad J Sec Milit Med Univ*, 2006: 1167. <https://www.researchgate.net/publication/283136329>
238. Ebbing, J., et al. Evaluation of perioperative complications in open and laparoscopic surgery for renal cell cancer with tumor thrombus involvement using the Clavien-Dindo classification. *Eur J Surg Oncol*, 2015. 41: 941. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25817982>
239. 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>
240. 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>
241. Jeon, S.H., et al. Comparison of laparoscopic versus open radical nephrectomy for large renal tumors: a retrospective analysis of multi-center results. *BJU Int*, 2011. 107: 817. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21029315>
242. Hattori, R., et al. Laparoscopic radical nephrectomy for large renal-cell carcinomas. *J Endourol*, 2009. 23: 1523. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19698022>
243. 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>
244. 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>
245. 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>
246. Hemal, A.K., et al. A prospective comparison of laparoscopic and robotic radical nephrectomy for T1-2N0M0 renal cell carcinoma. *World J Urol*, 2009. 27: 89. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18704439>
247. 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>
248. Park Y, et al. Laparoendoscopic single-site radical nephrectomy for localized renal cell carcinoma: comparison with conventional laparoscopic surgery. *J Endourol* 2009. 23: A19. [No abstract available].
249. 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>
250. 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>
251. 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>
252. 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>
253. 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>
254. 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>
255. 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>
256. 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>
257. 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>
258. 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>
259. 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>
260. 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>
261. 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>
262. 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>
263. 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>
264. 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>
265. 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>

266. 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>
267. 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>
268. Lopez-Coste, 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>
269. 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>
270. 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>
271. 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>
272. 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>
273. Sun, M., et al. Management of localized kidney cancer: calculating cancer-specific mortality and competing-risks of death tradeoffs between surgery and active surveillance. *J Urol*, 2013. 189: e672. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022534713033764>
274. Huang WC, et al. Surveillance for the management of small renal masses: outcomes in a population-based cohort. *J Urol*, 2013: e483. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2748741/>
275. Hyams ES, et al. Partial nephrectomy vs. Non-surgical management for small renal masses: a population-based comparison of disease-specific and overall survival. *J Urol*, 2012. 187: E678. [http://www.jurology.com/article/S0022-5347\(12\)01914-3/abstract](http://www.jurology.com/article/S0022-5347(12)01914-3/abstract)
276. 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>
277. Hollingsworth, J.M., et al. Five-year survival after surgical treatment for kidney cancer: a population-based competing risk analysis. *Cancer*, 2007. 109: 1763. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17351954>
278. 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>
279. 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>
280. 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>
281. 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>
282. 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>
283. Abou Youssef, 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>
284. 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>
285. 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>
286. Rosales, J.C., et al. Active surveillance for renal cortical neoplasms. *J Urol*, 2010. 183: 1698. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20299038>
287. 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. [No abstract available].
288. 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>
289. Kim EH, et al. Outcomes of laparoscopic and percutaneous cryoablation for renal masses. *J Urol*, 2013. 189: e492. [No abstract available].
290. 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>
291. 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>
292. 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>
293. 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>
294. 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>
295. 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>
296. 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>

297. 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>
298. 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>
299. 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>
300. 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>
301. 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>
302. 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>
303. 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>
304. 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>
305. 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>
306. 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>
307. Samarasekera D, et al. Percutaneous radiofrequency ablation versus percutaneous cryoablation: long-term outcomes following ablation for renal cell carcinoma. *J Urol*, 2013. 189: e737. [http://www.jurology.com/article/S0022-5347\(13\)03121-2/abstract](http://www.jurology.com/article/S0022-5347(13)03121-2/abstract)
308. 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>
309. 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>
310. 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>
311. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17437789>
312. 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>
313. 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>
314. 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>
315. 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>
316. 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>
317. 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>
318. 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
319. 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>
320. 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. [No abstract available].
321. 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. [No abstract available].
322. 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>
323. 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>
324. 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>
325. 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>
326. 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>

327. 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>
328. 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>
329. 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>
330. Chamie, K., et al. Carbonic anhydrase-IX score is a novel biomarker that predicts recurrence and survival for high-risk, nonmetastatic renal cell carcinoma: Data from the phase III ARISER clinical trial. *Urol Oncol*, 2015. 33: 204 e25. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25823535>
331. Ravaud, A., et al. Phase III trial of sunitinib (SU) vs placebo (PBO) as adjuvant treatment for high-risk renal cell carcinoma (RCC) after nephrectomy (S-TRAC). *Ann Oncol* 2016. 27: LBA1. <https://academic.oup.com/annonc/article-abstract/doi/10.1093/annonc/mdw435.22/2800531/genitourinary-tumours-non-prostatePhase-III-trial>
332. 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>
333. 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>
334. 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
335. 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>
336. Brinkmann OA, 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.researchgate.net/publication/271563765>
337. 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>
338. Lee, S.E., et al. Metastectomy prior to immunochemotherapy for metastatic renal cell carcinoma. *Urol Int*, 2006. 76: 256. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16601390>
339. 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. [http://www.europeanurology.com/article/S1569-9056\(10\)60446-0/abstract/450](http://www.europeanurology.com/article/S1569-9056(10)60446-0/abstract/450)
340. 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>
341. Staehler M, et al. Metastasectomy significantly prolongs survival in patients with metastatic renal cancer. *Eur Urol Suppl* 2009, 2009: 181. [No abstract available].
342. 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>
343. 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>
344. 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>
345. 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>
346. 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>
347. 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>
348. 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>
349. Amiraliev A, et al. Treatment strategy in patients with pulmonary metastases of renal cell cancer. *Int Cardio Thor Surg*, 2012: S20. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
350. 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>
351. 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>
352. 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>
353. 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>
354. 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>
355. 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>

356. 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>
357. 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>
358. Coppin, C., et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005: CD001425. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15674877>
359. 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>
360. Escudier, B., et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet*, 2007. 370: 2103. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18156031>
361. 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>
362. 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>
363. 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>
364. 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/21741163>
365. 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>
366. 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>
367. 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>
368. 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>
369. 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>
370. Ribas, A. Tumor immunotherapy directed at PD-1. *N Engl J Med*, 2012. 366: 2517. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22658126>
371. Motzer, R.J., et al. Nivolumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol*, 2015. 33: 1430. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25452452>
372. Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Sunitinib in Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (CheckMate 214). 2015. <http://meetinglibrary.asco.org/content/145999-156>
373. 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>
374. 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/https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01668784>
375. 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>
376. 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>
377. 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>
378. 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>
379. 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>
380. 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>
381. 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>
382. 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>
383. 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>
384. 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>
385. 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>
386. 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>

387. 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>
388. 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://meetinglibrary.asco.org/content/98799-114>
389. 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>
390. 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://meetinglibrary.asco.org/content/94426-114>
391. 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>
392. 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>
393. 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>
394. 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>
395. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20368558>
396. 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>
397. Larkin, J.M., et al. Kinase inhibitors in the treatment of renal cell carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2006. 60: 216. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16860997>
398. 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>
399. 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>
400. 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>
401. 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/22441644>
402. Bracarda, S., et al. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma patients intolerant to previous VEGFr-TKI therapy: a RECORD-1 subgroup analysis. *Br J Cancer*, 2012. 106: 1475. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22441644>
403. 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>
404. Motzer R., et al. Phase 3 trial of dovitinib vs sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma after 1 prior VEGF pathway-targeted and 1 prior mTOR inhibitor therapy. *Eur J Cancer*, 2013. 49: abstract 34. [No abstract available].
405. Bukowski, R.M., et al. Randomized phase II study of erlotinib combined with bevacizumab compared with bevacizumab alone in metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol*, 2007. 25: 4536. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17876014>
406. Negrier, S., et al. Temsirolimus and bevacizumab, or sunitinib, or interferon alfa and bevacizumab for patients with advanced renal cell carcinoma (TORAVA): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2011. 12: 673. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21664867>
407. McDermott D.F., et al. The BEST trial (E2804): A randomized phase II study of VEGF, RAF kinase, and mTOR combination targeted therapy (CTT) with bevacizumab (bev), sorafenib (sor), and temsirolimus (tem) in advanced renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl 6; abstr 345), 2013. 31. <http://meetinglibrary.asco.org/content/107093-134>
408. Rini, B.I., et al. Randomized phase III trial of temsirolimus and bevacizumab versus interferon alfa and bevacizumab in metastatic renal cell carcinoma: INTORACT trial. *J Clin Oncol*, 2014. 32: 752. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24297945>
409. Ravaud A, et al. Randomized phase II study of first-line everolimus (EVE) + bevacizumab (BEV) versus interferon alfa-2A (IFN) + BEV in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (MRCC): RECORD-2., in The Annual Meeting of the European Society for Medical Oncology 2012, ESMO: (Vienna, Austria). <http://oncologypro.esmo.org/Meeting-Resources/ESMO-2012/Randomized-phase-II-study-of-first-line-everolimus-EVE-bevacizumab-BEV-versus-interferon-alfa-2a-IFN-BEV-in-patients-pts-with-metastatic-renal-cell-carcinoma-mRCC-record-2>
410. 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>
411. Gore, M.E., et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded- access trial. *Lancet Oncol*, 2009. 10: 757. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19615940>
412. Sánchez P, et al. Non-clear cell advanced kidney cancer: is there a gold standard? *Anticancer Drugs* 2011. 22 S9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21173605>
413. 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>
414. 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>
415. 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. <http://meeting.ascpubs.org/cgi/content/short/27/15S/5146>

416. Escudier BJ, et al. Open-label phase II trial of first-line everolimus monotherapy in patients with papillary metastatic renal cell carcinoma: RAPTOR final analysis. *Eur J Cancer*, 2016. Volume 49 Supplement 2, 2013. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27680407>
417. 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>
418. Tannir N.M., et al. Everolimus versus sunitinib prospective evaluation in metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (The ESPN Trial): A multicenter randomized phase 2 trial. *J Clin Oncol* 2014. 32. <http://meetinglibrary.asco.org/content/134866-144>
419. Armstrong AJ, et al. Final clinical results of a randomized phase II international trial of everolimus vs. sunitinib in patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN). *J Clin Oncol*, 2015. 33. <http://meetinglibrary.asco.org/content/147311-156>
420. Fernández-Pello, S., et al. A Systematic Review and Meta-analysis Comparing the Effectiveness and Adverse Effects of Different Systemic Treatments for Nonclear Cell Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*, 2017. 71: 426. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27939075>
421. 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>
422. 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>
423. 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>
424. 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>
425. 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>
426. 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>
427. 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>
428. 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>
429. 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>
430. 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>
431. 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>
432. 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>
433. 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>
434. 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>
435. 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>
436. 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>
437. 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>
438. 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>
439. 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>
440. 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>
441. 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>
442. 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>
443. 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>
444. Ravaud, A., et al. Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy. *N Engl J Med*, 2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27718781>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ К РЕКОМЕНДАЦИЯМ ПО ОПУХОЛЯМ 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. 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/>
3. Marconi, L., et al. Tumour size and rete testis invasion in the radical orchiectomy specimens of patients with clinical stage I seminoma testis undergoing active surveillance risk factors for developing disease recurrence. PROSPERO International prospective register of systematic reviews, 2017. https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42017056975.
4. 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>
5. Rosen, A., et al. Global trends in testicular cancer incidence and mortality. *Eur Urol*, 2011. 60: 374. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21612857> Jemal, A., et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin*, 2009. 59: 225. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19474385>
6. Nigam, M., et al. Increasing incidence of testicular cancer in the United States and Europe between 1992 and 2009. *World J Urol*, 2014. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25030752>
7. 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>
8. 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>
9. 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>
10. 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>
11. 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>
12. 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>
13. 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>
14. 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>
15. Bosl, G.J., et al. Testicular germ-cell cancer. *N Engl J Med*, 1997. 337: 242. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9227931>
16. 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>
17. 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>
18. Chung, C.C., et al. Meta-analysis identifies four new loci associated with testicular germ cell tumor. *Nat Genet*, 2013. 45: 680. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23666239>
19. 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/17573854>
20. 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>
21. 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>
22. 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>
23. 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>
24. 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>
25. 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>
26. 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>
27. 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>
28. 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>

30. Brierley, J.E., et al., The TNM Classification of Malignant Tumours 8th edition. 2016. <http://www.uicc.org/resources/tnm/publications-resources>
31. 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].
32. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol*, 1997. 15: 594. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9053482>
33. 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>
34. Fizazi, K., et al. Early predicted time to normalization of tumor markers predicts outcome in poor- prognosis nonseminomatous germ cell tumors. *J Clin Oncol*, 2004. 22: 3868. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15302906>
35. Fizazi, K., et al. Personalised chemotherapy based on tumour marker decline in poor prognosis germ-cell tumours (GETUG 13): a phase 3, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol*, 2014. 15: 1442. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25456363>
36. Leibovitch, L., et al. Improved accuracy of computerized tomography based clinical staging in low stage nonseminomatous germ cell cancer using size criteria of retroperitoneal lymph nodes. *J Urol*, 1995. 154: 1759. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7563341>
37. 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>
38. 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>
39. 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. 1996, Isis Medical Media: Oxford, UK.
40. 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>
41. 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>
42. 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>
43. 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>
44. 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>
45. 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>
46. 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>
47. 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>
48. Klepp, O., et al. Early clinical stages (CS1, CS1Mk+ and CS2A) of non-seminomatous testis cancer. Value of pre- and post-orchietomy 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>
49. 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>
50. Mead, G.M., et al. The International Germ Cell Consensus Classification: a new prognostic factor- based staging classification for metastatic germ cell tumours. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 1997. 9: 207. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9315391>
51. 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>
52. Moul, J. Timely diagnosis of testicular cancer. *Urol Clin North Am*, 2007. 34: 109. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17484916>
53. 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>
54. 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>
55. Shaw, J. Diagnosis and treatment of testicular cancer. *Am Fam Physician*, 2008. 77: 469. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18326165>
56. 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>
57. 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>

58. Cassidy, F.H., et al. MR imaging of scrotal tumors and pseudotumors. *Radiographics*, 2010. 30: 665. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20462987>
59. 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>
60. 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>
61. 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>
62. 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>
63. 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>
64. Eble J.N., et al. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs in International Agency for Research on Cancer (IARC). 2004, IARC Press: Lyon, France. <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb7/index.php>
65. 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>
66. 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>
67. 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>
68. 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>
69. 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>
70. 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>
71. 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>
72. 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>
73. 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>
74. 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>
75. 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>
76. 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>
77. 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>
78. 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>
79. 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>
80. 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>
81. 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>
82. 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>
83. 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>
84. 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>
85. 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>
86. 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>
87. 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>
88. 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>

89. 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>
90. 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>
91. 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>
92. Nieschlag E, B.H., *Pharmacology and clinical use of testosterone*, in *Testosterone-Action, Deficiency, Substitution.*, B.H.M. Nieschlag E., Editor. 1999, Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York.
93. 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>
94. Jungwirth A., et al. EAU Guidelines on Male Infertility. Edn presented at the 32nd EAU Annual Meeting in London, in EAU Guidelines, E.G. Office, Editor. 2017, EAU Guidelines Office Arnhem, The Netherlands.
95. 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>
96. 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>
97. 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>
98. 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>
99. Aparicio, J., et al. Multicenter study evaluating a dual policy of postorchidectomy 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>
100. ITandstad, 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>
101. 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>
102. 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>
103. 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>
104. 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://meeting.ascpubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/5050
105. 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>
106. 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>
107. Jones WG, 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. [No abstract available]. [http://www.ejccancer.com/article/S0959-8049\(01\)81064-9/abstract](http://www.ejccancer.com/article/S0959-8049(01)81064-9/abstract)
108. 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>
109. 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>
110. Ivan 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>
111. 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>
112. 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>
113. 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>
114. 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>
115. 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>
116. 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>
117. 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>

118. 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>
119. 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>
120. 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>
121. 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>
122. 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>
123. 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>
124. 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: AUC 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>
125. 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>
126. 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>
127. 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>
128. 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>
129. 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>
130. 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>
131. Tandstad, T., et al. Long-term follow-up after risk-adapted treatment in clinical stage I (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>
132. 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>
133. 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>
134. 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>
135. 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>
136. 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>
137. Neyer, M., et al. Long-term results of laparoscopic retroperitoneal lymph-node dissection for clinical stage I nonseminomatous germ-cell testicular cancer. *J Endourol*, 2007. 21: 180. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17338618>
138. 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>
139. Sheinfeld J, et al. Management of postchemotherapy residual masses in advanced germ cell tumours. *Urol Clin North Am* 1997; 18. [No abstract available].
140. 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].
141. 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>
142. 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>
143. 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>
144. 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>
145. 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>
146. 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>

147. 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/25214543>
148. Krega, 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>
149. 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>
150. 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>
151. 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>
152. 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>
153. 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>
154. Bokemeyer, C., et al. Metastatic seminoma treated with either single agent carboplatin or cisplatin- based combination chemotherapy: a pooled analysis of two randomised trials. *Br J Cancer*, 2004. 91: 683. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15266338>
155. 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>
156. 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>
157. Beyer, J., et al. [Chemotherapy for germ cell cancer]. *Urologe A*, 2004. 43: 1507. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15592707>
158. 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>
159. 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>
160. 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>
161. 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>
162. 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>
163. 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>
164. 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>
165. 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>
166. 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>
167. 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>
168. 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>
169. 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>
170. 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>
171. Daugaard, G., et al. A randomized phase III study comparing standard dose BEP with sequential high-dose cisplatin, etoposide, and ifosfamide (VIP) plus stem-cell support in males with poor- prognosis germ-cell cancer. An intergroup study of EORTC, GTCSG, and Grupo Germinal (EORTC 30974). *Ann Oncol*, 2011. 22: 1054. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21059637>
172. 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>

173. 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>
174. 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>
175. 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>
176. 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>
177. 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>
178. 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>
179. 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>
180. 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>
181. 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>
182. 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>
183. de Wit, R., et al. Serum alpha-fetoprotein surge after the initiation of chemotherapy for non- seminomatous testicular cancer has an adverse prognostic significance. *Br J Cancer*, 1998. 78: 1350. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9823978>
184. 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>
185. 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>
186. 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>
187. 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>
188. 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>
189. 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>
190. 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>
191. 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>
192. 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>
193. 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>
194. 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>
195. 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>
196. 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>
197. 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>
198. 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>
199. 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>
200. 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>
201. 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>

202. 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>
203. 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>
204. 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>
205. 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>
206. 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>
207. 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>
208. Calestroupat, J.P., et al. Postchemotherapy laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection in nonseminomatous germ-cell tumor. *J Endourol*, 2009. 23: 645. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19335332>
209. 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>
210. 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>
211. 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>
212. 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>
213. 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>
214. 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>
215. Beck, S.D., et al. Aortic replacement during post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *J Urol*, 2001. 165: 1517. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11342909>
216. 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>
217. 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>
218. 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>
219. 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>
220. 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>
221. 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>
222. 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>
223. 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>
224. 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>
225. 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>
226. 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>
227. 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>
228. Oechsle, K., et al. Patterns of relapse after chemotherapy in patients with high-risk non- seminomatous germ cell tumor. *Oncology*, 2010. 78: 47. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20215785>
229. 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>

230. Berger, L.A., et al. First salvage treatment in patients with advanced germ cell cancer after cisplatin- based chemotherapy: analysis of a registry of the German Testicular Cancer Study Group (GTCSG). *J Cancer Res Clin Oncol*, 2014. 140: 1211. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24696231>
231. 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>
232. 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>
233. 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>
234. 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>
235. 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>
236. 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>
237. 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>
238. 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>
239. 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>
240. 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>
241. 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>
242. 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>
243. Baniel, J., et al. Late relapse of testicular cancer. *J Clin Oncol*, 1995. 13: 1170. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7537800>
244. 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>
245. 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>
246. 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>
247. Lipphardt, M.E., et al. Late relapse of testicular cancer. *World J Urol*, 2004. 22: 47. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15064970>
248. 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>
249. 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>
250. 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>
251. Hartmann JT, B.M., Albers P, et al. Multidisciplinary 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].
252. 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>
253. Daugaard, G., et al. Surveillance for stage I nonseminoma testicular cancer: outcomes and long- term follow-up in a population-based cohort. *J Clin Oncol*, 2014. 32: 3817. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25267754>
254. 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>
255. 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>
256. ESMO Testicular Cancer Consensus Conference Guidelines 2017. *Ann Oncol*, prior to print, 2017.
257. 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>
258. 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>
259. 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>
260. 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>

261. 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>
262. Vidal A, T.G., 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>
263. 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>
264. 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>
265. 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>
266. 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>
267. 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>
268. 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>
269. 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>
270. 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>
271. 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>
272. 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>
273. 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>
274. 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>
275. 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>
276. 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>
277. 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>
278. 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>
279. Gizzi, M., et al. Predicting and preventing thromboembolic events in patients receiving cisplatin- based chemotherapy for germ cell tumours. *Eur J Cancer*, 2016. 69: 151. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27821318>
280. 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>
281. 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>
282. 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>
283. Alberti, K.G., et al. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*, 2005. 366: 1059. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16182882>
284. 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>
285. 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>
286. 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>
287. Adoue, D., et al. Bleomycin and Raynaud's phenomenon. *Ann Intern Med*, 1984. 100: 770. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6201095>
288. 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>
289. 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>
290. 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>
291. 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>
292. 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>

293. Oldenburg, J., et al. Genetic variants associated with cisplatin-induced ototoxicity. *Pharmacogenomics*, 2008. 9: 1521. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18855538>
294. 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>
295. 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>
296. 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>
297. 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>
298. 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>
299. 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>
300. 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://meetinglibrary.asco.org/content/134564-144>
301. 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://meetinglibrary.asco.org/content/133252-144>
302. 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>
303. Ulbright T.M., et al. Tumors of the Testis, Adnexa, Spermatic Cord, and Scrotum (Atlas of Tumor Pathology, Third Series, Fascicle 25. 1999. {No abstract available}.
304. 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>
305. 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>
306. 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>
307. 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>
308. 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>
309. 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>
310. 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>
311. 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>
312. Matveev, B.P., et al. [Leydig-cell tumors of the testis]. *Urol Nefrol (Mosk)*, 1997: 34. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9381620>
313. 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>
314. 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>
315. 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>
316. 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>
317. 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>
318. 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>
319. 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>
320. 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>
321. 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>
322. 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>

323. 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>
324. Washecka, R., et al. Testicular tumors in Carney's complex. *J Urol*, 2002. 167: 1299. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11832717>
325. 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>
326. 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>
327. 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>
328. 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>
329. 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>
330. 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>
331. 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>
332. 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>
333. 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>
334. 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>
335. 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>
336. Pleskacova, J., et al. Tumor risk in disorders of sex development. *Sex Dev*, 2010. 4: 259. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20558977>
337. 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>
338. 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>
339. 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 РЕКОМЕНДАЦИЯМ ПО РАКУ ПОЛОВОГО ЧЛЕНА

1. Hakenberg, O.W., et al. EAU guidelines on penile cancer: 2014 update. *Eur Urol*, 2015. 67: 142. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25457021>
2. Clark, P.E., et al. Penile cancer: Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*, 2013. 11: 594. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23667209>
3. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22118355>
4. Van Poppel, H., et al. Penile cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2013. 24 Suppl 6: vi115. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23975666>
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. Robinson, R., et al. What are the risks and benefits of adjuvant radiotherapy after inguinal lymphadenectomy for penile cancer? 2015. PROSPERO CRD42015024904. https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42015024904
7. Backes, D.M., et al. Systematic review of human papillomavirus prevalence in invasive penile cancer. *Cancer Causes Control*, 2009. 20: 449. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19082746>
8. Chau, 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22116602>
9. Cancer Incidence in Five Continents Vol. VIII. IARC Scientific Publication No. 155. 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/>
10. Parkin, D.M., et al. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine*, 2006. 24 Suppl 3: S3/11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16949997>
11. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22101453>

12. Arya, M., et al. Long-term trends in incidence, survival and mortality of primary penile cancer in England. *Cancer Causes Control*, 2013. 24: 2169. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24101363>
13. Barnholtz-Sloan, J.S., et al. Incidence trends in primary malignant penile cancer. *Urol Oncol*, 2007. 25: 361. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17826651>
14. Dillner, J., et al. Etiology of squamous cell carcinoma of the penis. *Scand J Urol Nephrol Suppl*, 2000: 189. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11144896>
15. Maden, C., et al. History of circumcision, medical conditions, and sexual activity and risk of penile cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1993. 85: 19. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8380060>
16. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11405332>
17. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22512677>
18. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22264671>
19. Daling, J.R., et al. Cigarette smoking and the risk of anogenital cancer. *Am J Epidemiol*, 1992. 135: 180. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1311142>
20. Stankiewicz, E., et al. HPV infection and immunochemical detection of cell-cycle markers in verrucous carcinoma of the penis. *Mod Pathol*, 2009. 22: 1160. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19465901>
21. Koifman, L., et al. Epidemiological aspects of penile cancer in Rio de Janeiro: evaluation of 230 cases. *Int Braz J Urol*, 2011. 37: 231. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21557840>
22. Thuret, R., et al. A population-based analysis of the effect of marital status on overall and cancer-specific mortality in patients with squamous cell carcinoma of the penis. *Cancer Causes Control*, 2013. 24: 71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23109172>
23. McIntyre, M., et al. Penile cancer: an analysis of socioeconomic factors at a southeastern tertiary referral center. *Can J Urol*, 2011. 18: 5524. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21333043>
24. Benard, V.B., et al. Examining the association between socioeconomic status and potential human papillomavirus-associated cancers. *Cancer*, 2008. 113: 2910. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18980274>
25. Ulf-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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23404289>
26. Kayes, O., et al. Molecular and genetic pathways in penile cancer. *Lancet Oncol*, 2007. 8: 420. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17466899>
27. Munoz, N., et al. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*, 2006. 24 Suppl 3: S3/1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16949995>
28. Nordenvall, C., et al. Cancer risk among patients with condylomata acuminata. *Int J Cancer*, 2006. 119: 888. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16557590>
29. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16570278>
30. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11413520>
31. Philippou, P., et al. Genital lichen sclerosis/balanitis xerotica obliterans in men with penile carcinoma: a critical analysis. *BJU Int*, 2013. 111: 970. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23356463>
32. D'Hauwers, K.W., et al. Human papillomavirus, lichen sclerosis and penile cancer: a study in Belgium. *Vaccine*, 2012. 30: 6573. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22939906>
33. Newman, P.A., et al. HPV vaccine acceptability among men: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect*, 2013. 89: 568. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23828943>
34. Fisher, H., et al. Inequalities in the uptake of human papillomavirus vaccination: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol*, 2013. 42: 896. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23620381>
35. Van Howe, R.S., et al. The carcinogenicity of smegma: debunking a myth. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2006. 20: 1046. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16987256>
36. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15825185>
37. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15173919>
38. Velazquez, E.F., et al. Lichen sclerosis 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14576478>
39. Teichman, J.M., et al. Noninfectious penile lesions. *Am Fam Physician*, 2010. 81: 167. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20082512>
40. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20115951>
41. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8338190>
42. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20061934>

43. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22421354>
44. Gunia, S., et al. Inherent grading characteristics of individual pathologists contribute to clinically and prognostically relevant interobserver discordance concerning Broders' grading of penile squamous cell carcinomas. *Urol Int*, 2013. 90: 207. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23108244>
45. Oertell, J., et al. Differentiated precursor lesions and low-grade variants of squamous cell carcinomas are frequent findings in foreskins of patients from a region of high penile cancer incidence. *Histopathology*, 2011. 58: 925. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21585428>
46. Cubilla, A.L. The role of pathologic prognostic factors in squamous cell carcinoma of the penis. *World J Urol*, 2009. 27: 169. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18766352>
47. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15920559>
48. Rees RW, F.A., Borley N, 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](http://www.europeanurology.com/article/S1569-9056(08)60162-1/fulltext)
49. Leijte, J.A., et al. Evaluation of current TNM classification of penile carcinoma. *J Urol*, 2008. 180: 933. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18635216>
50. Solsona, E., et al. Prospective validation of the association of local tumor stage and grade as a predictive factor for occult lymph node micrometastasis in patients with penile carcinoma and clinically negative inguinal lymph nodes. *J Urol*, 2001. 165: 1506. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11342906>
51. Hungerhuber, E., et al. Risk stratification in penile carcinoma: 25-year experience with surgical inguinal lymph node staging. *Urology*, 2006. 68: 621. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16979733>
52. Chau, 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19384188>
53. Fromont, G., et al. 8q24 amplification is associated with Myc expression and prostate cancer progression and is an independent predictor of recurrence after radical prostatectomy. *Hum Pathol*, 2013. 44: 1617. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23574779>
54. Alves, G., et al. Genetic imbalances in 26 cases of penile squamous cell carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer*, 2001. 31: 48. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11284035>
55. Alves, G., et al. Determination of telomerase activity in squamous cell carcinoma of the penis. *Int J Oncol*, 2001. 18: 67. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11115540>
56. Kayes, O.J., et al. DNA replication licensing factors and aneuploidy are linked to tumor cell cycle state and clinical outcome in penile carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2009. 15: 7335. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19920109>
57. Gunia, S., et al. p16(INK4a) is a marker of good prognosis for primary invasive penile squamous cell carcinoma: a multi-institutional study. *J Urol*, 2012. 187: 899. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22245329>
58. Poetsch, M., et al. Alterations in the tumor suppressor gene p16(INK4A) are associated with aggressive behavior of penile carcinomas. *Virchows Arch*, 2011. 458: 221. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21085986>
59. Gunia, S., et al. Expression of p53, p21 and cyclin D1 in penile cancer: p53 predicts poor prognosis. *J Clin Pathol*, 2012. 65: 232. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22135025>
60. Protzel, C., et al. Down-regulation of the metastasis suppressor protein KAI1/CD82 correlates with occurrence of metastasis, prognosis and presence of HPV DNA in human penile squamous cell carcinoma. *Virchows Arch*, 2008. 452: 369. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18305955>
61. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15104302>
62. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16225525>
63. Brierley, J.D., et al. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edn. International Union Against Cancer, Wiley-Blackwell, 2016. pp. 188-9.
64. Bertolotto, M., et al. Primary and secondary malignancies of the penis: ultrasound features. *Abdom Imaging*, 2005. 30: 108. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15759326>
65. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12656901>
66. Kayes, O., et al. The role of magnetic resonance imaging in the local staging of penile cancer. *Eur Urol*, 2007. 51: 1313. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17113213>
67. Petralia, G., et al. Local staging of penile cancer using magnetic resonance imaging with pharmacologically induced penile erection. *Radiol Med*, 2008. 113: 517. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18478188>
68. Krishna, R.P., et al. Sonography: an underutilized diagnostic tool in the assessment of metastatic groin nodes. *J Clin Ultrasound*, 2008. 36: 212. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17960822>
69. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18090498>
70. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19281465>
71. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20022269>
72. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20060332>

73. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20800339>
74. Souillac, I., et al. Prospective evaluation of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography- computerized tomography to assess inguinal lymph node status in invasive squamous cell carcinoma of the penis. *J Urol*, 2012. 187: 493. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22177157>
75. Horenblas, S., et al. Squamous cell carcinoma of the penis. III. Treatment of regional lymph nodes. *J Urol*, 1993. 149: 492. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8437253>
76. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7512656>
77. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18268397>
78. Graafland, N.M., et al. Scanning with 18F-FDG-PET/CT for detection of pelvic nodal involvement in inguinal node-positive penile carcinoma. *Eur Urol*, 2009. 56: 339. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19477581>
79. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18801542>
80. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18440124>
81. Alnajjar, H.M., et al. Treatment of carcinoma in situ of the glans penis with topical chemotherapy agents. *Eur Urol*, 2012. 62: 923. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22421082>
82. Paoli, J., et al. Penile intraepithelial neoplasia: results of photodynamic therapy. *Acta Derm Venereol*, 2006. 86: 418. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16955186>
83. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21050658>
84. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22818137>
85. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18425779>
86. Bandieramonte, G., et al. Penoscopically controlled CO2 laser excision for conservative treatment of in situ and T1 penile carcinoma: report on 224 patients. *Eur Urol*, 2008. 54: 875. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18243513>
87. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19639702>
88. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8767503>
89. Frimberger, D., et al. Penile carcinoma. Is Nd:YAG laser therapy radical enough? *J Urol*, 2002. 168: 2418. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12441930>
90. Meijer, R.P., et al. Long-term follow-up after laser therapy for penile carcinoma. *Urology*, 2007. 69: 759. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17445665>
91. Rothenberger, K.H., et al. [Laser therapy of penile carcinoma]. *Urologe A*, 1994. 33: 291. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7941174>
92. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20089106>
93. Schlenker, B., et al. Intermediate-differentiated invasive (pT1 G2) penile cancer--oncological outcome and follow-up. *Urol Oncol*, 2011. 29: 782. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19945307>
94. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18788122>
95. Windahl, T., et al. Combined laser treatment for penile carcinoma: results after long-term followup. *J Urol*, 2003. 169: 2118. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771731>
96. Tietjen, D.N., et al. Laser therapy of squamous cell dysplasia and carcinoma of the penis. *Urology*, 1998. 52: 559. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9763071>
97. van Bezooijen, B.P., et al. Laser therapy for carcinoma in situ of the penis. *J Urol*, 2001. 166: 1670. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11586199>
98. Mohs, F.E., et al. Mohs micrographic surgery for penile tumors. *Urol Clin North Am*, 1992. 19: 291. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1574820>
99. Shindel, A.W., et al. Mohs micrographic surgery for penile cancer: management and long-term followup. *J Urol*, 2007. 178: 1980. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17869306>
100. Hadway, P., et al. Total glans resurfacing for premalignant lesions of the penis: initial outcome data. *BJU Int*, 2006. 98: 532. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16925748>
101. Ayres, B., et al., Glans resurfacing – a new penile preserving option for superficially invasive penile cancer. 2010.
102. Austoni E, G.A., et al., Reconstructive surgery for penile cancer with preservation of sexual function. *Eur Urol Suppl*, 2008. 7: 116 (Abstract #183).
103. Li, J., et al. Organ-sparing surgery for penile cancer: complications and outcomes. *Urology*, 2011. 78: 1121. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22054385>
104. Smith, Y., et al. Reconstructive surgery for invasive squamous carcinoma of the glans penis. *Eur Urol*, 2007. 52: 1179. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17349734>
105. Morelli, G., et al. Glansectomy with split-thickness skin graft for the treatment of penile carcinoma. *Int J Impot Res*, 2009. 21: 311. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19458620>
106. Khezri, A.A., et al. Carcinoma of the penis. *Br J Urol*, 1978. 50: 275. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/753475>

107. Modig, H., et al. Carcinoma of the penis. Treatment by surgery or combined bleomycin and radiation therapy. *Acta Oncol*, 1993. 32: 653. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7505090>
108. Persky, L., et al. Carcinoma of the penis. *CA Cancer J Clin*, 1986. 36: 258. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3093013>
109. Lummen, G., et al. [Treatment and follow-up of patients with squamous epithelial carcinoma of the penis]. *Urologe A*, 1997. 36: 157. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9199044>
110. Crook, J., et al., MP-21.03: Penile brachytherapy: results for 60 patients. *Urology*, 2007. 70: 161.
111. Crook, J., et al. Penile brachytherapy: technical aspects and postimplant issues. *Brachytherapy*, 2010. 9: 151. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19854685>
112. Crook, J., et al. Radiation therapy in the management of the primary penile tumor: an update. *World J Urol*, 2009. 27: 189. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18636264>
113. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19395183>
114. Gotsadze, D., et al. Is conservative organ-sparing treatment of penile carcinoma justified? *Eur Urol*, 2000. 38: 306. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10940705>
115. Ozsahin, M., et al. Treatment of penile carcinoma: to cut or not to cut? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. 66: 674. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16949770>
116. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23453681>
117. Azrif, M., et al. External-beam radiotherapy in T1-2 N0 penile carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2006. 18: 320. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16703750>
118. Zouhair, A., et al. Radiation therapy alone or combined surgery and radiation therapy in squamous- cell carcinoma of the penis? *Eur J Cancer*, 2001. 37: 198. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11166146>
119. Garaffa, G., et al. Total phallic reconstruction after penile amputation for carcinoma. *BJU Int*, 2009. 104: 852. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19239449>
120. Salgado, C.J., et al. Glans penis coronoplasty with palmaris longus tendon following total penile reconstruction. *Ann Plast Surg*, 2009. 62: 690. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19461287>
121. Saisorn, I., et al. Fine-needle aspiration cytology predicts inguinal lymph node metastasis without antibiotic pretreatment in penile carcinoma. *BJU Int*, 2006. 97: 1225. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16686716>
122. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21396850>
123. Horenblas, S. Lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penis. Part 1: diagnosis of lymph node metastasis. *BJU Int*, 2001. 88: 467. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11589659>
124. Stuijver, 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23490726>
125. Koifman, L., et al. Radical open inguinal lymphadenectomy for penile carcinoma: surgical technique, early complications and late outcomes. *J Urol*, 2013. 190: 2086. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23770135>
126. Yao, K., et al. Modified technique of radical inguinal lymphadenectomy for penile carcinoma: morbidity and outcome. *J Urol*, 2010. 184: 546. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20620415>
127. Hegarty, P.K., et al. Controversies in ilioinguinal lymphadenectomy. *Urol Clin North Am*, 2010. 37: 421. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20674697>
128. Lughezzani, G., et al. The Relationship Between Lymph Node Ratio and Cancer-Specific Survival in a Contemporary Series of Patients with Penile Cancer and Lymph Node Metastases. *BJU Int*, 2013. 116: 727. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24128128>
129. Protzel, C., et al. Lymphadenectomy in the surgical management of penile cancer. *Eur Urol*, 2009. 55: 1075. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19264390>
130. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20839061>
131. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22943231>
132. Tauber, R., et al. Inguinal lymph node dissection: epidermal vacuum therapy for prevention of wound complications. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2013. 66: 390. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23107617>
133. Pahwa, H.S., et al. Video Endoscopic Inguinal Lymphadenectomy (VEIL)--a prospective critical perioperative assessment of feasibility and morbidity with points of technique in penile carcinoma. *World J Surg Oncol*, 2013. 11: 42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23432959>
134. Zhou, X.L., et al. Endoscopic inguinal lymphadenectomy for penile carcinoma and genital malignancy: a preliminary report. *J Endourol*, 2013. 27: 657. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23268699>
135. Matin, S.F., et al. Phase 1 prospective evaluation of the oncological adequacy of robotic assisted video-endoscopic inguinal lymphadenectomy in patients with penile carcinoma. *BJU Int*, 2013. 111: 1068. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23551693>
136. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296386>
137. Cabanas, R.M. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*, 1977. 39: 456. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/837331>
138. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24262497>

139. Graafland, N.M., et al. Prognostic significance of extranodal extension in patients with pathological node positive penile carcinoma. *J Urol*, 2010. 184: 1347. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20723934>
140. Lucky, M.A., et al. Referrals into a dedicated British penile cancer centre and sources of possible delay. *Sex Transm Infect*, 2009. 85: 527. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19584061>
141. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2466471>
142. Leijte, J.A., et al. Neoadjuvant chemotherapy in advanced penile carcinoma. *Eur Urol*, 2007. 52: 488. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17316964>
143. Bermejo, C., et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by aggressive surgical consolidation for metastatic penile squamous cell carcinoma. *J Urol*, 2007. 177: 1335. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382727>
144. Pizzocaro, G., et al. Taxanes in combination with cisplatin and fluorouracil for advanced penile cancer: preliminary results. *Eur Urol*, 2009. 55: 546. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18649992>
145. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21239009>
146. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7957466>
147. Franks, K.N., et al. Radiotherapy for node positive penile cancer: experience of the Leeds teaching hospitals. *J Urol*, 2011. 186: 524. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21700296>
148. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24119832>
149. Sonpavde, G., et al. Penile cancer: current therapy and future directions. *Ann Oncol*, 2013. 24: 1179. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23293117>
150. Maiche, A.G. Adjuvant treatment using bleomycin in squamous cell carcinoma of penis: study of 19 cases. *Br J Urol*, 1983. 55: 542. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6194844>
151. Pizzocaro, G., et al. Up-to-date management of carcinoma of the penis. *Eur Urol*, 1997. 32: 5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9266225>
152. 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>
153. Noronha, V., et al. Role of paclitaxel and platinum-based adjuvant chemotherapy in high-risk penile cancer. *Urol Ann*, 2012. 4: 150. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23248520>
154. Hakenberg, O.W., et al. Cisplatin, methotrexate and bleomycin for treating advanced penile carcinoma. *BJU Int*, 2006. 98: 1225. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17125480>
155. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10332445>
156. Hussein, A.M., et al. Chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil for penile and urethral squamous cell carcinomas. *Cancer*, 1990. 65: 433. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2297633>
157. Shamma, F.V., et al. Cisplatin and 5-fluorouracil in advanced cancer of the penis. *J Urol*, 1992. 147: 630. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1538445>
158. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18417462>
159. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20625118>
160. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24169355>
161. Eliason, M., et al. Primary treatment of verrucous carcinoma of the penis with fluorouracil, cis- diamino-dichloro-platinum, and radiation therapy. *Arch Dermatol*, 2009. 145: 950. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19687438>
162. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24332646>
163. Di Lorenzo, G., et al. Cisplatin and 5-fluorouracil in inoperable, stage IV squamous cell carcinoma of the penis. *BJU Int*, 2012. 110: E661. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22958571>
164. Di Lorenzo, G., et al. Paclitaxel in pretreated metastatic penile cancer: final results of a phase 2 study. *Eur Urol*, 2011. 60: 1280. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21871710>
165. Power, D.G., et al. Cisplatin and gemcitabine in the management of metastatic penile cancer. *Urol Oncol*, 2009. 27: 187. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18367122>
166. Gou, H.F., et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR)-RAS signaling pathway in penile squamous cell carcinoma. *PLoS One*, 2013. 8: e62175. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23637996>
167. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21632506>
168. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24053151>
169. Zhu, Y., et al. Feasibility and activity of sorafenib and sunitinib in advanced penile cancer: a preliminary report. *Urol Int*, 2010. 85: 334. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20980789>

170. Kroon, B.K., et al. Patients with penile carcinoma benefit from immediate resection of clinically occult lymph node metastases. *J Urol*, 2005. 173: 816. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15711276>
171. Horenblas, S., et al. Local recurrent tumour after penis-conserving therapy. A plea for long-term follow-up. *Br J Urol*, 1993. 72: 976. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8306171>
172. Djajadiningrat, R.S., et al. Penile Sparing Surgery for Penile Cancer-Does it Affect Survival? *J Urol*, 2013. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24373799>
173. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15705071>
174. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23994372>
175. Schover, L.R. Sexuality and fertility after cancer. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2005: 523. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16304430>
176. Romero, F.R., et al. Sexual function after partial penectomy for penile cancer. *Urology*, 2005. 66: 1292. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16360459>
177. D'Ancona, C.A., et al. Quality of life after partial penectomy for penile carcinoma. *Urology*, 1997. 50: 593. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9338738>
178. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22759475>
179. Gerullis, H., et al. Construction of a penoid after penectomy using a transpositioned testicle. *Urol Int*, 2013. 90: 240. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22922734>
180. Hage, J.J. Simple, safe, and satisfactory secondary penile enhancement after near-total oncologic amputation. *Ann Plast Surg*, 2009. 62: 685. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19461286>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ К РЕКОМЕНДАЦИЯМ ПО ЛЕЧЕНИЮ НЕНЕЙРОГЕННЫХ СИМПТОМОВ НАРУШЕННОГО МОЧЕИСПУСКАНИЯ У МУЖЧИН, ВКЛЮЧАЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННУЮ ПРОСТАТИЧЕСКУЮ ОБСТРУКЦИЮ

1. 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/>
2. 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>
3. 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>
4. Société Internationale d'Urologie (SIU), Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) : An International Consultation on Male LUTS. , C. Chapple & P. Abrams, Editors. 2013. [http://www.siuurology.org/themes/web/assets/files/ICUD/pdf/Male%20Lower%20Urinary%20Tract%20Symptoms%20\(LUTS\).pdf](http://www.siuurology.org/themes/web/assets/files/ICUD/pdf/Male%20Lower%20Urinary%20Tract%20Symptoms%20(LUTS).pdf)
5. 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>
6. 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>
7. De Ridder, D., et al. Urgency and other lower urinary tract symptoms in men aged \geq 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>
8. 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>
9. 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>
10. 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>
11. 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>
12. 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>
13. 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>
14. Drake, M.J. Do we need a new definition of the overactive bladder syndrome? ICI-RS 2013. *Neurourology and Urodynamics*, 2014. 33: 622. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24838519>

15. Novara, G., et al. Critical Review of Guidelines for BPH Diagnosis and Treatment Strategy. *Eur Urol Suppl* 2006. 4: 418. http://eu-acme.org/europeanurology/upload_articles/Novara2.pdf
16. 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>
17. Bosch, J., et al. Etiology, Patient Assessment and Predicting Outcome from Therapy. *International Consultation on Urological Diseases Male LUTS Guideline 2013*, 2013. 37
18. 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>
19. 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>
20. 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>
21. 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>
22. 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>
23. 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>
24. 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>
25. 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>
26. 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>
27. 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>
28. 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>
29. 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>
30. 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>
31. Weiss, J.P. Nocturia: "do the math". *J Urol*, 2006. 175: S16. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16458734>
32. 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>
33. 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>
34. 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>
35. 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>
36. 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>
37. 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/9586952>
38. 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>
39. 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>
40. Burger, M., et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Non-muscle- invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol*, 2013. 63: 36. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22981672>
41. Bonkat, et al. EAU Guidelines on Urological Infections. In: *EAU Guidelines*, edition presented at the annual EAU Congress London 2017. ISBN 978-90-79754-91-5. <http://uroweb.org/guidelines/>
42. 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>
43. 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>
44. 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>
45. 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>
46. *European urinalysis guidelines. Scand J Clin Lab Invest Suppl*, 2000. 231: 1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12647764>
47. 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>
48. 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>
49. 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>

50. 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>
51. 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>
52. 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>
53. 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>
54. 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>
55. 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>
56. 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>
57. 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>
58. 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>
59. 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>
60. 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>
61. 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>
62. 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>
63. 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>
64. 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>
65. 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>
66. 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>
67. 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>
68. 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>
69. 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>
70. 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>
71. 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>
72. 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>
73. 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>
74. Kranse, R., et al. Causes for variability in repeated pressure-flow measurements. *Urology*, 2003. 61: 930. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12736007>
75. 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>
76. 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>
77. Siroky, M.B., et al. The flow rate nomogram: I. Development. *J Urol*, 1979. 122: 665. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/159366>
78. 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>
79. 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>
80. Thorpe, A., et al. Benign prostatic hyperplasia. *Lancet*, 2003. 361: 1359. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12711484>
81. 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>
82. 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>

83. 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>
84. 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>
85. 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>
86. el Din, K.E., et al. The correlation between urodynamic and cystoscopic findings in elderly men with voiding complaints. *J Urol*, 1996. 155: 1018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8583551>
87. 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>
88. 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>
89. 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>
90. 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>
91. 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>
92. 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>
93. 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>
94. 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>
95. 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>
96. 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>
97. 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>
98. 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>
99. 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>
100. 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>
101. 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>
102. 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>
103. 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>
104. Oelke, M. International Consultation on Incontinence-Research Society (ICI-RS) report on non- invasive 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>
105. 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>
106. 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>
107. 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>
108. 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>
109. 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>
110. 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>
111. 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>
112. 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>
113. 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>
114. 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>

115. 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>
116. 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>
117. 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>
118. 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>
119. 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>
120. 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>
121. 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>
122. 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>
123. 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>
124. Yap, T.L., et al. The impact of self-management of lower urinary tract symptoms on frequency- volume chart measures. *BJU Int*, 2009. 104: 1104. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19485993>
125. 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>
126. 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>
127. 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>
128. 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>
129. 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>
130. 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>
131. 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>
132. 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>
133. 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>
134. 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>
135. Nickel, J.C., et al. A meta-analysis of the vascular-related safety profile and efficacy of alpha- adrenergic blockers for symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Int J Clin Pract*, 2008. 62: 1547. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18822025>
136. 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>
137. 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>
138. 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>
139. 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>
140. 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>
141. 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>
142. 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>
143. Andriole, G., et al. Dihydrotestosterone and the prostate: the scientific rationale for 5alpha-reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 2004. 172: 1399. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15371854>
144. 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>
145. 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>
146. Andersen, J.T., et al. Can finasteride reverse the progress of benign prostatic hyperplasia? A two- year placebo-controlled study. The Scandinavian BPH Study Group. *Urology*, 1995. 46: 631. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7495111>

147. 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>
148. 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>
149. 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>
150. 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>
151. 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). PROSPECT Safety Plus Efficacy Canadian Two year Study. *Cmaj*, 1996. 155: 1251. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8911291>
152. 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>
153. 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>
154. 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>
155. 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>
156. 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>
157. 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>
158. 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>
159. 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>
160. 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>
161. 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>
162. 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>
163. 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>
164. 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>
165. 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>
166. 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>
167. 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>
168. 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>
169. Wuest, M., et al. Effect of rilimakalim 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>
170. 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. *Neurourology and Urodynamics*, 2015. 34: 37. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24133005>
171. Baldwin, C.M., et al. Transdermal oxybutynin. *Drugs*, 2009. 69: 327. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19275276>
172. 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>
173. 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>
174. 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>
175. 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>
176. 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>

177. 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>
178. 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>
179. 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>
180. 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>
181. 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>
182. 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>
183. 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>
184. 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>
185. 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>
186. 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>
187. 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>
188. 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>
189. 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>
190. 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>
191. 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>
192. 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>
193. 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>
194. Porst, H., et al. Effects of tadalafil on lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia and on erectile dysfunction in sexually active men with both conditions: analyses of pooled data from four randomized, placebo-controlled tadalafil clinical studies. *J Sex Med*, 2013. 10: 2044. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23782459>
195. 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>
196. 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>
197. 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>
198. 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>
199. Madersbacher, S., et al. Plant extracts: sense or nonsense? *Curr Opin Urol*, 2008. 18: 16. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18090484>
200. 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>
201. 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>
202. 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>
203. 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>
204. 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>
205. 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>

206. Wilt, T., et al. Pygeum africanum for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002: Cd001044. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11869585>
207. Wilt, T., et al. Cernilton for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000: Cd001042. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10796739>
208. Morgia, G., et al. Serenoa repens, lycopene and selenium versus tamsulosin for the treatment of LUTS/BPH. An Italian multicenter double-blinded randomized study between single or combination therapy (PROCOMB trial). *Prostate*, 2014. 74: 1471. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25154739>
209. Ryu, Y.W., et al. Comparison of tamsulosin plus serenoa repens with tamsulosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia in Korean men: 1-year randomized open label study. *Urol Int*, 2015. 94: 187. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25614155>
210. 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>
211. 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>
212. 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>
213. 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>
214. 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>
215. 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>
216. Kuo, H.C., et al. Results of a randomized, double-blind, parallel-group, placebo- and active- controlled, 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>
217. 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>
218. 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 middle- aged to elderly men. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2014. 52: 693. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24755125>
219. 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. *Journal of Urology*, 2015. 193: 921. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25254938>
220. 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>
221. 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>
222. 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>
223. 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>
224. 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>
225. Roehrborn, C.G., et al. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of dutasteride and tamsulosin treatment (Duodart®) 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>
226. 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>
227. 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>
228. 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>
229. 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>
230. 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>
231. 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>
232. 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).

233. 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>
234. 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>
235. Lee, H.N., et al. Rate and associated factors of solifenacin add-on after tamsulosin monotherapy in men with voiding and storage lower urinary tract symptoms. *International Journal of Clinical Practice*, 2015. 69: 444. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25363606>
236. 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>
237. 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>
238. 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>
239. 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>
240. 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>
241. 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>
242. 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. *European Urology*, 2015. 67: 262. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25070148>
243. 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*, 2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25907003>
244. 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>
245. 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>
246. 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>
247. 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>
248. 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>
249. 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>
250. 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>
251. Riehm, 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>
252. 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>
253. 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>
254. 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>
255. 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>
256. 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>
257. 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>
258. 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>
259. 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>
260. 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>
261. 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>

262. 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>
263. 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>
264. 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>
265. 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>
266. 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. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009629.pub3/abstract>
267. 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>
268. 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>
269. 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>
270. 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>
271. 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>
272. 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>
273. 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>
274. 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/2180212>
275. 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>
276. 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>
277. 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>
278. 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>
279. 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>
280. Akman, T., et al. : a prospective randomized comparative study. *BJU Int*, 2013. 111: 129. Effects of bipolar and monopolar transurethral resection of the prostate on urinary and erectile function <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22672229>
281. 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>
282. 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>
283. 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>
284. 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>
285. 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>
286. 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>
287. 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>
288. 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>
289. 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>
290. 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>
291. 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>

292. 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>
293. 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>
294. 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>
295. 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>
296. Hoffman, R.M., et al. Microwave thermotherapy for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 9: Cd004135. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22972068>
297. Gravas, S., et al. Seeking evidence that cell kill guided thermotherapy gives results not inferior to those of transurethral prostate resection: results of a pooled analysis of 3 studies of feedback transurethral microwave thermotherapy. *J Urol*, 2005. 174: 1002. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16094023>
298. Aagaard, M.F., et al. Transurethral microwave thermotherapy treatment of chronic urinary retention in patients unsuitable for surgery. *Scand J Urol*, 2014. 48: 290. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24102183>
299. Kellner, D.S., et al. Efficacy of high-energy transurethral microwave thermotherapy in alleviating medically refractory urinary retention due to benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 2004. 64: 703. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15491705>
300. 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>
301. Schelin, S. Microwave thermotherapy in patients with benign prostatic hyperplasia and chronic urinary retention. *Eur Urol*, 2001. 39: 400. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11306877>
302. Gravas, S., et al. Durability of 30-minute high-energy transurethral microwave therapy for treatment of benign prostatic hyperplasia: a study of 213 patients with and without urinary retention. *Urology*, 2007. 69: 854. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17482921>
303. de la Rosette, J.J., et al. Transurethral microwave thermotherapy: the gold standard for minimally invasive therapies for patients with benign prostatic hyperplasia? *J Endourol*, 2003. 17: 245. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12816589>
304. D'Ancona, F.C., et al. Results of high-energy transurethral microwave thermotherapy in patients categorized according to the American Society of Anesthesiologists operative risk classification. *Urology*, 1999. 53: 322. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9933048>
305. Boyle, P., et al. A meta-analysis of trials of transurethral needle ablation for treating symptomatic benign prostatic hyperplasia. *BJU Int*, 2004. 94: 83. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15217437>
306. Bouza, C., et al. Systematic review and meta-analysis of Transurethral Needle Ablation in symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia. *BMC Urol*, 2006. 6: 14. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16790044>
307. Campo, B., et al. Transurethral needle ablation (TUNA) of the prostate: a clinical and urodynamic evaluation. *Urology*, 1997. 49: 847. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9187689>
308. Steele, G.S., et al. Transurethral needle ablation of the prostate: a urodynamic based study with 2-year followup. *J Urol*, 1997. 158: 1834. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9334612>
309. Chapple, C.R., et al. Transurethral needle ablation (TUNA). A critical review of radiofrequency thermal therapy in the management of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*, 1999. 35: 119. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9933805>
310. Schatzl, G., et al. The early postoperative morbidity of transurethral resection of the prostate and of 4 minimally invasive treatment alternatives. *J Urol*, 1997. 158: 105. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9186334>
311. 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>
312. 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>
313. 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>
314. 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>
315. 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>
316. 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>
317. 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>
318. Elshal, A.M., et al. Two laser ablation techniques for a prostate less than 60 mL: lessons learned 70 months after a randomized controlled trial. *Urology*, 2013. 82: 416. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23791215>
319. 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>
320. 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>
321. Gilling, P.J., et al. Holmium: YAG laser resection of the prostate (HoLRP) versus transurethral electrocautery resection of the prostate (TURP): a prospective randomized, urodynamicbased clinical trial. *J Urol*, 1997. 157: 149A. [No abstract available]
322. 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>

323. Tyson, M.D., et al. Safety of holmium laser enucleation of the prostate in anticoagulated patients. *J Endourol*, 2009. 23: 1343. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
324. Elzayat, E., et al. Holmium laser enucleation of the prostate in patients on anticoagulant therapy or with bleeding disorders. *J Urol*, 2006. 175: 1428. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16516015>
325. 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>
326. 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>
327. 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>
328. 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>
329. 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>
330. 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>
331. 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>
332. 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.
333. Hai, M.A. Photoselective vaporization of prostate: five-year outcomes of entire clinic patient population. *Urology*, 2009. 73: 807. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19200589>
334. Ruzsat, R., et al. GreenLight laser vaporization of the prostate: single-center experience and long- term results after 500 procedures. *Eur Urol*, 2008. 54: 893. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18486311>
335. Hamann, M.F., et al. Functional outcome following photoselective vaporisation of the prostate (PVP): urodynamic findings within 12 months follow-up. *Eur Urol*, 2008. 54: 902. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18502565>
336. 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>
337. 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>
338. Bachmann, A., et al. 180-W XPS GreenLight laser therapy for benign prostate hyperplasia: early safety, efficacy, and perioperative outcome after 201 procedures. *Eur Urol*, 2012. 61: 600. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22153927>
339. 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>
340. 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>
341. Ruzsat, 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>
342. 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>
343. 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. [http://www.europanurology.com/article/S1569-9056\(08\)00027-4/abstract/outcome-of-greenlight-hps-120-w-laser-therapy-in-specific-patient-populations-those-in-retention-on-anticoagulants-and-with-large-prostates-x02265-80ml](http://www.europanurology.com/article/S1569-9056(08)00027-4/abstract/outcome-of-greenlight-hps-120-w-laser-therapy-in-specific-patient-populations-those-in-retention-on-anticoagulants-and-with-large-prostates-x02265-80ml)
344. 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>
345. Ruzsat, 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>
346. 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>
347. 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>
348. 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>
349. 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>
350. 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 GOLATH Study. *Eur Urol*, 2016. 69: 94. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26283011>
351. 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>
352. 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>

353. Ruzsat, R., et al. Prospective single-centre comparison of 120-W diode-pumped solid-state high-intensity system laser vaporization of the prostate and 200-W high-intensity diode-laser ablation of the prostate for treating benign prostatic hyperplasia. *BJU Int*, 2009. 104: 820. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19239441>
354. 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>
355. 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>
356. 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>
357. Hruby, S., et al. Eraser laser enucleation of the prostate: technique and results. *Eur Urol*, 2013. 63: 341. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22959050>
358. Leonardi, R. Preliminary results on selective light vaporization with the side-firing 980 nm diode laser in benign prostatic hyperplasia: an ejaculation sparing technique. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2009. 12: 277. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19322136>
359. 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>
360. 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>
361. 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>
362. 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>
363. 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>
364. Fu, W.J., et al. Comparison of 2-microm continuous wave laser vaporesction 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>
365. 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>
366. Peng, B., et al. A comparative study of thulium laser resection of the prostate and bipolar transurethral plasmakinetic prostatectomy for treating benign prostatic hyperplasia. *BJU Int*, 2013. 111: 633. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23107074>
367. Yang, Z., et al. Thulium laser enucleation versus plasmakinetic resection of the prostate: a randomized prospective trial with 18-month follow-up. *Urology*, 2013. 81: 396. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23374815>
368. Bach, T., et al. Thulium:YAG vapoenucleation in large volume prostates. *J Urol*, 2011. 186: 2323. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22014812>
369. 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>
370. Netsch, C., et al. Comparison of 120-200 W 2-microm thulium:yttrium-aluminum-garnet vapoenucleation of the prostate. *J Endourol*, 2012. 26: 224. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22191688>
371. Netsch, C., et al. 120-W 2-microm thulium:yttrium-aluminum-garnet vapoenucleation of the prostate: 12-month follow-up. *BJU Int*, 2012. 110: 96. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22085294>
372. 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>
373. 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>
374. Szlauer, R., et al. Endoscopic vaporesction 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>
375. 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>
376. 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>
377. 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>
378. 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>
379. Wang, Y., et al. Impact of 120-W 2-microm continuous wave laser vapoenucleation of the prostate on sexual function. *Lasers Med Sci*, 2014. 29: 689. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23828495>
380. 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>
381. 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>
382. 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>
383. 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>

384. 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>
385. 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>
386. 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>
387. 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>
388. van Dijk, M.M., et al. The bell-shaped nitinol prostatic stent in the treatment of lower urinary tract symptoms: experience in 108 patients. *Eur Urol*, 2006. 49: 353. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16426738>
389. 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>
390. 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>
391. 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>
392. 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>
393. 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>
394. 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>
395. 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>
396. 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>
397. 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>
398. 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>
399. 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>
400. 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>
401. 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>
402. 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>
403. 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>
404. 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>
405. 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>
406. 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>
407. 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>
408. Sotelo, R., et al. Robotic simple prostatectomy. *J Urol*, 2008. 179: 513. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18076926>
409. 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>
410. 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>
411. 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>
412. 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>
413. 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>
414. 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>

415. 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. *European Urology, Supplements*, 2005. 4: 1119. [http://www.europeanurology.com/article/S1569-9056\(04\)00127-7/abstract/the-impact-of-tamsulosin-oral-controlled-absorption-system-ocas-on-nocturia-and-the-quality-of-sleep-preliminary-results-of-a-pilot-study](http://www.europeanurology.com/article/S1569-9056(04)00127-7/abstract/the-impact-of-tamsulosin-oral-controlled-absorption-system-ocas-on-nocturia-and-the-quality-of-sleep-preliminary-results-of-a-pilot-study)
416. 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>
417. 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>
418. 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>
419. 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>
420. 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>
421. 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>
422. 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>
423. 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>
424. 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 РЕКОМЕНДАЦИЯМ ПО СЕКСУАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У МУЖЧИН: ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ ЭЯКУЛЯЦИИ, ПРИАПИЗМУ И ИСКРИВЛЕНИЮ ПОЛОВОГО ЧЛЕНА

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 Munich. 2016.
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/>
20. Wespes, E., et al. Guidelines on erectile dysfunction. *Eur Urol*, 2002. 41: 1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
21. 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/>
22. 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
23. 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>
24. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. *JAMA*, 1993. 270: 83. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8510302>
25. 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>
26. 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>
27. 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>
28. 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>
29. 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>
30. 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>
31. 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>
32. 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>
33. 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>
34. Capogrosso, P., et al. One patient out of four with newly diagnosed erectile dysfunction is a young man--worrysome picture from the everyday clinical practice. *J Sex Med*, 2013. 10: 1833. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23651423>
35. Buvat, J., et al. Endocrine aspects of male sexual dysfunctions. *J Sex Med*, 2010. 7: 1627. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20388162>
36. Jackson, G., et al. Cardiovascular aspects of sexual medicine. *J Sex Med*, 2010. 7: 1608. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20388161>
37. Besiroglu, H., et al. The relationship between metabolic syndrome, its components, and erectile dysfunction: a systematic review and a meta-analysis of observational studies. *J Sex Med*, 2015. 12: 1309. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25872648>
38. Binmoammer, 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>
39. 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>
40. Vlachopoulos, C., et al. Erectile dysfunction in the cardiovascular patient. *Eur Heart J*, 2013. 34: 2034. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23616415>
41. 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>
42. 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>
43. 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>
44. 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>
45. 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>
46. Murray, K.S., et al. - A prospective study of erectile function after transrectal ultrasonography- guided prostate biopsy. *BJU Int*, 2015. 116: 190. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25430505>
47. 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>
48. 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>

49. Salonia, A., et al. Prevention and management of postprostatectomy sexual dysfunctions. Part I: 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>
50. 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>
51. Schauer, I., et al. Have rates of erectile dysfunction improved within the past 17 years after radical prostatectomy? A systematic analysis of the control arms of prospective randomized trials on penile rehabilitation. *Andrology*, 2015. 3: 661. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26198796>
52. Ficarra, V., et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot- assisted radical prostatectomy. *Eur Urol*, 2012. 62: 418. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22749850>
53. Stolzenburg, J.U., et al. Effect of surgical approach on erectile function recovery following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy: An evaluation utilising data from a randomised, double-blind, double-dummy multicentre trial of tadalafil vs placebo. *BJU Int*, 2015. 116: 241. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25560809>
54. 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>
55. 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>
56. 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>
57. 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>
58. 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>
59. 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>
60. 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>
61. 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>
62. 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>
63. The process of care model for evaluation and treatment of erectile dysfunction. The Process of Care Consensus Panel. *Int J Impot Res*, 1999. 11: 59. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10356665>
64. 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>
65. 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>
66. 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>
67. 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>
68. 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>
69. 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>
70. 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>
71. 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>
72. 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>
73. 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>
74. 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>
75. 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>
76. 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>
77. 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>
78. 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>
79. 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>
80. 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>
81. 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>

82. Fang, S.C., et al. Changes in erectile dysfunction over time in relation to Framingham cardiovascular risk in the Boston Area Community Health (BACH) Survey. *J Sex Med*, 2015. 12: 100. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25293632>
83. 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>
84. 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>
85. 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>
86. 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/9598488>
87. 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>
88. 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>
89. Glina, S., et al. SOP: corpus cavernosum assessment (cavernosography/cavernosometry). *J Sex Med*, 2013. 10: 111. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22971225>
90. 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>
91. 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>
92. 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>
93. 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>
94. 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>
95. 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>
96. 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>
97. Kim, D.J., et al. A prospective, randomized, placebo-controlled trial of on-Demand vs. nightly sildenafil citrate as assessed by Rigiscan and the international index of erectile function. *Andrology*, 2016. 4: 27. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26663669>
98. 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>
99. 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>
100. 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>
101. 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>
102. 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: 1031. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25155034>
103. 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>
104. 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>
105. 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>
106. Corona, G., et al. The safety and efficacy of Avanafil, a new 2(nd) generation PDE5i: comprehensive review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*, 2016. 15: 237. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26646748>
107. Cui, H., et al. Efficacy and safety of long-term tadalafil 5 mg once daily combined with sildenafil 50 mg as needed at the early stage of treatment for patients with erectile dysfunction. *Andrologia*, 2015. 47: 20. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24387078>
108. 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>
109. 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>
110. 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>
111. 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>

112. Tal, R., et al. Penile implant utilization following treatment for prostate cancer: analysis of the SEER- Medicare database. *J Sex Med*, 2011. 8: 1797. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21426495>
113. Haahr, M.K., et al. Safety and Potential Effect of a Single Intracavernous Injection of Autologous Adipose-Derived Regenerative Cells in Patients with Erectile Dysfunction Following Radical Prostatectomy: An Open-Label Phase I Clinical Trial. *EBioMedicine*, 2016. 5: 204. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27077129>
114. 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>
115. 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>
116. 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>
117. 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>
118. 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>
119. 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>
120. 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>
121. 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>
122. 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>
123. 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>
124. Haddad, R.M., et al. Testosterone and cardiovascular risk in men: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc*, 2007. 82: 29. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17285783>
125. 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>
126. 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>
127. 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>
128. Rosen, R.C. Psychogenic erectile dysfunction. Classification and management. *Urol Clin North Am*, 2001. 28: 269. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11402580>
129. Lue, T.F. Erectile dysfunction. *N Engl J Med*, 2000. 342: 1802. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10853004>
130. 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>
131. 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>
132. 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>
133. 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>
134. 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>
135. 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>
136. Curran, M., et al. Tadalafil. *Drugs*, 2003. 63: 2203. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14498756>
137. 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>
138. 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>
139. 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>
140. 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>
141. 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>
142. Sanford, M. Vardenafil orodispersible tablet. *Drugs*, 2012. 72: 87. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21548725>
143. 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>
144. 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>
145. 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>
146. 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>

147. Kyle, J.A., et al. Avanafil for erectile dysfunction. *Ann Pharmacother*, 2013. 47: 1312. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24259695>
148. 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>
149. 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>
150. 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>
151. Burns, P.R., et al. Treatment satisfaction of men and partners following switch from on-demand phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy to tadalafil 5mg once daily. *J Sex Med*, 2015. 12: 720. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25615445>
152. 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>
153. 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>
154. 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>
155. 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>
156. 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>
157. 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>
158. 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/25123817>
159. 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>
160. 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>
161. Jackson, G. Hemodynamic and exercise effects of phosphodiesterase 5 inhibitors. *Am J Cardiol*, 2005. 96: 32m. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16387564>
162. 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>
163. 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>
164. Kloner, R.A., et al. Interaction between the phosphodiesterase 5 inhibitor, tadalafil and 2 alpha-blockers, doxazosin and tamsulosin in healthy normotensive men. *J Urol*, 2004. 172: 1935. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15540759>
165. 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>
166. 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>
167. 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>
168. 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>
169. 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>
170. 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>
171. 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>
172. Gruenewald, 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>
173. Hatzichristou, D., et al. Sildenafil failures may be due to inadequate patient instructions and follow-up: a study on 100 non-responders. *Eur Urol*, 2005. 47: 518. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16564127>
174. Hatzimouratidis, K., et al. Treatment strategy for "non-responders" to tadalafil and vardenafil: a real-life study. *Eur Urol*, 2006. 50: 126. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16564127>
175. 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>
176. 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>
177. 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>
178. 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>
179. 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>

180. 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>
181. 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>
182. 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>
183. 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. 47: 20. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24387078>
184. 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>
185. 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>
186. 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>
187. 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>
188. Gruenwald, I., et al. Shockwave treatment of erectile dysfunction. *Ther Adv Urol*, 2013. 5: 95. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23554844>
189. 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>
190. 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>
191. 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>
192. 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>
193. Lu, Z., et al. Low-intensity Extracorporeal Shock Wave Treatment Improves Erectile Function: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*, 2017. 71: 223. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27321373>
194. 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>
195. 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>
196. Eardley, I., et al. Pharmacotherapy for erectile dysfunction. *J Sex Med*, 2010. 7: 524. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20092451>
197. 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>
198. 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>
199. 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>
200. 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>
201. 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>
202. Buvat, J., et al. Double-blind multicenter study comparing alprostadil alpha-cyclodextrin with moxislyte chlorhydrate in patients with chronic erectile dysfunction. *J Urol*, 1998. 159: 116. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9400450>
203. 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>
204. 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>
205. 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].
206. 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>
207. 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>
208. 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>
209. 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>
210. 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>

211. Yeager, J., et al. Retention and migration of alprostadil cream applied topically to the glans meatus for erectile dysfunction. *Int J Impot Res*, 2005. 17: 91. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15538395>
212. 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>
213. 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>
214. 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>
215. 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/21621088>
216. Montague, D.K., et al. Penile prosthesis implantation. *Urol Clin North Am*, 2001. 28: 355. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11402587>
217. 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>
218. 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>
219. 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>
220. 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>
221. 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>
222. Kim, D.S., et al. AMS 700CX/CXM inflatable penile prosthesis has high mechanical reliability at long-term follow-up. *J Sex Med*, 2010. 7: 2602. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20384938>
223. 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>
224. 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>
225. 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>
226. 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>
227. 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>
228. Pisano, F., et al. The importance of psychosexual counselling in the re-establishment of organic and erotic functions after penile prosthesis implantation. *Int J Impot Res*, 2015. 27: 197. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26268774>
229. 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>
230. 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>
231. 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>
232. 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>
233. 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>
234. 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>
235. 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>
236. 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>
237. 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>
238. 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>
239. 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>
240. 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>
241. 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>
242. 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>
243. Waldinger, M.D. The neurobiological approach to premature ejaculation. *J Urol*, 2002. 168: 2359. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12441918>
244. 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>

245. 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>
246. 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>
247. 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>
248. 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>
249. 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>
250. 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>
251. Corona, G., et al. Interplay Between Premature Ejaculation and Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Sex Med*, 2015. 12 :2291. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26552599>
252. 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>
253. 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>
254. Waldinger, M.D., et al. Familial occurrence of primary premature ejaculation. *Psychiatr Genet*, 1998. 8: 37. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9564687>
255. 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>
256. 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>
257. Lee, J.H., et al. Relationship between premature ejaculation and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Sex Med*, 2015. 12: 697. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25475760>
258. 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>
259. 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>
260. 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>
261. 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>
262. 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>
263. 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>
264. Rowland, D.L., et al. The psychological burden of premature ejaculation. *J Urol*, 2007. 177: 1065. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16429622>
265. 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>
266. Riley, A., et al. Treatment of premature ejaculation. *Int J Clin Pract*, 2006. 60: 694. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16805755>
267. 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>
268. 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>
269. 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>
270. 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>
271. DSM, V., American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fifth Edition. 2013, Arlington, VA [access date: 1 June 2013]. [dsm.psychiatryonline.org. http://www.dsm5.org/psychiatrists/practice/dsm](http://www.dsm5.org/psychiatrists/practice/dsm)
272. 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>
273. 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>
274. Waldinger, M.D. Premature ejaculation: state of the art. *Urol Clin North Am*, 2007. 34: 591. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17352514>
275. Shabsigh, R. Diagnosing premature ejaculation: a review. *J Sex Med*, 2006. 3 Suppl 4: 318. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16939476>
276. 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>

277. 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>
278. 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>
279. 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>
280. 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>
281. 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>
282. 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>
283. 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>
284. 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>
285. 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>
286. 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>
287. 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>
288. 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>
289. 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>
290. 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>
291. 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>
292. 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>
293. 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>
294. Semans, J.H. Premature ejaculation: a new approach. *South Med J*, 1956. 49: 353. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13311629>
295. Masters, H.M., et al. Human Sexual Inadequacy. 1970. [No abstract available].
296. 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>
297. 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>
298. 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>
299. Cooper, K., et al. Behavioral Therapies for Management of Premature Ejaculation: A Systematic Review. *Sex Med*, 2015. 3: 174. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26468381>
300. 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>
301. 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>
302. Hawton, K., et al. Long-term outcome of sex therapy. *Behav Res Ther*, 1986. 24: 665. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3800838>
303. 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>
304. 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>
305. 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>
306. 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>
307. 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>
308. 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>
309. 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>

310. 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>
311. 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>
312. 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>
313. 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>
314. Giuliano, F. 5-Hydroxytryptamine in premature ejaculation: opportunities for therapeutic intervention. *Trends Neurosci*, 2007. 30: 79. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17169440>
315. 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>
316. 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>
317. 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>
318. Waldinger, M.D. Premature ejaculation: definition and drug treatment. *Drugs*, 2007. 67: 547. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17352514>
319. 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/8067497>
320. 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>
321. 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>
322. 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>
323. 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>
324. 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>
325. 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>
326. 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>
327. 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>
328. 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>
329. 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>
330. 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>
331. 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>
332. Busato, W., et al. Topical anaesthetic use for treating premature ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *BJU Int*, 2004. 93: 1018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15142155>
333. 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>
334. 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>
335. 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>
336. 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>
337. 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>
338. Martyn-St James, M., et al. Tramadol for premature ejaculation: a systematic review and meta- analysis. [Review]. *BMC Urol*, 2015. 15: 6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25636495>
339. 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>
340. 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>
341. 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>
342. 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>

343. 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>
344. 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>
345. 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>
346. 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>
347. 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>
348. 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>
349. 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>
350. 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>
351. 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>
352. Yachia, D., et al. The incidence of congenital penile curvature. *J Urol*, 1993. 150: 1478. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8411431>
353. Montag, S., et al. Abnormalities of penile curvature: chordee and penile torsion. *Sci World J*, 2011. 11: 1470. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21805016>
354. Baskin, L.S., et al. Penile curvature. *Urology*, 1996. 48: 347. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8804484>
355. 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>
356. 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>
357. 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>
358. 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>
359. Ebbehøj, J., et al. Congenital penile angulation. *Br J Urol*, 1987. 60: 264. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3676675>
360. 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>
361. 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>
362. 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>
363. 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>
364. 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>
365. 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>
366. 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>
367. 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>
368. Sommer, F., et al. Epidemiology of Peyronie's disease. *Int J Impot Res*, 2002. 14: 379. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12454689>
369. 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>
370. 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>
371. 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>
372. 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>
373. Kadioglu, A., et al. A retrospective review of 307 men with Peyronie's disease. *J Urol*, 2002. 168: 1075. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12187226>
374. 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>
375. 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>
376. 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>
377. 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>
378. 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>

379. 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>
380. 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>
381. 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>
382. 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>
383. 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>
384. 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>
385. 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>
386. 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>
387. 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>
388. 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>
389. 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>
390. 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>
391. 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>
392. 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>
393. 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](http://www.jsm.jsexmed.org/article/S1743-6095(15)30053-9/fulltext)
394. 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>
395. Griffiths, M.R., et al. A comparison of morphea 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>
396. Zarafonitis, 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>
397. 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].
398. 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/15774254>
399. 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>
400. 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>
401. 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>
402. 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>
403. 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>
404. 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>
405. 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>
406. 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>
407. 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>
408. 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>
409. 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>
410. 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>
411. 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>
412. 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>

413. 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>
414. 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>
415. 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>
416. 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>
417. 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>
418. 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>
419. 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>
420. 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>
421. 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>
422. 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>
423. 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>
424. 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>
425. 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>
426. 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>
427. Gelbard, M.K., et al. Collagenase versus placebo in the treatment of Peyronie's disease: a double-blind study. *J Urol*, 1993. 149: 56. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8976288>
428. 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>
429. 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, placebo-controlled, phase III studies. *BJU Int*, 2015. 116: 650. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25711400>
430. EMA, et al. Assesment Report - Xiapex (*Clostridium Histolyticum*). 2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002048/WC500187327.pdf
431. 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>
432. 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>
433. 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>
434. 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>
435. 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>
436. 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>
437. 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>
438. 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>
439. 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>
440. 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>
441. 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>
442. 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>
443. Strelbel, 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>
444. 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>
445. 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>

446. 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>
447. 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>
448. 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>
449. Garaffa, G., et al. Circumcision is not mandatory in penile surgery. *BJU Int*, 2010. 105: 222. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19594732>
450. 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>
451. 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>
452. 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>
453. 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>
454. 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>
455. 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>
456. 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>
457. Rehman, J., et al. Results of surgical treatment for abnormal penile curvature: Peyronie's disease and congenital deviation by modified Nesbit plication (tunica shaving and plication). *J Urol*, 1997. 157: 1288. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9120923>
458. Ebbelohj, J., et al. New operation for "krummerik" (penile curvature). *Urology*, 1985. 26: 76. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3892851>
459. Essed, E., et al. New surgical treatment for Peyronie disease. *Urology*, 1985. 25: 582. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4012950>
460. 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>
461. 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>
462. 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>
463. Yachia, D. Modified corporoplasty for the treatment of penile curvature. *J Urol*, 1990. 143: 80. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2294269>
464. 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>
465. 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>
466. Devine, C.J., Jr., et al. Surgical treatment of Peyronie's disease with a dermal graft. *J Urol*, 1974. 111: 44. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4273261>
467. 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>
468. 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>
469. 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>
470. Das, S. Peyronie's disease: excision and autografting with tunica vaginalis. *J Urol*, 1980. 124: 818. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7441830>
471. 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>
472. 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>
473. 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>
474. 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>
475. 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>
476. 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>
477. 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>
478. 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>
479. 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>

480. 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>
481. 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>
482. 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>
483. 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>
484. 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>
485. Chung, E., et al. Five-year follow-up of Peyronie's graft surgery: outcomes and patient satisfaction. *J Sex Med*, 2011. 8: 594. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21054805>
486. Taylor, F.L., et al. Peyronie's Disease. *Urol Clin North Am*, 2007. 34: 517. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17983892>
487. Wilson, S.K. Surgical techniques: modeling technique for penile curvature. *J Sex Med*, 2007. 4: 231. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17233788>
488. 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>
489. 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>
490. 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>
491. 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>
492. 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>
493. 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>
494. Broderick, G.A., et al. Priapism: pathogenesis, epidemiology, and management. *J Sex Med*, 2010. 7: 476. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20092449>
495. 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>
496. 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>
497. 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>
498. 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>
499. Junemann, K.P., et al. Pathophysiology of erectile dysfunction. *Semin Urol*, 1990. 8: 80. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2191403>
500. 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>
501. 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>
502. 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>
503. 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>
504. 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>
505. 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>
506. 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>
507. 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>
508. 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>
509. 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>
510. 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>
511. 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>
512. 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>
513. 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>
514. 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>

515. Hoyerup, P., et al. Partial priapism. *BMJ Case Rep*, 2013. 2013. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23933863>
516. Burnett, A.L., et al. Standard operating procedures for priapism. *J Sex Med*, 2013. 10: 180. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23211057>
517. 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>
518. 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>
519. 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>
520. 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>
521. 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>
522. 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>
523. Muruve, N., et al. Intracorporeal phenylephrine in the treatment of priapism. *J Urol*, 1996. 155: 141. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7490814>
524. 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>
525. Keskin, D., et al. Intracavernosal adrenalin injection in priapism. *Int J Impot Res*, 2000. 12: 312. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11416834>
526. 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>
527. 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>
528. 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>
529. 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>
530. 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>
531. 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>
532. 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>
533. Rogers, Z.R. Priapism in sickle cell disease. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2005. 19: 917. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16214652>
534. 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>
535. Ballas, S.K., et al. Safety and efficacy of blood exchange transfusion for priapism complicating sickle cell disease. *J Clin Apheresis*, 2016. 31: 5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25809639>
536. Marouf, R. Blood transfusion in sickle cell disease. *Hemoglobin*, 2011. 35: 495. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21981466>
537. 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>
538. Burnett, A.L. Surgical management of ischemic priapism. *J Sex Med*, 2012. 9: 114. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22221308>
539. 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>
540. 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>
541. 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>
542. 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>
543. 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>
544. 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>
545. Macaluso, J.N., Jr., et al. Priapism: review of 34 cases. *Urology*, 1985. 26: 233. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4035837>
546. Ebbehoj, J. A new operation for priapism. *Scand J Plast Reconstr Surg*, 1974. 8: 241. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4458048>
547. 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>
548. 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>
549. 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>
550. Hanafy, H.M., et al. Ancient Egyptian medicine: contribution to urology. *Urology*, 1974. 4: 114. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21323001>

551. 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>
552. 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>
553. 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>
554. Grayhack, J.T., et al. Venous bypass to control priapism. *Invest Urol*, 1964. 1: 509. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14130594>
555. 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>
556. Kihl, B., et al. Priapism: 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>
557. 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>
558. 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>
559. 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>
560. 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>
561. 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>
562. 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>
563. Datta, N.S. Megalophallus in sickle cell disease. *J Urol*, 1977. 117: 672. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/859210>
564. 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>
565. Bertram, R.A., et al. Implantation of penile prostheses in patients impotent after priapism. *Urology*, 1985. 26: 325. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4049609>
566. 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>
567. Hatzichristou, D., et al. Management strategy for arterial priapism: therapeutic dilemmas. *J Urol*, 2002. 168: 2074. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12394712>
568. 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>
569. 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>
570. 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>
571. 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>
572. 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>
573. Inamoto, T., et al. A rare case of penile metastasis of testicular cancer presented with priapism. *Hinyokika Kyo*, 2005. 51: 639. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16229380>
574. Todd, N.V. Priapism in acute spinal cord injury. *Spinal Cord*, 2011. 49: 1033. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21647168>
575. 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>
576. McMahon, C.G. High flow priapism due to an arterial-lacunar fistula complicating initial veno- occlusive priapism. *Int J Impot Res*, 2002. 14: 195. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12058247>
577. 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>
578. 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>
579. 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>
580. 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>
581. Kolbenstedt, 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>
582. 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>
583. 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>
584. Ilkay, A.K., et al. Conservative management of high-flow priapism. *Urology*, 1995. 46: 419. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7660524>
585. 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>

586. 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>
587. 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>
588. 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>
589. 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>
590. Gorich, J., et al. Interventional treatment of traumatic priapism. *J Endovasc Ther*, 2002. 9: 614. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12431145>
591. 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/9468400>
592. 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>
593. 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>
594. Pryor, J., et al. Priapism. *J Sex Med*, 2004. 1: 116. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422992>
595. 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>
596. 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>
597. 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/16452056>
598. 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>
599. 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>
600. 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>
601. 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>
602. 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>
603. 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>
604. 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>
605. 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>
606. 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>
607. 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>
608. 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>
609. 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>
610. 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>
611. 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>
612. 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>
613. 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>
614. 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>
615. 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>
616. 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>
617. 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>
618. 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>
619. Meier, E.R., et al. Sickle cell disease in children. *Drugs*, 2012. 72: 895. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22519940>
620. 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>

621. 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>
622. 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>
623. 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>
624. 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>
625. 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>
626. 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 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. Dohle, G.R., et al. European Association of Urology guidelines on vasectomy. *Eur Urol*, 2012. 61: 159. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22033172>
3. 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>
4. Bob Philips, C.B., Dave Sackett, Doug Badenouch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998. . Modified from Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (March 2009). Updated Jeremy Howick March 2009. Access date February 2014. <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>
5. 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
6. 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/>
7. 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>
8. 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.
9. 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>
10. IRowe, T. Fertility and a woman's age. *J Reprod Med*, 2006. 51: 157. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16674009>
11. I Lotti, F., et al. Ultrasound of the male genital tract in relation to male reproductive health. *Human Reproduction Update*, 2015. 21 (1) (pp 56-83). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25038770>
12. IWHO, WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen, in 5th edn. 2010. <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/9789241547789/en/>
13. IHauser, R., et al. Fertility in cases of hypergonadotropic azoospermia. *Fertil Steril*, 1995. 63: 631. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7851598>
14. IMartin-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>
15. IAbdel-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>
16. IColpi, 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>
17. IKim, 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>
18. IDeruyver, Y., et al. Outcome of microdissection TESE compared with conventional TESE in non-obstructive azoospermia: a systematic review. *Andrology*, 2014. 2: 20. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24193894>
19. IMarconi, 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>
20. ISchlegel, 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>
21. ISchwarzer, 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 non-obstructive azoospermic men. *Asian J Androl*, 2013. 15: 795. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24013619>
22. IBernie, 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. *Fertility and sterility*, 2015. 104: 1099. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26263080>
23. IBen-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>

24. 2Borges, 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>
25. 2Ghanem, 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>
26. 2Gil 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>
27. 2Schwarzer, J.U., et al. Sperm retrieval procedures and intracytoplasmic spermatozoa injection with epididymal and testicular sperms. *Urol Int*, 2003. 70: 119. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12592040>
28. 2Colpi, 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>
29. 2Vernaev, 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>
30. 3Vloeberghs, 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>
31. 3Belva, E., 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>
32. 3Carrell, 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>
33. 3Johnson, 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>
34. 3Clementini, 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>
35. 3Vincent, 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>
36. 3Dul, 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>
37. 3Davila 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>
38. 3Wang, C., et al. Hormonal studies in Klinefelter's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1975. 4: 399. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1157343>
39. 3Staessen, 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>
40. 4Chevret, 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>
41. 4Martini, 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>
42. 4Cozzi, J., et al. Achievement of meiosis in XYY 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>
43. 4Estop, 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>
44. 4Foresta, 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>
45. 4Guttenbach, 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>
46. 4Aksglaede, 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>
47. 4Gies, 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>
48. 4Nguyen, 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>
49. 4Siffroi, 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>
50. 5Gianaroli, 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>
51. 5Pang, 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>
52. 5Tempest, 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>
53. 5Baccetti, 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>
54. 5Miyagawa, 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>
55. 5Ferlin, 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>
56. 5Gottlieb, 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>

57. 5Rajender, 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>
58. 5Tincello, 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>
59. 5Giwercman, 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>
60. 6Wang, 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>
61. 6Nuti, F., et al. Gene polymorphisms/mutations relevant to abnormal spermatogenesis. *Reprod Biomed Online*, 2008. 16: 504. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18413059>
62. 6Stouffs, 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>
63. 6Krausz, 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>
64. 6Tuttelmann, F., et al. Copy number variants in patients with severe oligozoospermia and Sertoli-cell- only syndrome. *PLoS One*, 2011. 6: e19426. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21559371>
65. 6Vogt, 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>
66. 6Krausz, C., et al. Y chromosome and male infertility: update, 2006. *Front Biosci*, 2006. 11: 3049. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16720375>
67. 6Skaletsky, 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>
68. 6Tyler-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>
69. 6Krausz, 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>
70. 7Krausz, 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>
71. 7Stuppia, 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>
72. 7Le 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>
73. 7Siffroi, 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>
74. 7Patsalis, P.C., et al. Effects of transmission of Y chromosome AZFc deletions. *Lancet*, 2002. 360: 1222. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12401251>
75. 7Repping, 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>
76. 7Giachini, 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>
77. 7Navarro-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>
78. 7Stouffs, K., et al. What about gr/gr deletions and male infertility? Systematic review and meta- analysis. *Hum Reprod Update*, 2011. 17: 197. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20959348>
79. 7Nathanson, 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>
80. 8Pavlovich, 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>
81. 8Zhang, 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>
82. 8Donat, 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>
83. 8Chillon, 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>
84. 8De 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>
85. 8Krausz, C., et al. Genetic risk factors in male infertility. *Arch Androl*, 2007. 53: 125. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17612870>
86. 8Augarten, 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>
87. 8Drake, 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>
88. 8Tuttelmann, 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>
89. 8ESHRE Capri Workshop Group. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) in 2006: evidence and evolution. *Hum Reprod Update*, 2007. 13: 515. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17630396>
90. 9Davies, 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>

91. 9Van 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>
92. 9Zini, 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>
93. 9Hendry, W. Azoospermia and surgery for testicular obstruction. In: Hargreave TB (ed). *Male Infertility*, in Hargreave TB (ed). *Male Infertility*. 1997, Springer Verlag: Berlin. http://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-1-4471-1029-3_17#page-1
94. 9Hendry, W.F., et al. Exploratory scrototomy in 168 azoospermic males. *Br J Urol*, 1983. 55: 785. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6652453>
95. 9Jequier, A.M. Obstructive azoospermia: a study of 102 patients. *Clin Reprod Fertil*, 1985. 3: 21. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3978535>
96. 9Oates, 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>
97. 9Pierik, 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>
98. 9Handelsman, 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>
99. 9Schoysman, 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>
100. 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>
101. 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>
102. 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>
103. Borovikov, A., Treatment of large vasal defects. In: Goldstein M (ed). *Surgery of Male Infertility*. 1995, WB Saunders: Philadelphia.
104. 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>
105. 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>
106. 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>
107. Schuhrke, T.D., et al. Prostatic utricle cysts (mullerian duct cysts). *J Urol*, 1978. 119: 765. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26814>
108. 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>
109. 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>
110. 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>
111. 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>
112. 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>
113. 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>
114. 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>
115. 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>
116. Peng, J., et al. Microsurgical vasoepididymostomy is an effective treatment for azoospermic patients with epididymal obstruction and prior failure to achieve pregnancy by sperm retrieval with intracytoplasmic sperm injection. *Human Reproduction*, 2014. 29 (1): 1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24218402>
117. Mangoli, V., et al. The outcome of ART in males with impaired spermatogenesis. *J Hum Reprod Sci*, 2008. 1: 73. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19562049>
118. 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>
119. Ruiz-Romero, J., et al. A new device for microsurgical sperm aspiration. *Andrologia*, 1994. 26: 119. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8042769>
120. 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>
121. 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/>
122. 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>
123. Agarwal, A., et al. Efficacy of varicoelectomy in improving semen parameters: new meta-analytical approach. *Urology*, 2007. 70: 532. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17905111>
124. Zini, A., et al. Are varicoceles associated with increased deoxyribonucleic acid fragmentation? *Fertil Steril*, 2011. 96: 1283. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

125. 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>
126. 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>
127. 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>
128. Breznik, R., et al. Treatment of varicocele and male fertility. *Arch Androl*, 1993. 30: 157. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8498867>
129. 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>
130. 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>
131. 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>
132. Sigmund, G., et al. Idiopathic varicoceles: feasibility of percutaneous sclerotherapy. *Radiology*, 1987. 164: 161. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3588899>
133. 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>
134. Seyferth, W., et al. Percutaneous sclerotherapy of varicocele. *Radiology*, 1981. 139: 335. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7220877>
135. Ivannisovich, 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>
136. 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>
137. 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>
138. 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>
139. 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>
140. Tan, S.M., et al. Laparoscopic varicocelectomy: technique and results. *Br J Urol*, 1995. 75: 523. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7788264>
141. 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>
142. Krausz, C. Genetic aspects of male infertility. *European Urological Review*, 2009. 3. http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-540-48461-5_1
143. 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>
144. 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>
145. 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>
146. Lanfranco, F., et al. Klinefelter's syndrome. *Lancet*, 2004. 364: 273. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15262106>
147. 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>
148. 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. http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-72185-4_6#page-1
149. Dohle, G., et al., Guidelines on Male Hypogonadism, in In: *EAU Guidelines*, edn. presented on the 27th EAU Annual Congress, Paris 2012. 2012. <https://uroweb.org/guideline/male-hypogonadism/>
150. Berkowitz, G.S., et al. Prevalence and natural history of cryptorchidism. *Pediatrics*, 1993. 92: 44. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8100060>
151. 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>
152. 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>
153. 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>
154. Kolon, T.F., et al. Evaluation and treatment of cryptorchidism: AUA guideline. *Journal of Urology*, 2014. 192 (2): 337. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24857650>
155. Tekgül, S., et al. *EAU/ESPU Guidelines on Paediatric Urology*. EAU Guidelines edn. presented at the 31st EAU Annual Congress, Munich 2016. <https://uroweb.org/guideline/paediatric-urology/>
156. Yavetz, H., et al. Cryptorchidism: incidence and sperm quality in infertile men. *Andrologia*, 1992. 24: 293. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1356318>
157. 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>
158. 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>
159. 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>

160. 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>
161. Bloom, D.A. Two-step orchiopexy with pelvicoscopic clip ligation of the spermatic vessels. *J Urol*, 1991. 145: 1030. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1673160>
162. Jones, P.F. Approaches to orchidopexy. *Br J Urol*, 1995. 75: 693. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
163. 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>
164. 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>
165. Foresta, C., et al. Suppression of the high endogenous levels of plasma FSH in infertile men are associated with improved Sertoli cell function as reflected by elevated levels of plasma inhibin B. *Hum Reprod*, 2004. 19: 1431. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15117900>
166. 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>
167. Santi, D., et al. FSH treatment of male idiopathic infertility improves pregnancy rate: A meta- analysis. *Endocr Connect*, 2015. 4: R46. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26113521>
168. 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>
169. 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>
170. 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>
171. 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/
172. Handelsman, D.J., et al. Traditional methods. In: Schill W, Comhaire F, Hargreave T (eds). *Andrology for the Clinician, in Andrology for the Clinician*. 2006, Springer Verlag: Berlin.
173. 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>
174. 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>
175. 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.
176. 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>
177. Cook, L.A., et al. Scalpel versus no-scalpel incision for vasectomy [Systematic Review]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014. 3: 3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24683021>
178. Li, S.Q., et al. The no-scalpel vasectomy. *J Urol*, 1991. 145: 341. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1988727>
179. Barone, M.A., et al. Effectiveness of vasectomy using cautery. *BMC Urol*, 2004. 4: 10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15260885>
180. 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](http://www.fertstert.org/article/S0015-0282(14)00718-3/abstract)
181. Sharlip, I.D., et al. Vasectomy: AUA guideline. *J Urol*, 2012. 188: 2482. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23098786>
182. Schwingl, P.J., et al. Safety and effectiveness of vasectomy. *Fertil Steril*, 2000. 73: 923. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10785217>
183. 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>
184. 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>
185. 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>
186. Verhulst, A.P., et al. Paternity after bilateral vasectomy. *BJU Int*, 1999. 83: 280. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10233494>
187. 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>
188. 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>
189. 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>
190. Schroeder-Printzen, I., et al. Vasovasostomy. *Urol Int*, 2003. 70: 101. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12592037>
191. 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>
192. 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>
193. 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>
194. Heidenreich, A., et al. Microsurgical vasovasostomy versus microsurgical epididymal sperm aspiration/testicular extraction of sperm combined with intracytoplasmic sperm injection. A cost- benefit analysis. *Eur Urol*, 2000. 37: 609. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10765102>

195. 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>
196. 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>
197. 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>
198. 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/>
199. Weidner, W., et al. Ureaplasma infections of the male urogenital tract, in particular prostatitis, and semen quality. *Urol Int*, 1985. 40: 5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
200. 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>
201. 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>
202. 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>
203. 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>
204. 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>
205. Christiansen, E., et al. Sperm quality in men with chronic abacterial prostatovesiculitis verified by rectal ultrasonography. *Urology*, 1991. 38: 545. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1746084>
206. Giamarellou, H., et al. Infertility and chronic prostatitis. *Andrologia*, 1984. 16: 417. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6496959>
207. Leib, Z., et al. Reduced semen quality caused by chronic abacterial prostatitis: an enigma or reality? *Fertil Steril*, 1994. 61: 1109. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8194626>
208. Wolff, H. The biologic significance of white blood cells in semen. *Fertil Steril*, 1995. 63: 1143. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7750580>
209. 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>
210. 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>
211. 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>
212. 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>
213. 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>
214. 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>
215. 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>
216. 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>
217. 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>
218. 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>
219. 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>
220. 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>
221. 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.
222. 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/379366>
223. Weidner, W., et al. Acute nongonococcal epididymitis. Aetiological and therapeutic aspects. *Drugs*, 1987. 34 Suppl 1: 111. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3481311>
224. 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>
225. Weidner, W., et al., Orchitis. In: Knobil E, Neill JD (eds) *Encyclopedia of Reproduction*, in *Encyclopedia of Reproduction*. 1999, Academic Press: San Diego.
226. 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>
227. 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>
228. 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>

229. 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>
230. 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>
231. 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>
232. Giwercman, A., et al. Carcinoma in situ of the undescended testis. *Semin Urol*, 1988. 6: 110. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2903524>
233. 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>
234. 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>
235. 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>
236. 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>
237. Eberhard, J., et al. Sexual function in men treated for testicular cancer. *J Sex Med*, 2009. 6: 1979. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19453896>
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. Peterson, A.C., et al. The prevalence of testicular microlithiasis in an asymptomatic population of men 18 to 35 years old. *J Urol*, 2001. 166: 2061. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11696707>
240. von Eckardstein, S., et al. Sonographic testicular microlithiasis as an indicator of premalignant conditions in normal and infertile men. *J Androl*, 2001. 22: 818. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11545295>
241. 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>
242. 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>
243. 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>
244. 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>
245. Miller, F.N., et al. Does testicular microlithiasis matter? A review. *Clin Radiol*, 2002. 57: 883. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12413911>
246. 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>
247. 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.
248. 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.
249. Pryor, J., Erectile and ejaculatory problems in infertility. In: Hargreave TB (ed). *Male Infertility*, in *Male Infertility*. 1997, Springer Verlag: Berlin.
250. 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>
251. 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>
252. 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>
253. 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>
254. 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>
255. 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>
256. 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>
257. 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>
258. 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>
259. Hendry, W.F. Disorders of ejaculation: congenital, acquired and functional. *Br J Urol*, 1998. 82: 331. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9772867>
260. Brindley, G.S. Reflex ejaculation under vibratory stimulation in paraplegic men. *Paraplegia*, 1981. 19: 299. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7279433>
261. 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.
262. Waldinger, M.D. The neurobiological approach to premature ejaculation. *J Urol*, 2002. 168: 2359. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12441918>

263. Jankowicz, E., et al. [Idiopathic autonomic neuropathy (pandysautonomia)]. *Neurol Neurochir Pol*, 2001. 35: 439. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11732267>
264. 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>
265. Tournaye, H., et al. Fertility preservation in men with cancer. *Lancet*, 2014. 384: 1295. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25283570>
266. 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>
267. 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>
268. 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>
269. 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>
270. 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>
271. 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>
272. 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>
273. 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>
274. 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>
275. 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>
276. 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>
277. 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>
278. 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>
279. 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>
280. 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 РЕКОМЕНДАЦИЯМ ПО МУЖСКОМУ ГИПОГОНОДИЗМУ

1. 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/>
2. '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/prosperto/display_record.asp?src=trip&ID=CRD42016035584
3. 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
4. Nieschlag, E., et al., *Andrology: male reproductive health and dysfunction*. 3rd edn. 2010, Heidelberg. <http://www.springer.com/us/book/9783540783541>
5. 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>
6. 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>
7. 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>
8. Nieschlag, E., et al., *Testosterone: action, deficiency, substitution*. 2004, 3rd ed. Cambridge. <http://www.andrology.org/books/37-isa-library/books/114-testosterone-action-deficiency-substitution>
9. 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>
10. 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>
11. 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>
12. 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>

13. 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>
14. 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>
15. 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>
16. 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>
17. Brinkmann, A.O. Molecular basis of androgen insensitivity. *Mol Cell Endocrinol*, 2001. 179: 105. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11420135>
18. 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>
19. 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>
20. 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>
21. 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>
22. Tuttleman, F., et al. Novel genetic aspects of Klinefelter's syndrome. *Mol Hum Reprod*, 2010. 16: 386. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20228051>
23. 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>
24. 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>
25. 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>
26. Shimon I., et al. Male prolactinomas presenting with normal testosterone levels. *Pituitary*, 2014. 17: 246. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23756784>
27. Behre, H., et al., *Andrology - male reproductive health and dysfunction*. 3rd edn., in Springer. 2010: Berlin. <http://www.springer.com/us/book/9783540783541>
28. Pitteloud, N., et al. Complex genetics in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Front Horm Res*, 2010. 39: 142. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20389092>
29. 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>
30. 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>
31. 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>
32. 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>
33. Nieschlag, E., et al., *Disorders at the testicular level*. In: *Andrology - male reproductive health and dysfunction*. 2010, 3rd edn. Springer: Berlin. <http://www.springer.com/us/book/9783540783541>
34. 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>
35. 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>
36. Huhtaniemi, I., et al. Gonadotrophin resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2006. 20: 561. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17161332>
37. 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>
38. 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>
39. 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>
40. 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>
41. 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>
42. 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>
43. 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>
44. 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>
45. 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>
46. Ahern T., et al. New horizons in testosterone and the ageing male. *Age Ageing*. 2015, 44: 188. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

47. 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>
48. 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>
49. 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. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/http://www.jurology.com/article/S0022-5347\(14\)01201-4/abstract](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/http://www.jurology.com/article/S0022-5347(14)01201-4/abstract)
50. 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>
51. 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>
52. 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>
53. 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>
54. 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>
55. 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>
56. Traggiai, C., et al. Delayed puberty. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2002. 16: 139. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11987904>
57. Lanfranco, F., et al. Klinefelter's syndrome. *Lancet*, 2004. 364: 273. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15262106>
58. 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>
59. 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>
60. 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>
61. 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>
62. 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>
63. 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>
64. 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>
65. 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>
66. Hackett G, et al. Testosterone Undecanoate improves Sexual Function in Men with Type 2 diabetes and Severe Hypogonadism: Results from a 30 week randomized placebo controlled study. *BJU Int*, 2016. 118: 804. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27124889>
67. 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>
68. 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>
69. 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>
70. 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>
71. 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>
72. 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>
73. 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>
- 74a. 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>
- 74b. 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>
75. 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>
76. 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>

77. 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>
78. 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>
79. 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>
80. 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>
81. Irwig, M.S. Bone health in hypogonadal men. *Curr Opin Urol*, 2014. 24: 608. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25144148>
82. Shanbhogue V. V, et al. Bone geometry, volumetric density, microarchitecture, and estimated bone strength assessed by HR-pQCT in Klinefelter syndrome. *J Bone Miner Res*, 2015, 30: 2188. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26096924>
83. Kelly, D.M., et al. Testosterone and obesity. *Obes Rev*, 2015. 16: 581. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25982085>
84. 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>
85. 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>
86. 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>
87. 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>
88. 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>
89. 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>
90. 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.
91. Morgentaler, A. Testosterone, cardiovascular risk, and hormonophobia. *J Sex Med*, 2014. 11: 1362. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24787518>
92. 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>
93. 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>
94. 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>
95. 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>
96. 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>
97. 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>
98. 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>
99. 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>
100. 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/23551886>
101. Corona G, et al. Testosterone supplementation and sexual function: A meta-analysis study. *Andrology*. Conference: 8th Congress of the European Academy of Andrology Barcelona Spain. 2 (pp 37), 2014.
102. 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>
103. 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>
104. Cherrier M. M, et al. Testosterone Treatment of Men With Mild Cognitive Impairment and Low Testosterone Levels. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*, 2015. 30: 421. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25392187>
105. Amanatkar, H.R., et al. Impact of exogenous testosterone on mood: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Ann Clin Psychiatry*, 2014. 26: 19. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24501728>
106. 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>
107. 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>
108. 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>
109. 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>

110. 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>
111. Comhaire, F.H. Andropause: hormone replacement therapy in the ageing male. *Eur Urol*, 2000. 38: 655. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11111180>
112. 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>
113. 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>
114. Muram, D., et al. Comparability of single measurements of serum testosterone to the 24-hour cavg in patients using testosterone 2% solution. *J Sex Med*, 2014. 11: 2826. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25123851>
115. Muram, D., et al. Skin reactions in a phase 3 study of a testosterone topical solution applied to the axilla in hypogonadal men. *Curr Med Res Opin*, 2012. 28: 761. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22458919>
116. Wang, C., et al. Efficacy and safety of the 2% formulation of testosterone topical solution applied to the axillae in androgen-deficient men. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2011. 75: 836. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21689131>
117. 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>
118. 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](http://www.jurology.com/article/S0022-5347(14)01736-4/abstract)
119. 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>
120. 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>
121. 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>
122. 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>
123. 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>
124. 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>
125. 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>
126. 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>
127. 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>
128. 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>
129. 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>
130. Marks, L.S., et al. Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late-onset hypogonadism: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2006. 296: 2351. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17105798>
131. 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>
132. 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>
133. 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>
134. 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>
135. Kaplan, A.L., et al. Testosterone Therapy in Men With Prostate Cancer. *Eur Urol*, 2016. 69: 894. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26719015>
136. 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>
137. 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>
138. 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>
139. 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>
140. Muraleedharan, V., et al. Testosterone and mortality. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2014. 81: 477. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25041142>
141. 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>
142. 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>
143. 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>

144. 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>
145. 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>
146. Haddad, R.M., et al. Testosterone and cardiovascular risk in men: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc*, 2007. 82: 29. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17285783>
147. 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>
148. 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>
149. 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>
150. FDA. Briefing Information for the September 17, 2014 Joint Meeting of the Bone, Reproductive and Urologic Drugs Advisory Committee (BRUDAC) and the Drug Safety and Risk Management (DSARM) Advisory Committee Meeting. <http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/ucm404905.htm>
151. 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. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittee/.../UCM412537.pdf>
152. 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>
153. 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>
154. Schooling, C.M. Testosterone and cardiovascular disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2014. 21: 202. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24722171>
155. 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>
156. 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>
157. 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>
158. 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>
159. 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>
160. 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>
161. 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/Gagnon>
162. 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>
163. 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>
164. 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>
165. 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>
166. Glueck, C.J., et al. Testosterone therapy, thrombosis, thrombophilia, cardiovascular events. *Metabolism*, 2014. 63: 989. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24930993>
167. 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>
168. 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>
169. 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>
170. 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>
171. 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>
172. 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 РЕКОМЕНДАЦИЯМ ПО УРОЛОГИЧЕСКИМ ИНФЕКЦИЯМ

1. Stein, R., et al. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. *Eur Urol*, 2015. 67: 546. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25477258>
2. Blok, B., et al. EAU Guidelines on Neuro-urology. In: EAU Guidelines, edition presented at the annual EAU Congress London 2017. ISBN 978-90-79754-91-5.
3. Koves, B., et al. Systematic review on the management of asymptomatic bacteriuria. PROSPERO, 2015. CRD42015016457. http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42015016457
4. MacLennan, S., et al. Which strategies are effective for reducing the risk of infective complications in men undergoing prostate biopsy? PROSPERO, 2015. CRD42015026354. http://www.crd.york.ac.uk/prospere/display_record.asp?ID=CRD42015026354
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. 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, U.H.S.E., et al. General guidelines for the evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. The European Society of Clinical Microbiology and Infectious diseases. Taukirchen, Germany, 1993: 240.
9. U.S. Department of Health and Human Services, F.D.A., Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry Uncomplicated Urinary Tract Infections — Developing Antimicrobial Drugs for Treatment, 1998. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/2567dft.pdf>
10. U.S. Department of Health and Human Services, F.D.A., Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Complicated Urinary Tract Infections: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry, 2015. <http://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. Allerberger, F., et al. Antibiotic stewardship implementation in the EU: the way forward. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2009. 7: 1175. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19968511>
13. Lesprit, P., et al. Hospital antibiotic stewardship. *Curr Opin Infect Dis*, 2008. 21: 344. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18594284>
14. Cefai, C., et al. NICE Guideline: Antimicrobial stewardship: systems and processes for effective antimicrobial medicine use. 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng15>
15. Dohnhammar, U., et al. SWEDERS 2010, A report on Swedish antibiotic utilisation and resistance in human medicine. ISBN 978-91-86723-09-5, 2010.
16. Nilholm, H., et al. An Audit-Based, Infectious Disease Specialist-Guided Antimicrobial Stewardship Program Profoundly Reduced Antibiotic Use Without Negatively Affecting Patient Outcomes. *Open Forum Infect Dis*, 2015. 2: ofv042. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26380341>
17. Davey, P., et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013. 4: CD003543. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23633313>
18. Cai, T., et al. Adherence to European Association of Urology Guidelines on Prophylactic Antibiotics: An Important Step in Antimicrobial Stewardship. *Eur Urol*, 2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26001610>
19. 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>
20. 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>
21. 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>
22. 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>
23. Kass, E.H. Asymptomatic infections of the urinary tract. *Trans Assoc Am Physicians*, 1956. 69: 56. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13380946>
24. 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>
25. 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>
26. Kunin CM. Urinary tract infections: detection, prevention and management. 5th ed. Baltimore: Williams and Wilkins., 1997.
27. 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>
28. 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>
29. 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>
30. Akarsu, S., et al. The clinical efficacy of fosfomycin trometamol versus amoxicillin- clavulanic acid in the treatment of symptomatic and asymptomatic bacteriuria in 3rd trimester pregnancy. *Turk Jinekoloji ve Obstetrik Dernegi Dergisi*, 2010. 7: 107. <https://www.researchgate.net/publication/282280547>

31. Anderton, K.J., et al. High dose, short course amoxicillin in the treatment of bacteriuria in pregnancy. *Br J Clin Pract*, 1983. 37: 212. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6882650>
32. 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>
33. 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>
34. 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>
35. 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>
36. 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>
37. Christopher, L.J., et al. A trial of hippuramine in the treatment of bacteriuria of pregnancy. *Ir J Med Sci*, 1969. 8: 331. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5806178>
38. 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>
39. 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>
40. 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>
41. 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>
42. Gold, E.M., et al. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1966. 27: 206. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5325600>
43. 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>
44. Kincaid-Smith, P., et al. Bacteriuria in Pregnancy. *Lancet*, 1965. 1: 395. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14238090>
45. Little, P.J. The incidence of urinary infection in 5000 pregnant women. *Lancet*, 1966. 2: 925. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4162367>
46. Lumbiganon, P., et al. One-day compared with 7-day nitrofurantoin for asymptomatic bacteriuria in pregnancy: A randomized controlled trial. *Obst Gynecol*, 2009. 113: 339. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19155904>
47. Masterton, R.G., et al. Single-dose amoxicillin 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>
48. Mulla, N. Bacteriuria in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1960. 16: 89. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14425118>
49. 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>
50. 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>
51. Pedler, S.J., et al. Comparative study of amoxicillin-clavulanic acid and cephalixin in the treatment of bacteriuria during pregnancy. *Antimicrob Agents Chemother*, 1985. 27: 508. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4004191>
52. Pregazzi, R., et al. [Single-dose antibiotic therapy of asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Results and complications]. *Minerva Ginecol*, 1987. 39: 289. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3601207>
53. 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>
54. Robertson, J.G., et al. The management 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>
55. 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>
56. 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>
57. Wren, B.G. Subclinical renal infection and prematurity. *Med J Aust*, 1969. 2: 596. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5388374>
58. Forland, M., et al. The treatment of urinary tract infections in women with diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 1985. 8: 499. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4053937>
59. Harding, G.K.M., 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>
60. Kasyan, G., et al. Asymptomatic bacteriuria in postmenopausal women with diabetes mellitus. *Cent European J Urol*, 2013. 66: 320. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24707373>
61. 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>
62. Giamarellou, H., et al. Survival of elderly bacteriuric subjects following long-term quinolone therapy. *J Chemother*, 2007. 19: 185. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17434828>
63. 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>

64. Nicolle, L.E., et al. Outcome following antimicrobial therapy for asymptomatic bacteriuria in elderly women resident in an institution. *Age Ageing*, 1988. 17: 187. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3260445>
65. 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>
66. 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>
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. Dontas, A.S., et al. Short vs. long cotrimoxazole courses in eradicating bacteriuria in the elderly. *J Chemother*, 1992. 4: 114. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1629748>
69. Giamarellou, H., et al. Kinetics and comparative efficacy of ofloxacin versus co-trimoxazole in the asymptomatic bacteriuria of elderly subjects. *Chemotherapy*, 1991. 37 Suppl 1: 19. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2049961>
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. 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>
72. 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>
73. 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>
74. Amari, E.B.E., et al. Outcome of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2011. 26: 4109. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21592976>
75. 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>
76. 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>
77. Kutlu, S.S., et al. Is short course of antimicrobial therapy for asymptomatic bacteriuria before urologic surgical procedures sufficient? *J Infect Dev Ctries*, 2012. 6: 143. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22337843>
78. 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>
79. Olsen, J.H., et al. Cefotaxime for prevention of infectious complications in bacteriuric men undergoing transurethral prostatic resection. A controlled comparison with methenamine. *Scand J Urol Nephrol*, 1983. 17: 299. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6196841>
80. 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>
81. 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>
82. 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>
83. 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>
84. Tencer, J. Asymptomatic bacteriuria--a long-term study. *Scand J Urol Nephrol*, 1988. 22: 31. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3387908>
85. 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>
86. 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>
87. 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>
88. 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>
89. Nicolle, L.E. Asymptomatic bacteriuria in the elderly. *Infect Dis Clin North Am*, 1997. 11: 647. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9378928>
90. 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>
91. 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>
92. Nicolle, L.E. Urinary tract infections in patients with spinal injuries. *Current Infectious Disease Reports*, 2014. 16. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24445675>
93. Wullt, B., et al. Microbial Flora in Ileal and Colonic Neobladders. *European Urology*, 2004. 45: 233. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14734012>
94. 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>
95. 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>
96. 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>
97. Tenke, P., et al. European and Asian guidelines on management and prevention of catheter-associated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*, 2008. 31 Suppl 1: S68. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18006279>

98. 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>
99. Dasgupta, R., et al. Preoperative antibiotics before endourologic surgery: current recommendations. *J Endourol*, 2009. 23: 1567. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19785548>
100. 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>
101. Cordero-Ampuero, J., et al. Are antibiotics necessary in hip arthroplasty with asymptomatic bacteriuria? Seeding risk with/without treatment. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 2013. 471: 3822. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23430723>
102. Sousa, R., et al. Is asymptomatic bacteriuria a risk factor for prosthetic joint infection? *Clinical Infectious Diseases*, 2014. 59: 41. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24723280>
103. 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>
104. 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>
105. Wagenlehner, F.M., et al. Uncomplicated urinary tract infections. *Dtsch Arztebl Int*, 2011. 108: 415. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21776311>
106. 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>
107. 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>
108. 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>
109. 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>
110. 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>
111. 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>
112. Kunin, C., *Urinary tract infections, in Detection, prevention and management*. 1997, Lea & Febiger: Philadelphia.
113. 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>
114. 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>
115. 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]
116. 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>
117. Gupta, K., et al. Outcomes associated with trimethoprim/sulphamethoxazole (TMP/SMX) therapy in TMP/SMX resistant community-acquired UTI. *Int J Antimicrob Agents*, 2002. 19: 554. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12135847>
118. Warren, J.W., et al. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Infectious Diseases Society of America (IDSA)*. *Clin Infect Dis*, 1999. 29: 745. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10589881>
119. Hooton, T.M., et al. Cefpodoxime vs ciprofloxacin for short-course treatment of acute uncomplicated cystitis: a randomized trial. *JAMA*, 2012. 307: 583. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22318279>
120. Hooton, T.M., et al. Amoxicillin-clavulanate vs ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women: a randomized trial. *Jama*, 2005. 293: 949. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15728165>
121. 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>
122. 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>
123. 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>
124. Hooton, T.M. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents*, 2001. 17: 259. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11295405>
125. Fowler, J.E., Jr., et al. Excretory urography, cystography, and cystoscopy in the evaluation of women with urinary-tract infection: a prospective study. *N Engl J Med*, 1981. 304: 462. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7453771>
126. Hooton, T.M., Prevention of recurrent urogenital tract infections in adult women, in *EAU/International Consultation on Urological Infections*. T, K.G. Naber, A.J. Schaeffer, C.F. Hynes & e. al., Editors. 2010, European Association of Urology: The Netherlands.
127. 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>
128. 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>
129. 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>
130. 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>

131. 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>
132. Bauer, H.W., et al. A long-term, multicenter, double-blind study of an *Escherichia coli* extract (OM-89) in female patients with recurrent urinary tract infections. *Eur Urol*, 2005. 47: 542. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15774256>
133. 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>
134. 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>
135. 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>
136. 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>
137. 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>
138. 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>
139. 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>
140. 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>
141. 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>
142. 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>
143. 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>
144. Hill, J.B., et al. Acute pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 2005. 105: 18. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15625136>
145. Fulop, T. Acute Pyelonephritis Workup. 2012. <http://emedicine.medscape.com/article/245559-workup>
146. 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>
147. 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>
148. Hooton, T.M. Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med*, 2012. 366: 1028. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22417256>
149. 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>
150. 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>
151. 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>
152. 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>
153. 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>
154. 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>
155. 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>
156. Spooenberg, V., et al. [Better antibiotic use in complicated urinary tract infections; multicentre cluster randomised trial of 2 improvement strategies]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2016. 160: D460. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27438395>
157. 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>
158. 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>
159. 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>
160. 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>
161. 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>
162. 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>
163. 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>

164. 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>
165. 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>
166. 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>
167. 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>
168. 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>
169. 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>
170. 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>
171. 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>
172. 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>
173. 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>
174. 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>
175. 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>
176. 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>
177. 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>
178. 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>
179. 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>
180. 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>
181. 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>
182. 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>
183. 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>
184. 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>
185. 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>
186. Carlet, J., et al. Guidelines for prevention of nosocomial infections in intensive care unit. *Arnette Ed Paris 1994*: 41. [No abstract available]
187. Riedl, C.R., et al. Bacterial colonization of ureteral stents. *Eur Urol*, 1999. 36: 53. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10364656>
188. 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>
189. 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>
190. 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>
191. ARISE Investigators. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med*, 2014. 371: 1496. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25272316>
192. ProCESS Investigators. 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>
193. 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>
194. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2010 STD Treatment Guidelines. <https://www.cdc.gov/std/treatment/2010/std-treatment-2010-rr5912.pdf>
195. 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>
196. 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>
197. Plettenberg, A. STI – Sexually transmitted infections. ifi, 2014. <http://app.ifi-medizin.de/sti/>

198. 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>
199. 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>
200. 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>
201. 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>
202. Evans, B.A., et al. Racial origin, sexual lifestyle, and genital infection among women attending a genitourinary medicine clinic in London (1992). *Sex Transm Infect*, 1998. 74: 45. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9634303>
203. 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>
204. 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>
205. 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>
206. 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>
207. Witkin, S.S., et al. Detection of *Chlamydia trachomatis* by the polymerase chain reaction in the cervix of women with acute salpingitis. *Am J Obstet Gynecol*, 1993. 168: 1438. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8498424>
208. 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>
209. 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>
210. Papp, J.R., et al. Recommendations for the Laboratory-Based Detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* — 2014. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Centers for Disease Control, 2014. 63: 1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24622331>
211. 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.cdc.gov/mmwr/volumes/65/ss/ss6507a1.htm>
212. 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>
213. 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>
214. Alexander, R.B., et al. Chronic prostatitis: results of an Internet survey. *Urology*, 1996. 48: 568. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8886062>
215. 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>
216. Weidner, W., et al. Chronic prostatitis: a thorough search for etiologically involved microorganisms in 1,461 patients. *Infection*, 1991. 19 Suppl 3: S119. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2055646>
217. 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>
218. Gill, B.C., et al. Bacterial prostatitis. *Curr Opin Infect Dis*, 2016. 29: 86. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26555038>
219. 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>
220. 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>
221. Naber, K.G., et al., Prostatitis, epididymitis and orchitis, in *Infectious diseases*, D. Armstrong & J. Cohen, Editors. 1999, Mosby: London.
222. Badalyan, R.R., et al. Chlamydial and ureaplasma infections in patients with nonbacterial chronic prostatitis. *Andrologia*, 2003. 35: 263. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14535852>
223. Berger, R.E., Epididymitis., in *Sexually transmitted diseases*, K.K. Holmes, P.-A. Mardh, P.F. Sparling & P.J. Wiesner, Editors. 1984, McGraw-Hill: New York.
224. 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>
225. Schaeffer, A.J. Prostatitis: US perspective. *Int J Antimicrob Agents*, 1999. 11: 205. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10394972>
226. Krieger, J.N., et al. NIH consensus definition and classification of prostatitis. *Jama*, 1999. 282: 236. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10422990>
227. Workshop Committee of the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease (NIDDK). Chronic prostatitis workshop. 1995: Bethesda, Maryland. <http://jac.oxfordjournals.org/content/46/2/157.full>
228. Krieger, J.N. Recurrent lower urinary tract infections in men. *J New Rem Clin*, 1998. 47: 4. [No abstract available]
229. 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>
230. Nickel, J.C. Effective office management of chronic prostatitis. *Urol Clin North Am*, 1998. 25: 677. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10026774>
231. 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>

232. Wagenlehner, F.M., et al. Bacterial prostatitis. *World J Urol*, 2013. 31: 711. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23519458>
233. Doble, A., et al. Ultrasonographic findings in prostatitis. *Urol Clin North Am*, 1989. 16: 763. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2683305>
234. Bozeman, C.B., et al. Treatment of chronic prostatitis lowers serum prostate specific antigen. *J Urol*, 2002. 167: 1723. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11912396>
235. 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>
236. 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>
237. 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>
238. Naber, K.G. Antimicrobial Treatment of Bacterial Prostatitis. *Eur Urol Suppl*, 2003. 2: 23. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569905602001963>
239. 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>
240. 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>
241. 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>
242. 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>
243. 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>
244. 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>
245. 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>
246. Çek, M., et al. Acute and Chronic Epididymitis in EAU-EBU Update Series. *Eur Urol Suppl* 2015. (in press). [No abstract available]
247. Harnisch, J.P., et al. Aetiology of acute epididymitis. *Lancet*, 1977. 1: 819. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/67333>
248. Abbara, A., et al. Etiology and management of genitourinary tuberculosis. *Nat Rev Urol*, 2011. 8: 678. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22157940>
249. Street, E., et al. IUSTI EO Guideline on the management of epididymo-orchitis. 2012. http://www.iusti.org/regions/europe/pdf/2013/Epididymo-orchitis-2013IUSTI_WHO.pdf
250. Street, E., et al. BASHH 2010 United Kingdom national guideline for the management of epididymo-orchitis. 2010. <http://www.bashh.org/documents/3546.pdf>
251. Majumdar, R., et al. Prostate laser vaporization is safe and effective in elderly men. *Urology Annals*, 2015. 7: 36. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25657541>
252. Banyra, O., et al. Acute epididymo-orchitis: staging and treatment. *Cent European J Urol*, 2012. 65: 139. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24578950>
253. 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>
254. Nicholson, A., et al. Management of epididymo-orchitis in primary care: Results from a large UK primary care database. *Brit J Gen Pract*, 2010. 60: e407. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20883615>
255. 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>
256. 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>
257. Smith, G.L., et al. Fournier's gangrene. *Br J Urol*, 1998. 81: 347. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9523650>
258. Thwaini, A., et al. Fournier's gangrene and its emergency management. *Postgrad Med J*, 2006. 82: 516. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16891442>
259. Morpurgo, E., et al. Fournier's gangrene. *Surg Clin North Am*, 2002. 82: 1213. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12516849>
260. Eke, N. Fournier's gangrene: a review of 1726 cases. *Br J Surg*, 2000. 87: 718. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10848848>
261. Ferreira, P.C., et al. Fournier's gangrene: a review of 43 reconstructive cases. *Plast Reconstr Surg*, 2007. 119: 175. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17255671>
262. Paty, R., et al. Gangrene and Fournier's gangrene. *Urol Clin North Am*, 1992. 19: 149. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1736475>
263. Sorensen, M.D., et al. Fournier's gangrene: management and mortality predictors in a population based study. *J Urol*, 2009. 182: 2742. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19837424>
264. Janane, A., et al. [Hyperbaric oxygen therapy adjunctive to surgical debridement in management of Fournier's gangrene: usefulness of a severity index score in predicting disease gravity and patient survival]. *Actas Urol Esp*, 2011. 35: 332. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21496959>
265. Tuncel, A., et al. Fournier's gangrene: Three years of experience with 20 patients and validity of the Fournier's Gangrene Severity Index Score. *Eur Urol*, 2006. 50: 838. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16513250>
266. Wong, C.H., et al. The LRINEC (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis) score: a tool for distinguishing necrotizing fasciitis from other soft tissue infections. *Crit Care Med*, 2004. 32: 1535. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15241098>
267. 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>

268. Proud, D., et al. Are we getting necrotizing soft tissue infections right? A 10-year review. *ANZ J Surg*, 2014. 84: 468. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24164901>
269. 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>
270. Mallikarjuna, M.N., et al. Fournier's Gangrene: Current Practices. *ISRN Surg*, 2012. 2012: 942437. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23251819>
271. Singh, A., et al. Fournier's gangrene. A clinical review. *Arch Ital Urol Androl*, 2016. 88: 157. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27711086>
272. Erol, B., et al. Fournier's gangrene: overview of prognostic factors and definition of new prognostic parameter. *Urology*, 2010. 75: 1193. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20451745>
273. Ozturk, E., et al. What are the indications for a stoma in Fournier's gangrene? *Colorectal Dis*, 2011. 13: 1044. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20579084>
274. 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>
275. Sarani, B., et al. Necrotizing fasciitis: current concepts and review of the literature. *J Am Coll Surg*, 2009. 208: 279. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19228540>
276. Aigere, E.O., et al. Enhanced urinalysis in the detection of asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Nig Q J Hosp Med*, 2013. 23: 105. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24579505>
277. Ajayi, A.B., et al. Reliability of urine multistix and gram stain in the detection of asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *West Afr J Med*, 2010. 29: 339. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21089022>
278. Al-Daghistani, H.I., et al. Diagnostic value of various urine tests in the Jordanian population with urinary tract infection. *Clin Chem Lab Med*, 2002. 40: 1048. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12476947>
279. 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>
280. D'Souza, H.A., et al. Practical bench comparison of BBL CHROMagar Orientation and standard two-plate media for urine cultures. *J Clin Microbiol*, 2004. 42: 60. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14715732>
281. Demilie, T., et al. Diagnostic accuracy of rapid urine dipstick test to predict urinary tract infection among pregnant women in Felege Hiwot Referral Hospital, Bahir Dar, North West Ethiopia. *BMC Res Notes*, 2014. 7: 481. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25073620>
282. 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>
283. Arinzon, Z., et al. Detection of urinary tract infection (UTI) in long-term care setting: Is the multireagent strip an adequate diagnostic tool? *Arch Gerontol Geriatr*, 2009. 48: 227. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18314207>
284. Eigbefoh, J.O., et al. The diagnostic accuracy of the rapid dipstick test to predict asymptomatic urinary tract infection of pregnancy. *J Obstet Gynaecol*, 2008. 28: 490. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18850421>
285. Falbo, R., et al. Bacteriuria screening by automated whole-field-image-based microscopy reduces the number of necessary urine cultures. *J Clin Microbiol*, 2007. 45: 1427. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22238436>
286. Greeff, A., et al. Uricult Trio as a screening test for bacteriuria in pregnancy. *S Afr Med J*, 2002. 92: 306. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12056364>
287. 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>
288. Koeijers, J.J., et al. Evaluation of the nitrite and leukocyte esterase activity tests for the diagnosis of acute symptomatic urinary tract infection in men. *Clin Infect Dis*, 2007. 45: 894. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17806056>
289. Lammers, R.L., et al. Comparison of test characteristics of urine dipstick and urinalysis at various test cutoff points. *Ann Emerg Med*, 2001. 38: 505. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11679861>
290. Mignini, L., et al. Accuracy of diagnostic tests to detect asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Obstet Gynecol*, 2009. 113: 346. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19155905>
291. Millar, L., et al. Rapid enzymatic urine screening test to detect bacteriuria in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 2000. 95: 601. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10725497>
292. Panagamuwa, C., et al. Dipstick screening for urinary tract infection before arthroplasty: a safe alternative to laboratory testing? *Int J Clin Pract*, 2004. 58: 19. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14994965>
293. Raza-Khan, F., et al. Usefulness of urine dipstick in an urogynecologic population. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 2006. 17: 489. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16408149>
294. Shang, Y., et al. Systematic review and meta-analysis of flow cytometry in urinary tract infection screening. *Clinica Chimica Acta*, 2013. 424. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23721948>
295. Horan, T.C., et al., Surveillance of nosocomial infections, in *Hospital epidemiology and infection control*, M. CG, Editor. 2004, Lippincott, Williams & Wilkins: Philadelphia.
296. Bjerklund Johansen, T.E., et al. Prevalence of hospital-acquired urinary tract infections in urology departments. *Eur Urol*, 2007. 51: 1100. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17049419>
297. Grabe, M. Controversies in antibiotic prophylaxis in urology. *Int J Antimicrob Agents*, 2004. 23 Suppl 1: S17. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15037324>
298. Cruse, P.J., et al. The epidemiology of wound infection. A 10-year prospective study of 62,939 wounds. *Surg Clin North Am*, 1980. 60: 27. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7361226>
299. American Society of Health-System Pharmacists. *Clinical Practice Guidelines for Antimicrobial Prophylaxis in Surgery*. ASHP Therapeutic Guidelines, 2013. <http://www.ashp.org/surgical-guidelines>
300. Zweigner, J., et al. Systematic review and evidencebased guidance on perioperative antibiotic prophylaxis. ECDC Technical Report, 2015. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Perioperative%20antibiotic%20prophylaxis%20-%20June%202013.pdf>
301. 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>

302. Herr, H.W. Should antibiotics be given prior to outpatient cystoscopy? A plea to urologists to practice antibiotic stewardship. *Eur Urol*, 2014. 65: 839. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24012206>
303. Alsaywid, B.S., et al. Antibiotic prophylaxis for transurethral urological surgeries: Systematic review. *Urol Ann*, 2013. 5: 61. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23798859>
304. Almallah, Y.Z., et al. Urinary tract infection and patient satisfaction after flexible cystoscopy and urodynamic evaluation. *Urology*, 2000. 56: 37. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10869618>
305. Burke, D.M., et al. The community-based morbidity of flexible cystoscopy. *BJU Int*, 2002. 89: 347. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11872022>
306. Clark, K.R., et al. Urinary infection following out-patient flexible cystoscopy. *Br J Urol*, 1990. 66: 503. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2249120>
307. Cundiff, G.W., et al. Randomized trial of antibiotic prophylaxis for combined urodynamics and cystourethroscopy. *Obstet Gynecol*, 1999. 93: 749. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10912979>
308. Jimenez Cruz, J.F., et al. [Antimicrobial prophylaxis in urethroscopy. Comparative study]. *Actas Urol Esp*, 1993. 17: 172. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8506770>
309. Johnson, M.I., et al. Oral ciprofloxacin or trimethoprim reduces bacteriuria after flexible cystoscopy. *BJU Int*, 2007. 100: 826. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17822463>
310. Karmouni, T., et al. [Role of antibiotic prophylaxis in ambulatory cystoscopy]. *Prog Urol*, 2001. 11: 1239. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11859658>
311. Latthe, P.M., et al. Prophylactic antibiotics in urodynamics: a systematic review of effectiveness and safety. *Neurourol Urodyn*, 2008. 27: 167. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17849482>
312. Logadottir, Y., et al. Invasive urodynamic studies are well tolerated by the patients and associated with a low risk of urinary tract infection. *Scand J Urol Nephrol*, 2001. 35: 459. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11848424>
313. MacDermott, J.P., et al. Cephadrine prophylaxis in transurethral procedures for carcinoma of the bladder. *Br J Urol*, 1988. 62: 136. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3044484>
314. Manson, A.L. Is antibiotic administration indicated after outpatient cystoscopy. *J Urol*, 1988. 140: 316. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3398127>
315. Rane, A., et al. The issue of prophylactic antibiotics prior to flexible cystoscopy. *Eur Urol*, 2001. 39: 212. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11223682>
316. Tsugawa, M., et al. Prospective randomized comparative study of antibiotic prophylaxis in urethroscopy and urethrocytography. *Int J Urol*, 1998. 5: 441. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9781431>
317. Wilson, L., et al. Is antibiotic prophylaxis required for flexible cystoscopy? A truncated randomized double-blind controlled trial. *J Endourol*, 2005. 19: 1006. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16253070>
318. Wagenlehner, F.M., et al. Prospective, randomized, multicentric, open, comparative study on the efficacy of a prophylactic single dose of 500 mg levofloxacin versus 1920 mg trimethoprim/sulfamethoxazole versus a control group in patients undergoing TUR of the prostate. *Eur Urol*, 2005. 47: 549. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15774257>
319. Berry, A., et al. Prophylactic antibiotic use in transurethral prostatic resection: a meta-analysis. *J Urol*, 2002. 167: 571. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11792921>
320. Qiang, W., et al. Antibiotic prophylaxis for transurethral prostatic resection in men with preoperative urine containing less than 100,000 bacteria per ml: a systematic review. *J Urol*, 2005. 173: 1175. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758736>
321. Martov, A., et al. Postoperative infection rates in patients with a negative baseline urine culture undergoing ureteroscopic stone removal: a matched case-control analysis on antibiotic prophylaxis from the CROES URS global study. *J Endourol*, 2015. 29: 171. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25072350>
322. Charton, M., et al. Urinary tract infection in percutaneous surgery for renal calculi. *J Urol*, 1986. 135: 15. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3510316>
323. Dogan, H.S., et al. Antibiotic prophylaxis in percutaneous nephrolithotomy: prospective study in 81 patients. *J Endourol*, 2002. 16: 649. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12490017>
324. Fourcade, R.O. Antibiotic prophylaxis with cefotaxime in endoscopic extraction of upper urinary tract stones: a randomized study. The Cefotaxime Cooperative Group. *J Antimicrob Chemother*, 1990. 26 Suppl A: 77. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2228847>
325. Hendriks, A.J., et al. Treatment for extended-mid and distal ureteral stones: SWL or ureteroscopy? Results of a multicenter study. *J Endourol*, 1999. 13: 727. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10646679>
326. Knopf, H.J., et al. Perioperative antibiotic prophylaxis in ureteroscopic stone removal. *Eur Urol*, 2003. 44: 115. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12814685>
327. 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>
328. 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>
329. Rao, P.N., et al. Prediction of septicemia following endourological manipulation for stones in the upper urinary tract. *J Urol*, 1991. 146: 955. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1895450>
330. 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>
331. Bierkens, A.F., et al. The value of antibiotic prophylaxis during extracorporeal shock wave lithotripsy in the prevention of urinary tract infections in patients with urine proven sterile prior to treatment. *Eur Urol*, 1997. 31: 30. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9032531>
332. Charton, M., et al. Use of antibiotics in the conjunction with extracorporeal lithotripsy. *Eur Urol*, 1990. 17: 134. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2178940>
333. Claes, H., et al. Amoxicillin/clavulanate prophylaxis for extracorporeal shock wave lithotripsy - a comparative study. *J Antimicrob Chemother*, 1989. 24 Suppl B: 217. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2691484>
334. Deliveliotis, C., et al. The necessity of prophylactic antibiotics during extracorporeal shock wave lithotripsy. *Int Urol Nephrol*, 1997. 29: 517. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9413755>

335. Dincel, C., et al. Incidence of urinary tract infection in patients without bacteriuria undergoing SWL: comparison of stone types. *J Endourol*, 1998. 12: 1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9531141>
336. Gattegno, B., et al. [Extracorporeal lithotripsy and prophylactic antibiotic therapy]. *Ann Urol (Paris)*, 1988. 22: 101. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3382159>
337. Knipper, A., et al. [Antibiotic prophylaxis with enoxacin in extracorporeal shockwave lithotripsy]. *Infection*, 1989. 17 Suppl 1: S37. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2807562>
338. 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>
339. Pearle, M.S., et al. Antimicrobial prophylaxis prior to shock wave lithotripsy in patients with sterile urine before treatment: a meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Urology*, 1997. 49: 679. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9145970>
340. Pettersson, B., et al. Are prophylactic antibiotics necessary during extracorporeal shockwave lithotripsy? *Br J Urol*, 1989. 63: 449. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2659132>
341. Kiddoo, D.A., et al. A population based assessment of complications following outpatient hydrocelectomy and spermatocelectomy. *J Urol*, 2004. 171: 746. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14713801>
342. Montgomery, J.S., et al. Wound complications after hand assisted laparoscopic surgery. *J Urol*, 2005. 174: 2226. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16280775>
343. Pessaux, P., et al. Risk factors for prediction of surgical site infections in "clean surgery". *Am J Infect Control*, 2005. 33: 292. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15947746>
344. Steiner, T., et al. [Perioperative antibiotic prophylaxis in transperitoneal tumor nephrectomy: does it lower the rate of clinically significant postoperative infections?]. *Urologe A*, 2003. 42: 34. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12574881>
345. Swartz, M.A., et al. Complications of scrotal surgery for benign conditions. *Urology*, 2007. 69: 616. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17445635>
346. Richter, S., et al. Infected urine as a risk factor for postprostatectomy wound infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 1991. 12: 147. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2022859>
347. Hara, N., et al. Perioperative antibiotics in radical cystectomy with ileal conduit urinary diversion: efficacy and risk of antimicrobial prophylaxis on the operation day alone. *Int J Urol*, 2008. 15: 511. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18422576>
348. Mangram, A.J., et al. Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control*, 1999. 27: 97. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10196487>
349. Studer, U.E., et al. Experience in 100 patients with an ileal low pressure bladder substitute combined with an afferent tubular isoperistaltic segment. *J Urol*, 1995. 154: 49. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7776455>
350. Takeyama, K., et al. Incidence of and risk factors for surgical site infection in patients with radical cystectomy with urinary diversion. *J Infect Chemother*, 2005. 11: 177. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16133708>
351. Carson, C.C. Diagnosis, treatment and prevention of penile prosthesis infection. *Int J Impot Res*, 2003. 15 Suppl 5: S139. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14551594>
352. Kabalin, J.N., et al. Infectious complications of penile prosthesis surgery. *J Urol*, 1988. 139: 953. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3361672>
353. Mould, J.W., et al., Infectious complications of penile prostheses, in *Infections in Urology* 1989.
354. Radomski, S.B., et al. Risk factors associated with penile prosthesis infection. *J Urol*, 1992. 147: 383. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1732599>
355. Health and Social Care Information Centre: Hospital Episode Statistics Admitted Patient Care, England 2013-14. 2015. <http://content.digital.nhs.uk/catalogue/PUB16719/hosp-epis-stat-admi-summ-rep-2013-14-rep.pdf>
356. Brewster, S., et al. 5A prospective survey of current prostate biopsy practices among oncological urologists. *Can J Urol*, 2010. 17: 5071. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20398444>
357. Wagenlehner, F.M., et al. Infective complications after prostate biopsy: outcome of the Global Prevalence Study of Infections in Urology (GPIU) 2010 and 2011, a prospective multinational multicentre prostate biopsy study. *Eur Urol*, 2013. 63: 521. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22704727>
358. Bruyere, F., et al. Is urine culture routinely necessary before prostate biopsy? *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 2010. 13: 260. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20368725>
359. Emiliozzi, P., et al. The incidence of prostate cancer in men with prostate specific antigen greater than 4.0 ng/ml: a randomized study of 6 versus 12 core transperineal prostate biopsy. *J Urol*, 2004. 171: 197. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14665875>
360. Irani, J., et al. Is an extended 20-core prostate biopsy protocol more efficient than the standard 12-core? A randomized multicenter trial. *J Urol*, 2013. 190, 77. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23313205>
361. Mariappan, P., et al. Increasing prostate biopsy cores based on volume vs the sextant biopsy: A prospective randomized controlled clinical study on cancer detection rates and morbidity. *BJU Int*, 2004. 94: 307. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15291857>
362. Naughton, C.K., et al. Pain and morbidity of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a prospective randomized trial of 6 versus 12 cores. *J Urol*, 2000. 163, 168. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10604338>
363. Paul, R., et al. Morbidity of prostatic biopsy for different biopsy strategies: Is there a relation to core number and sampling region? *European Urology*, 2004. 45: 450. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15041108>
364. Rodriguez-Covarrubias, F., et al. Extended sampling at first biopsy improves cancer detection rate: results of a prospective, randomized trial comparing 12 versus 18-core prostate biopsy. *J Urol*, 2011. 185, 2132. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21496851>
365. Sur, R.L., et al. A prospective randomized comparison of extensive prostate biopsy to standard biopsy with assessment of diagnostic yield, biopsy pain and morbidity. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 2004. 7: 126. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15111980>
366. 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>

367. Aktoz, T., et al. 'Multimodal' approach to management of prostate biopsy pain and effects on sexual function: Efficacy of levobupivacaine adjuvant to diclofenac sodium - A prospective randomized trial. *Andrologia*, 2010. 42: 35. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20078514>
368. Alavi, A.S., et al. Local anesthesia for ultrasound guided prostate biopsy: a prospective randomized trial comparing 2 methods. *J Urol*, 2001. 166, 1343. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022534705657655>
369. Basar, M.M., et al. Local anesthesia in transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: EMLA cream as a new alternative technique. *Scandinavian J Urol Nephrol*, 2005. 39: 130. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16019766>
370. Cormio, L., et al. Combined perianal-intra-rectal (PI) lidocaine-prilocaine (LP) cream and lidocaine- ketorolac gel provide better pain relief than combined PI LP cream and periprostatic nerve block during transrectal prostate biopsy. *BJU Int*, 2012. 109, 1776. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21999406>
371. D'Eramo, G., et al. Comparison between ultrasound-guided and digital-guided anesthesia before prostatic biopsy. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia*, 2012. 84: 260. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23427759>
372. Giannarini, G., et al. Combination of Perianal-Intra-rectal Lidocaine-Prilocaine Cream and Periprostatic Nerve Block for Pain Control During Transrectal Ultrasound Guided Prostate Biopsy: A Randomized, Controlled Trial. *J Urol*, 2009. 181: 585. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19084860>
373. Gurbuz, C., et al. Visual pain score during transrectal ultrasound-guided prostate biopsy using no anaesthesia or three different types of local anaesthetic application. *Scan J Urol Nephrol*, 2010. 44: 212. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20377490>
374. Hiros, M., et al. Transrectal ultrasound-guided prostate biopsy, periprostatic local anesthesia and pain tolerance. *Bosn J Basic Med Sci*, 2010. 10: 68. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20192935>
375. Kim, S., et al. Effect of oral administration of acetaminophen and topical application of emla on pain during transrectal ultrasound- guided prostate biopsy. *Korean J Urol*, 2011. 52: 452. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21860764>
376. Klein, T., et al. The impact of prostate biopsy and periprostatic nerve block on erectile and voiding function: a prospective study. *J Urol*, 2010. 184, 1447. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20727540>
377. Liu, B.Q., et al. [Comparison of three different methods of anesthesia during transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a prospective, double-blind, randomized trial.]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*, 2009. 47: 1651. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20137402>
378. Mallick, S., et al. Which anaesthesia should be recommended for prostate biopsy? *West Indian Med J*, 2005. 54: 135. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15999885>
379. Obek, C., et al. Is periprostatic local anesthesia for transrectal ultrasound guided prostate biopsy associated with increased infectious or hemorrhagic complications? A prospective randomized trial. *J Urol*, 2002. 168: 558. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12131309>
380. Park, S.M., et al. The effects of combination of intrarectal lidocaine-gel with periprostatic lidocaine injection on the pain relief in repeated transrectal prostate biopsy. [Korean]. *Korean J Urol*, 2005. 46, 1051. <https://www.researchgate.net/publication/287475198>
381. Ragavan, N., et al. A randomized, controlled trial comparing lidocaine periprostatic nerve block, diclofenac suppository and both for transrectal ultrasound guided biopsy of prostate. *J Urol*, 2005. 174: 510. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16006882>
382. Sataa, S., et al. [Local anesthesia in transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: apical periprostatic nerve block versus endorectal lidocaine gel. A randomized controlled trial of 100 patients]. *La Tunisie médicale*, 2010. 88, 217. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20446252>
383. Seymour, H., et al. Pain after transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy: the advantages of periprostatic local anaesthesia. *BJU Int*, 2001. 88: 540. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11678747>
384. Song, S.H., et al. Effectiveness of local anaesthesia techniques in patients undergoing transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: A prospective randomized study. *International J Urol*, 2006. 13: 707. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16834647>
385. Szlauer, R., et al. Comparison of lidocaine suppositories and periprostatic nerve block during transrectal prostate biopsy. *Urol Int*, 2008. 80: 253. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18480626>
386. Trucchi, A., et al. Local anesthesia reduces pain associated with transrectal prostatic biopsy. A prospective randomized study. *Urol Int*, 2005. 74, 209. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15812205>
387. Xiangkui, L., et al. Lidocaine Hydrochloride Injection preventing pain in patients who underwent transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: A single center, prospective, randomized single- blind, placebo-controlled clinical trial. *Chin J Androl*, 2009. 23: 25. [No abstract available].
388. Xu, N., et al. Meperidine relieves pain during transrectal ultrasound-guided prostate biopsy. *Saudi Med J*, 2014. 35: 454. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24825805>
389. 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=FULL>
390. 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>
391. 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>
392. 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. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23041343>
393. Brown, R.W., et al. Bacteremia and bacteriuria after transrectal prostatic biopsy. *Urology*, 1981. 18, 145. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7269016>
394. 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>
395. Kanjanawongdeengam, P., et al. Reduction in bacteremia rates after rectum sterilization before transrectal, ultrasound-guided prostate biopsy: a randomized controlled trial. *Chotmaihet thangphaet [J Med Assoc Thai]* 2009. 92, 1621. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20043564>

396. 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>
397. Melekos, M.D. Efficacy of prophylactic antimicrobial regimens in preventing infectious complications after transrectal biopsy of the prostate. *International Urology Nephrol*, 1990. 22: 257. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2210982>
398. Taher, Y., et al. 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. *Urology*, 2014. 84, S306. [http://www.jurology.com/article/S0022-5347\(15\)01996-5/abstract](http://www.jurology.com/article/S0022-5347(15)01996-5/abstract)
399. Herrera-Caceres, J.O., et al. Utility of enemas before transrectal prostate biopsies: Preliminary report. *J Urol*, 2015. Conference: 2015 Annual Meeting of the American Urological Association. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/71858463>
400. 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>
401. Caskurlu, T., et al. Prevalence of antibiotic resistance in fecal flora before transrectal ultrasound- guided prostate biopsy and clinical impact of targeted antibiotic prophylaxis. *J Urol*, 2015. Conference: 2015 Annual Meeting of the American Urological Association. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/71859172>
402. Gurbuz, C., et al. Reducing infectious complications after transrectal prostate needle biopsy using a disposable needle guide: is it possible? *Int Braz J Urol*. 2011. 37: 79. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21385483>
403. Tuncel, A., et al. Does disposable needle guide minimize infectious complications after transrectal prostate needle biopsy? *Urology*, 2008. 71, 1024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18400273>
404. Koc, G., et al. Does washing the biopsy needle with povidone-iodine have an effect on infection rates after transrectal prostate needle biopsy? *Urologia Internationalis*, 2010. 85: 147. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20453481>
405. Akan, H., et al. Comparison of two periprostatic nerve blockade techniques for transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: bilateral basal injection and single apical injection. *Urology*, 2009. 73, 23. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18829075>
406. Ould Ismail, T., et al. The contribution of periapical nerve block in transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: Results from a prospective randomized trial. *African J Urol*, 2012. 18, 78. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1110570412000173>
407. Cevik, I., et al. Combined "periprostatic and periapical" local anesthesia is not superior to "periprostatic" anesthesia alone in reducing pain during Tru-Cut prostate biopsy. *Urology*, 2006. 68, 1215. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17169645>
408. Cantiello, F., et al. Pelvic plexus block is more effective than periprostatic nerve block for pain control during office transrectal ultrasound guided prostate biopsy: A single center, prospective, randomized, double arm study. *J Urol*, 2012. 188: 417. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22704121>
409. Toi, A., et al. Does the addition of apical injection of local anesthesia to basal injection diminish pain related to transrectal ultrasound guided prostate biopsy? *J Urol*, 2012. Conference: 2012 Annual Meeting of the American Urological Association. [http://www.jurology.com/article/S0022-5347\(12\)02756-5/abstract](http://www.jurology.com/article/S0022-5347(12)02756-5/abstract)
410. Agbugui, J.O., et al. Antibiotic prophylaxis for transrectal prostate biopsy: a comparison of one-day and five-day regimen. *Niger Postgrad Med J*, 2014. 21: 213. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25331236>
411. Akay, A.F., et al. Prevention of pain and infective complications after transrectal prostate biopsy: a prospective study. *Int Urol Nephrol*, 2006. 38, 45. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16502051>
412. Argyropoulos, A.N., et al. Time of administration of a single dose of oral levofloxacin and its effect in infectious complications from transrectal prostate biopsy. *Int Urol Nephrol*, 2007. 39: 897. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17203352>
413. 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>
414. Aus, G., et al. Infection after transrectal core biopsies of the prostate--risk factors and antibiotic prophylaxis. *Brit J Urol* 77, 1996. 851. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8705220>
415. Bates, T.S., et al. Prophylaxis for transrectal prostatic biopsies: A randomized controlled study of intravenous co-amoxiclav given as a single dose compared with an intravenous dose followed by oral co-amoxiclav for 24 h. *Brit J Urol*, 1998. 81: 529. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9598622>
416. Bosquet Sanz, M., et al. Comparative study between tobramycin and tobramycin plus ciprofloxacin in transrectal prostate biopsy prophylaxis. *Actas urologicas espanolas*, 2006. 30: 866. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17175926>
417. Brewster, S.F., et al. Antimicrobial prophylaxis for transrectal prostatic biopsy: A prospective randomized trial of cefuroxime versus piperacillin/tazobactam. *Brit J Urol*, 1995. 76: 351. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7551845>
418. Briffaux, R., et al. One preoperative dose randomized against 3-day antibiotic prophylaxis for transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy. *BJU Int*, 2009. 103, 106. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
419. Cam, K., et al. Prospective assessment of the efficacy of single dose versus traditional 3-day antimicrobial prophylaxis in 12-core transrectal prostate biopsy. *International J Urol*, 1001. 15: 997. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18721198>
420. Chan, E.S., et al. Randomized controlled trial of antibiotic prophylaxis regimens for transrectal ultrasound-guided prostate biopsy. *Chin Med J*, 2012. 125, 2432. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22882916>
421. 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 Infect Dis*, 2010. Conference: 14th International Congress on Infectious Diseases (ICID) Miami. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/70125506>
422. 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>
423. Crawford, E.D., et al. Prevention of urinary tract infection and sepsis following transrectal prostatic biopsy. *J Urol*, 1982. 127, 449. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6895918>
424. Ergakov, D.V., et al. [Efficiency of safocid in the prevention of infectious and inflammatory complications after prostate biopsy]. *Urologii*{combining double inverted breve}a, 1999. 6: 48. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24649764>
425. Ferreira, U., et al. A comparative study of the local and systemic use of sulfamethoxazole- trimethoprim in the transrectal biopsy of the prostate. *Archivos Espanoles de Urologia*, 1985. 38: 301. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3933438>
426. Fong, I.W., et al. A randomized comparative study of the prophylactic use of trimethoprim- sulfamethoxazole versus netilmycin-metronidazole in transrectal prostatic biopsy. *J Urol*, 1991. 146: 794. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1908529>

427. Heidari Bateni, Z., et al. Single-dose versus multiple-dose ciprofloxacin plus metronidazole prophylaxis in transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate: a randomized controlled trial. *Acta Medica Iranica*, 2014. 52: 664. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25325203>
428. Herranz Amo, F., et al. Morbidity of and tolerance to ultrasonography-guided transrectal biopsy of the prostate. *Actas urologicas espanolas*, 1996. 20: 858. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9139527>
429. Inal, G., et al. Periprostatic nerve blockade before transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: the Ankara Numune experience. *Urol Int*, 2003. 71: 165. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12890954>
430. Inal, G., et al. Comparison of 2 ml and 6 ml of periprostatic 1% lidocaine injections before transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *Turk Uroloji Dergisi*, 2004. 30: 173. [No abstract available].
431. 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 trimethoprim- sulfamethoxazole. *Int Urol Nephrol*, 1999. 31: 491. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10668944>
432. Ito, Y., et al. Antimicrobial prophylaxis for transrectal prostatic biopsy: A prospective randomized trial using levofloxacin. *J Chemother*, 2002. 50: 870. [No abstract available].
433. 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>
434. 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>
435. Lista, F., et al. Efficacy and safety of fosfomycin-trometamol in the prophylaxis for transrectal prostate biopsy. Prospective randomized comparison with ciprofloxacin. *Actas Urologicas Espanolas*, 2014. 38: 391. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24775812>
436. Mari, M. Single dose versus 5-day course of oral prulifloxacin in antimicrobial prophylaxis for transrectal prostate biopsy. *Minerva Urol Nefrol*, 2007. 59: 1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17431366>
437. Meyer, W.H., et al. Transrectal prostatic biopsy: The incidence of fever and sepsis after treatment with antibiotics. *Aktuelle Urologie*, 1987. 18: 22. [No abstract available].
438. Pace, G., et al. Cephalosporins periprostatic injection: Are really effective on infections following prostate biopsy? *Int Urol Nephrol*, 2012. 44, 1065. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22434340>
439. Palmieri, F., et al. Single-dose versus 5-day antibiotic therapy in patients undergoing transrectal prostate biopsy: Our preliminary experience. *Anticancer Research*, 2010. Conference: 20th Annual Meeting of the Italian Society of Uro. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/70219544>
440. Peters, H.J., et al. Antibiotic prophylaxis in transrectal prostate biopsies: Short- and long-term treatment. *Urologe Ausgabe A*, 2003. 42: 91. <https://www.researchgate.net/publication/8975569>
441. Petteffi, L., et al. Efficiency of short and long term antimicrobial therapy in transrectal ultrasound- guided prostate biopsies. *Int Braz J Urol*, 2002. 28: 526. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15748401>
442. 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>
443. Sabbagh, R., et al. A prospective randomized trial of 1-day versus 3-day antibiotic prophylaxis for transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *Can J Urol*, 2004. 11, 2216. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15182413>
444. Schaeffer, A.J., et al. Comparison of a 3-day with a 1-day regimen of an extended-release formulation of ciprofloxacin as antimicrobial prophylaxis for patients undergoing transrectal needle biopsy of the prostate. *BJU Int*, 2007. 100: 51. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17552953>
445. Shivde, S.R., et al. Trimethoprim versus gentamicin for the prevention of bacteriuria following transrectal biopsy of the prostate - Do patients need additional anaerobic cover? *Urologia Internationalis*, 2002. 69: 106. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12187039>
446. Tas, M., et al. Comparison of patient comfort and complications of transrectal ultrasonography guided prostate biopsies using 16 and 18 Gauge needles. *Turk Uroloji Dergisi*, 2005. 31: 119. <http://www.turkurolojidergisi.com/eng/ozet/1097/32/Abstract>
447. 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>
448. Thompson, P.M., et al. The problem of infection after prostatic biopsy: The case for the transperineal approach. *Brit J Urol*, 1982. 54: 736. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7150932>
449. Vaz, F., et al. The use of lomefloxacin in the prophylaxis of transrectal prostate biopsy. *Revis Brasil Med*, 1994. 51: 1709. [No abstract available].
450. 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 =, Nat J Androl*, 2004. 10: 496. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15354517>
451. Yamamoto, S., et al. Antibiotic prophylaxis for transrectal prostate biopsy: A prospective randomized study of tosofloxacin versus levofloxacin. *Int J Urol*, 2008. 15: 604. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18462354>
452. Yang, L., et al. Clinical significance of antibiotic prophylaxis for transrectal prostate biopsy. *Zhonghua wai ke za zhi [Chin J Surg]*, 2001. 39: 940. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16201177>
453. 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>
454. Zani, E.L., et al. Antibiotic prophylaxis for transrectal prostate biopsy. *Cochrane database of systematic reviews*, 2011. 5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21563156>
455. 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 РЕКОМЕНДАЦИЯМ ПО НЕДЕРЖАНИЮ МОЧИ

1. Abrams, P., et al. 5th International Consultation on Incontinence, Paris, February 2012.
2. Stöhrer, M., et al. EAU guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Eur Urol*, 2009. 56: 81. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19403235>
3. Tekgül, S., et al., EAU Guidelines on Paediatric Urology, in EAU Guidelines. 2017, EAU Guidelines Office: Arnhem, the Netherlands.
4. Lucas, M.G., et al. EAU guidelines on assessment and nonsurgical management of urinary incontinence. *Eur Urol*, 2012. 62: 1130. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22985745>
5. Lucas, M.G., et al. EAU guidelines on surgical treatment of urinary incontinence. *Eur Urol*, 2012. 62: 1118. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23040204>
6. Bedretdinova, D., et al. What is the best treatment for nocturia or nocturnal incontinence in terms of improving symptom severity and quality of life?. PROSPERO International prospective register of systematic reviews. 2015. http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42015027092
7. Higgins, J., et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. 2016. <http://training.cochrane.org/handbook>
8. 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>
9. 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>
10. 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>
11. 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>
12. 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>
13. 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. [http://www.jurology.com/article/S0022-5347\(13\)03402-2/abstract](http://www.jurology.com/article/S0022-5347(13)03402-2/abstract)
14. 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>
15. 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>
16. 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>
17. 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>
18. 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>
19. 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>
20. 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>
21. 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>
22. 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>
23. 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>
24. 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>
25. 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>
26. 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>
27. Gravas, S., et al., EAU Guidelines on the management of Non-Neurogenice Male LUTS, in EAU Guidelines. Edn. published at the 32nd EAU Annual Congress, London, 2017, EAU Guidelines Office Arnhem, The Netherlands.
28. 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>
29. 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/>

30. 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>
31. 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>
32. 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>
33. 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>
34. 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>
35. 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>
36. 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>
37. 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>
38. 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>
39. 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>
40. 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>
41. 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>
42. 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>
43. 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>
44. 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>
45. 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>
46. 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>
47. 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>
48. 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>
49. 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>
50. Urinary incontinence in women: management [CG171]. 2013, National Institute for Health and Care Excellence: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg171?unlid=79956624201691465614>
51. 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>
52. 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.
53. 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>
54. 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>
55. 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>
56. 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>
57. 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>
58. 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>
59. 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>
60. 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>
61. 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>

62. 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>
63. 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>
64. 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>
65. 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>
66. Abdel-Fattah, M., et al. Pelvic colposuspension 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>
67. 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>
68. 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>
69. 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>
70. 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>
71. 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>
72. 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>
73. 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>
74. 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>
75. 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>
76. 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>
77. 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>
78. 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>
79. 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>
80. Lockhart, M.E., et al. Reproducibility of dynamic MR imaging pelvic measurements: a multi-institutional study. *Radiology*, 2008. 249: 534. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18796659>
81. 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>
82. 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>
83. 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>
84. 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>
85. Nguyen, L., et al. Surgical technique to overcome anatomical shortcoming: balancing post-prostatectomy continence outcomes of urethral sphincter lengths on preoperative magnetic resonance imaging. *J Urol*, 2008. 179: 1907. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18353395>
86. 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>
87. 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>
88. 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>
89. 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>
90. 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>
91. 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>
92. 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>
93. 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>
94. 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>

95. Geng, V., et al., Catheterisation Indwelling catheters in adults – Urethral and Suprapubic - Evidence- based 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-and-suprapubic/>.
96. 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
97. 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
98. 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>
99. 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>
100. 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>
101. 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>
102. 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>
103. 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>
104. 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>
105. 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>
106. 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://lib.ajaums.ac.ir/booklist/1-s2.0-S156990561460751X-main.pdf>
107. 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>
108. 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>
109. 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>
110. 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>
111. 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>
112. 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>
113. 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>
114. 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>
115. Swithinkbank, 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>
116. 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>
117. 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>
118. 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/>
119. Nygaard, I., et al. Exercise and incontinence. *Obstet Gynecol*, 1990. 75: 848. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2325968>
120. Nygaard, I.E., et al. Urinary incontinence in elite nulliparous athletes. *Obstet Gynecol*, 1994. 84: 183. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8041527>
121. 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>
122. 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>
123. 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
124. 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>
125. 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>
126. 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>
127. 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>

128. 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>
129. 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>
130. Kikuchi, A., et al. Association between physical activity and urinary incontinence in a community- based elderly population aged 70 years and over. *Eur Urol*, 2007. 52: 868. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17412488>
131. 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>
132. 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>
133. 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>
134. 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>
135. 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>
136. 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>
137. 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>
138. 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>
139. 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>
140. 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>
141. 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>
142. 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>
143. 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>
144. 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>
145. 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/22264468>
146. 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>
147. 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>
148. 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>
149. 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>
150. 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>
151. 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>
152. Imamura, M., et al. Systematic review and economic modelling of the effectiveness and cost- effectiveness of non-surgical treatments for women with stress urinary incontinence. *Health Technol Assess*, 2010. 14: 1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20738930>
153. 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). 2015. <https://www.ics.org/Documents/DocumentsDownload.aspx?DocumentID=2808>.
154. 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>
155. 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>
156. Ostaszkiwicz, 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>
157. 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/books/NBK92960/>
158. 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>
159. 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>
160. 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>

161. 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>
162. 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>
163. 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>
164. 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>
165. 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>
166. 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>
167. 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>
168. 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>
169. 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>
170. 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>
171. 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>
172. 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>
173. 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>
174. 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>
175. 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>
176. 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>
177. 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>
178. 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>
179. 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>
180. 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>
181. 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>
182. 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>
183. 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>
184. 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>
185. 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>
186. 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>
187. 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>
188. 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>
189. McDonagh, M.S., et al., in *Drug Class Review: Agents for Overactive Bladder: Final Report Update 4*. 2009: Portland (OR).
190. Shamlivan, 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>
191. 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>
192. 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>

193. 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>
194. 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>
195. 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>
196. 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>
197. 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>
198. 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>
199. 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>
200. 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>
201. 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>
202. Goode, P.S., et al. Incontinence in older women. *JAMA*, 2010. 303: 2172. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20516418>
203. 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>
204. 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>
205. 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>
206. 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>
207. 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>
208. 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>
209. Kosilov, K.V., et al. Randomized controlled trial of cyclic and continuous therapy with tiroprium 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>
210. 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>
211. 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>
212. 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>
213. 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>
214. 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>
215. 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>
216. 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>
217. 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>
218. 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>
219. 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>
220. 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>
221. 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>
222. Tannenbaum, C., et al. A systematic review of amnesic and non-amnesic mild cognitive impairment induced by anticholinergic, antihistamine, GABAergic and opioid drugs. *Drugs Aging*, 2012. 29: 639. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22812538>
223. 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>
224. 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. <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneuro.2016.0580>

225. 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>
226. 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>
227. 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>
228. 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>
229. 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>
230. 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>
231. 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>
232. 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>
233. 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>
234. 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>
235. 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>
236. 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>
237. 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>
238. 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>
239. 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>
240. 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>
241. 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>
242. 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>
243. 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>
244. 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>
245. 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>
246. 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>
247. 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>
248. 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>
249. 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>
250. 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>
251. 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>
252. Li, J., et al. The role of duloxetine in stress urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*, 2013. 45: 679. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23504618>
253. 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>
254. 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>
255. 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>

256. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*, 2015. 63: 2227. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26446832>
257. Boustani, M., et al. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Aging Health*, 2008. 4: 311. <http://dx.doi.org/10.2217/1745509X.4.3.311>
258. 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>
259. 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>
260. 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>
261. 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>
262. 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>
263. Cui, Y., et al. The efficacy and safety of mirabegron in treating OAB: a systematic review and meta-analysis of phase III trials. *Int Urol Nephrol*, 2014. 46: 275. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23896942>
264. 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>
265. 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>
266. 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>
267. 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>
268. 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>
269. 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>
270. 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>
271. 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>
272. 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. [No abstract available].
273. 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>
274. 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>
275. 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 Pelvic Floor Dysfunct*, 2013. 24: S119. [No abstract available].
276. 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>
277. 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>
278. 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>
279. 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>
280. 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>
281. 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>
282. 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>
283. Robinson, D., et al. Estrogens and the lower urinary tract. *Neurourol Urodyn*, 2011. 30: 754. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21661025>
284. 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>
285. 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>

286. 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>
287. 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>
288. 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>
289. 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>
290. 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>
291. 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>
292. 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>
293. 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>
294. 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>
295. 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>
296. 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>
297. 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>
298. 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>
299. 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>
300. 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>
301. 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>
302. Bai, S.W., et al. Comparison of the efficacy of Burch colposuspension, pubovaginal sling, and tension-free vaginal tape for stress urinary incontinence. *Int J Gynaecol Obstet*, 2005. 91: 246. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16242695>
303. Foote, A.J., et al. Laparoscopic colposuspension versus vaginal suburethral slingplasty: a randomised prospective trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2006. 46: 517. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17116057>
304. Jelovsek, J.E., et al. Randomised trial of laparoscopic Burch colposuspension versus tension-free vaginal tape: long-term follow up. *BJOG*, 2008. 115: 219. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18081602>
305. Liapis, A., et al. Burch colposuspension and tension-free vaginal tape in the management of stress urinary incontinence in women. *Eur Urol*, 2002. 41: 469. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12074820>
306. Paraiso, M.F., et al. Laparoscopic Burch colposuspension versus tension-free vaginal tape: a randomized trial. *Obstet Gynecol*, 2004. 104: 1249. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15572485>
307. Persson, J., et al. Cost-analyzes based on a prospective, randomized study comparing laparoscopic colposuspension with a tension-free vaginal tape procedure. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2002. 81: 1066. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12421176>
308. Tellez Martinez-Fornes, M., et al. A three year follow-up of a prospective open randomized trial to compare tension-free vaginal tape with Burch colposuspension for treatment of female stress urinary incontinence. *Actas Urol Esp*, 2009. 33: 1088. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20096179>
309. Ustun, Y., et al. Tension-free vaginal tape compared with laparoscopic Burch urethropexy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*, 2003. 10: 386. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14567818>
310. Valpas, A., et al. Tension-free vaginal tape and laparoscopic mesh colposuspension for stress urinary incontinence. *Obstet Gynecol*, 2004. 104: 42. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15228999>
311. Wang, A.C., et al. Comparison of tension-free vaginal taping versus modified Burch colposuspension on urethral obstruction: a randomized controlled trial. *Neurourol Urodyn*, 2003. 22: 185. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12707868>
312. Ward, K., et al. Prospective multicentre randomised trial of tension-free vaginal tape and colposuspension as primary treatment for stress incontinence. *BMJ*, 2002. 325: 67. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12114234>
313. Drahoradova, P., et al. Comparative development of quality of life between TVT and Burch colposuspension. *Neurourol Urodyn*, 23: 387, 2004. 23: 278 <http://www.ics.org/Abstracts/Publish/42/000278.pdf>
314. El-Barky, E., et al. Tension free vaginal tape versus Burch colposuspension for treatment of female stress urinary incontinence. *Int Urol Nephrol*, 2005. 37: 277. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16142556>
315. 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. <http://www.ics.org/Abstracts/Publish/42/000025.pdf>
316. 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>
317. Latthe, P.M., et al. Two routes of transobturator tape procedures in stress urinary incontinence: a meta-analysis with direct and indirect comparison of randomized trials. *BJU Int*, 2010. 106: 68. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19912182>
318. 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 meta- analysis of effectiveness and complications. *Eur Urol*, 2014. 65: 402. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24055431>

319. 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>
320. Jha, S., et al. Impact of incontinence surgery on sexual function: a systematic review and meta- analysis. *J Sex Med*, 2012. 9: 34. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21699671>
321. De Souza, A., et al. Sexual function following retropubic TVT and transobturator Monarc sling in women with intrinsic sphincter deficiency: a multicentre prospective study. *Int Urogynecol J*, 2012. 23: 153. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21811769>
322. Filocamo, M.T., et al. The impact of mid-urethral slings for the treatment of urodynamic stress incontinence on female sexual function: a multicenter prospective study. *J Sex Med*, 2011. 8: 2002. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21762389>
323. Rechberger, T., et al. Body mass index does not influence the outcome of anti-incontinence surgery among women whereas menopausal status and ageing do: a randomised trial. *Int Urogynecol J*, 2010. 21: 801. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20179903>
324. 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>
325. 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>
326. 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>
327. 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>
328. 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>
329. 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>
330. 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>
331. 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>
332. Keegan, P.E., et al. Periurethral injection therapy for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007: CD003881. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17636740>
333. 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>
334. Ghoneim, G., et al. Systematic review of polydimethylsiloxane injection: Short and long term durability outcomes for female stress urinary incontinence. *Neurourol Urodyn*, 2012. 2: S9. [No abstract available].
335. 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>
336. Lightner, D., et al. A new injectable bulking agent for treatment of stress urinary incontinence: results of a multicenter, randomized, controlled, double-blind study of Durasphere. *Urology*, 2001. 58: 12. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11445471>
337. 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/23260547>
338. 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>
339. 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>
340. 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>
341. 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>
342. 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>
343. 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].
344. 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>
345. 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>
346. 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>
347. 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>
348. 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>
349. Jarvis, G.J. Surgery for genuine stress incontinence. *Br J Obstet Gynaecol*, 1994. 101: 371. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8018606>
350. 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>

351. 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>
352. 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>
353. 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>
354. 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>
355. 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>
356. 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>
357. 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>
358. 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>
359. 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>
360. 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>
361. 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>
362. 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>
363. Brubaker, L., et al. Two-year outcomes after sacrocolpopexy with and without burch to prevent stress urinary incontinence. *Obstet Gynecol*, 2008. 112: 49. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18591307>
364. Wei, J.T., et al. A midurethral sling to reduce incontinence after vaginal prolapse repair. *N Engl J Med*, 2012. 366: 2358. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22716974>
365. 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>
366. 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>
367. 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>
368. 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>
369. 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>
370. 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>
371. 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>
372. 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>
373. 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>
374. 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>
375. 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>
376. 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>
377. 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>
378. 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>
379. Lee, U.J., et al. Rate of de novo stress urinary incontinence after urethral diverticulum repair. *Urology*, 2008. 71: 849. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18355904>
380. 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>
381. Migliari, R., et al. Recurrent pseudodiverticula of female urethra: five-year experience. *Urology*, 2009. 73: 1218. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19375782>
382. 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>
383. 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>

384. 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>
385. 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>
386. 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>
387. 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>
388. 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>
389. 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. <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2010.09.012>
390. Werther, M., et al. Stress urinary incontinence after radical prostatectomy: long term effects of endoscopic injection with dextranomer/hyaluronic acid copolymer. *Neurourol Urodyn*, 2009. 8. <https://www.ics.org/Abstracts/Publish/47/000643.pdf>
391. 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>
392. Zeif, H.-J., et al. The male sling for post-radical prostatectomy urinary incontinence: urethral compression versus urethral relocation or what is next? *Brit J Med Surg Urol*, 2010. 3: 134. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1875974210000248>
393. 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>
394. 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>
395. Bauer, R.M., et al. Contemporary management of postprostatectomy incontinence. *Eur Urol*, 2011. 59: 985. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21458914>
396. Herschorn, S., et al. Surgical treatment of stress incontinence in men. *Neurourol Urodyn*, 2010. 29: 179. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20025026>
397. 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>
398. Bauer, R.M., et al. Mid-term results for the retroluminal transobturator sling suspension for stress urinary incontinence after prostatectomy. *BJU Int*, 2011. 108: 94. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20883489>
399. 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>
400. Gill, B.C., et al. Patient perceived effectiveness of a new male sling as treatment for post-prostatectomy incontinence. *J Urol*, 2010. 183: 247. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19913826>
401. 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>
402. Kim, J. Long term follow-up of readjustable urethral sling procedure (Remeex System) for male stress urinary incontinence. *Neurourol Urodyn*, 2011. 30: #209. <http://dx.doi.org/10.1002/nau.21134>
403. 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>
404. Hubner, W.A., et al. Adjustable bulbourethral male sling: experience after 101 cases of moderate-to- severe male stress urinary incontinence. *BJU Int*, 2011. 107: 777. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20964801>
405. 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>
406. 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>
407. 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>
408. 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>
409. 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>
410. Aaronson, D.S., et al. Transcorporal artificial urinary sphincter placement for incontinence in high- risk patients after treatment of prostate cancer. *Urology*, 2008. 72: 825. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18752838>
411. 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>
412. 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>
413. Smith, P., et al. 1348 Hypercontinence and cuff erosion after artificial sphincter insertion: A comparison of cuff sizes and placement techniques. *J Urol*, 2011. 185: e538. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022534711014170>
414. 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>
415. 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>

416. 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>
417. 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>
418. 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>
419. 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>
420. 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>
421. 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>
422. 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>
423. 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>
424. 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>
425. 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>
426. 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>
427. 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>
428. 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>
429. 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>
430. 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>
431. 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>
432. 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>
433. 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>
434. 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>
435. 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>
436. 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>
437. 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>
438. Greenwell, T.J., et al. Augmentation cystoplasty. *BJU Int*, 2001. 88: 511. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11678743>
439. 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>
440. 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>
441. 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>
442. Juang, C.M., et al. Efficacy analysis of trans-obturator tension-free vaginal tape (TVT-O) plus modified Ingelman-Sundberg procedure versus TVT-O alone in the treatment of mixed urinary incontinence: a randomized study. *Eur Urol*, 2007. 51: 1671. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17254697>
443. 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>
444. 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>
445. 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>
446. 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>
447. 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>

448. 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>
449. De Ridder, D., et al., Fistula (Committee 18), in: 5th International Consultation on Incontinence, Paris, February 2012, 2013: Paris, France.
450. De Ridder, D., et al., Fistula - Surgical management of obstetric fistula, in: 5th International Consultation on Incontinence, Paris, February 2012, 2013: Paris, France <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
451. Ostrzenski, A., et al. Bladder injury during laparoscopic surgery. *Obstet Gynecol Surv*, 1998. 53: 175. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9513988>
452. 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>
453. 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>
454. Latzko, W. Postoperative vesicovaginal fistulas. *Am J Surg*, 1942. 58: 211. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002961042900096>
455. 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>
456. 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>
457. 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>
458. 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/](http://www.europeanurology.com/article/S1569-9056(10)61340-1/abstract/)
459. 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>
460. 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>
461. 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>
462. 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>
463. 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>
464. 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>
465. 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>
466. 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>
467. 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>
468. Pushkar, D.Y., et al. Management of urethrovaginal fistulas. *Eur Urol*, 2006. 50: 1000. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16945476>
469. 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>
470. 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>
471. 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>
472. 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>
473. 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>
474. 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>
475. Baskin, D., et al. Martius repair in urethrovaginal defects. *J Pediatr Surg*, 2005. 40: 1489. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16150356>
476. 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>
477. 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>
478. Koraitim, M. A new retropubic retourethral approach for large vesico-urethrovaginal fistulas. *J Urol*, 1985. 134: 1122. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4057401>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ К 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. Phe, V., et al. Continent catheterizable tubes/stomas in adult neuro-urological patients: A systematic review. *Neurourol Urodyn*, 2017. DOI: 10.1002/nau.23213 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28139848>
8. Ecclestone, H., et al. Long term effectiveness and complication rate of bladder reconstruction and urinary diversions in patients with neuropathic bladder dysfunction. PROSPERO 2015. CRD42015015762. http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42015015762
9. 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/>
10. Townsend, N., et al. Cardiovascular disease in Europe - epidemiological update 2015. *Eur Heart J*, 2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26306399>
11. Tibaek, S., et al. Prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) in stroke patients: a cross-sectional, clinical survey. *Neurourol Urodyn*, 2008. 27: 763. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18551565>
12. 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>
13. 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>
14. 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>
15. 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>
16. 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: 1001. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24015113>
17. 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>
18. Ragab, M.M., et al. Idiopathic Parkinson's disease patients at the urologic clinic. *Neurourol Urodyn*, 2011. 30: 1258. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21404318>
19. 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>
20. 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>
21. 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>
22. 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>
23. Maurice-Williams, R.S. Micturition symptoms in frontal tumours. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1974. 37: 431. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4365244>
24. 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>
25. Marciniak, C., et al. Urinary incontinence in adults with cerebral palsy: prevalence, type, and effects on participation. *PM R*, 2014. 6: 110. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23978464>
26. 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>
27. 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>
28. 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>
29. 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>
30. 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>

31. 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>
32. 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>
33. 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>
34. IDF Diabetes Atlas, 7th edn. 2015, International Diabetes Federation: Brussels, Belgium. <http://www.diabetesatlas.org/>
35. Yuan, Z., et al. Diabetic cystopathy: A review. *J Diabetes*, 2015. 7: 442. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25619174>
36. 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>
37. 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>
38. 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>
39. Irwin, D.E., et al. Understanding the elements of overactive bladder: questions raised by the EPIC study. *BJU Int*, 2008. 101: 1381. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18336602>
40. Fix, J.D., *Neuroanatomy*. 4th ed. 2008, Philadelphia, Pennsylvania, USA.
41. Maynard, F.M., Jr., et al. International Standards for Neurological and Functional Classification of Spinal Cord Injury. American Spinal Injury Association. *Spinal Cord*, 1997. 35: 266. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9160449>
42. Klevmark, B. Natural pressure-volume curves and conventional cystometry. *Scand J Urol Nephrol Suppl*, 1999. 201: 1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10573769>
43. 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>
44. 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>
45. 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>
46. 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>
47. 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>
48. 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>
49. Bors, E., et al. History and physical examination in neurological urology. *J Urol*, 1960. 83: 759. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13802958>
50. 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>
51. 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>
52. 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>
53. 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>
54. 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>
55. 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>
56. Naomova, 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>
57. Henze, T. Managing specific symptoms in people with multiple sclerosis. *Int MS J*, 2005. 12: 60. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16417816>
58. 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>
59. 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>
60. 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>
61. Patel, D.P., et al. Patient reported outcomes measures in neurogenic bladder and bowel: A systematic review of the current literature. *Neurourol Urodyn*, 2014. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25327455>
62. 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>
63. 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>
64. 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>
65. 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>
66. D'Ancona, C.A., et al. Quality of life of neurogenic patients: translation and validation of the Portuguese version of Qualiveen. *Int Urol Nephrol*, 2009. 41: 29. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18528780>

67. 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>
68. 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>
69. 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>
70. 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>
71. 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>
72. 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>
73. 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>
74. 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>
75. 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>
76. 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>
77. 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>
78. 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/>
79. Sanders, A.S., et al. The Multiple Sclerosis Intimacy and Sexuality Questionnaire-19 (MSISQ-19). *Sexuality and Disability*, 2000. 18: 3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23369892>
80. 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>
81. 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>
82. 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>
83. 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>
84. 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>
85. 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>
86. 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>
87. 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>
88. Liu, N., et al. Iatrogenic urological triggers of autonomic dysreflexia: a systematic review. *Spinal Cord*, 2015. 53: 500. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25800696>
89. 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>
90. Brown, D., *Atlas of regional anesthesia*. 3rd. ed. 2006, Philadelphia
91. Standring, S., *Gray's anatomy*. 40th ed. 2008.
92. 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>
93. 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>
94. 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>
95. McGuire, E.J., et al. Leak-point pressures. *Urol Clin North Am*, 1996. 23: 253. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8659025>
96. 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>
97. 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>
98. 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>
99. 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>
100. 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>
101. Weld, K.J., et al. Clinical significance of detrusor sphincter dyssynergia type in patients with post- traumatic spinal cord injury. *Urology*, 2000. 56: 565. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11018603>

102. 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>
103. 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>
104. 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>
105. 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>
106. Marks, B.K., et al. Videourodynamics: indications and technique. *Urol Clin North Am*, 2014. 41: 383. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25063594>
107. Virseda, M., et al. Reliability of ambulatory urodynamics in patients with spinal cord injuries. *Neurourology and Urodynamics*, 2013. 32: 387. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23002043>
108. 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>
109. 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>
110. 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>
111. 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>
112. Lapidus, J. Neurogenic bladder. Principles of treatment. *Urol Clin North Am*, 1974. 1: 81. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4428540>
113. 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>
114. 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>
115. 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>
116. 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>
117. 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/>
118. Stöhrer, M., et al. Diagnosis and treatment of bladder dysfunction in spinal cord injury patients. *Eur Urol Update Series* 1994. 3: 170. [No abstract available]
119. Drake, M., et al., Conservative management in neuropathic urinary incontinence, in *Incontinence*, P. Abrams, L. Cardozo, S. Khoury & A. Wein, Editors. 2013, Health Publication: Plymouth: , 2013; pp. 827-1000.
120. 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>
121. 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>
122. 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>
123. 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>
124. 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>
125. 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>
126. 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/>
127. Bauer, S.B. Neurogenic bladder: etiology and assessment. *Pediatr Nephrol*, 2008. 23: 541. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18270749>
128. 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>
129. Reinberg, Y., et al. Renal rupture after the Crede maneuver. *J Pediatr*, 1994. 124: 279. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8301439>
130. Wyndaele, J.J., et al. Neurologic urinary incontinence. *Neurourol Urodyn*, 2010. 29: 159. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20025021>
131. 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>
132. 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>
133. 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>
134. 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>
135. Singh, R., et al. Bladder management methods and urological complications in spinal cord injury patients. *Indian J Orthop*, 2011. 45: 141. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21430869>

136. 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>
137. Vodusek, D.B., et al. Detrusor inhibition induced by stimulation of pudendal nerve afferents. *Neurourol Urodyn*, 1986. 5: 381. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/nau.1930050404/abstract>
138. Gross, T., et al. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation for Treating Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction: A Systematic Review. *Eur Urol*, 2016. 69: 1102. [http://www.europeanurology.com/article/S0302-2838\(16\)00061-0/abstract/](http://www.europeanurology.com/article/S0302-2838(16)00061-0/abstract/)
139. 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>
140. 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/pubmed17705160>
141. 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>
142. 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>
143. 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>
144. 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>
145. 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>
146. 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>
147. 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>
148. 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>
149. 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>
150. 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>
151. 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>
152. Andersson, K.E. Antimuscarinic mechanisms and the overactive detrusor: an update. *Eur Urol*, 2011. 59: 377. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21168951>
153. 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>
154. 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>
155. 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>
156. 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>
157. 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>
158. 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>
159. 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>
160. 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>
161. Cameron, A.P. Pharmacologic therapy for the neurogenic bladder. *Urol Clin North Am*, 2010. 37: 495. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20955901>
162. 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>
163. 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>
164. 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>
165. 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>
166. 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>
167. 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 Investig*, 2013. 33: 71. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23288694>
168. 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>

169. 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>
170. Bycroft, J., et al. The effect of darifenacin on neurogenic detrusor overactivity in patients with spinal cord injury. *Neurourol Urodyn* 2003. 22: A190. <https://www.ics.org/Abstracts/Publish/41/000190.pdf>
171. Carl, S., et al. Darifenacin is also effective in neurogenic bladder dysfunction (multiple sclerosis). *Urology*, 2006. 68 250. [No abstract available]
172. Krebs, J., et al. Effects of solifenacin in patients with neurogenic detrusor overactivity as a result of spinal cord lesion. *Spinal Cord*, 2013. 51: 306. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23247012>
173. 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>
174. Zesiewicz, T.A., et al. Randomized, controlled pilot trial of solifenacin succinate for overactive bladder in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2015. 21: 514. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25814050>
175. 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>
176. 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>
177. Caremel, R., et al. [Drug therapy of bladder dysfunction]. *Prog Urol*. 2013 Nov;23(15):1271-86. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24183086>
178. 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*, 2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26503222>
179. Welk, B. Urodynamic and Clinical Efficacy of Mirabegron for Neurogenic Bladder Patients, Ongoing study: Clinical Trials. Gov Identifier NCT02044510. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02044510>
180. Abrams, P., et al. Combination treatment with mirabegron and solifenacin in patients with overactive bladder: efficacy and safety results from a randomised, double-blind, dose-ranging, phase 2 study (Symphony). *Eur Urol*, 2015. 67: 577. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24612659>
181. 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>
182. 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>
183. Gratzke, C., et al. Effects of cannabior, 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>
184. Koppel, B.S., et al. Systematic review: Efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2014. 82: 1556. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24778283>
185. 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>
186. 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>
187. 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. *Low Urin Tract Symptoms*, 2015. 7: 27. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26663648>
188. 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>
189. Lapedes, 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>
190. Wyndaele, J.J. Intermittent catheterization: which is the optimal technique? *Spinal Cord*, 2002. 40: 432. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12185603>
191. 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>
192. 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>
193. Günther, M., et al. Auswirkungen des aseptischen intermittierenden Katheterismus auf die männliche Harnröhre. *Der Urologe B*, 2001. 41: 359. <http://link.springer.com/article/10.1007/s001310170044>
194. 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>
195. 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>
196. Wyndaele, J.J. Complications of intermittent catheterization: their prevention and treatment. *Spinal Cord*, 2002. 40: 536. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12235537>
197. Kurze, I., et al. Intermittent Catheterisation and Prevention of Urinary Tract Infections in Patients with Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction - Best Practice An Overview. [German]. *Aktuelle Neurologie*, 2015. 42: 515. [No abstract available]
198. 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>
199. 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>
200. 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>

201. Chancellor, M.B., et al. Functional urethral closure with pubovaginal sling for destroyed female urethra after long-term urethral catheterization. *Urology*, 1994. 43: 499. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8154071>
202. 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/>
203. 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>
204. 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>
205. Park, Y.I., et al. A method to minimize indwelling catheter calcification and bladder stones in individuals with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med*, 2001. 24: 105. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11587416>
206. 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>
207. 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>
208. 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>
209. 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>
210. 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>
211. 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>
212. 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>
213. 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*, 2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25754454>
214. Geirsson, G., et al. Clinical and urodynamic effects of intravesical capsaicin treatment in patients with chronic traumatic spinal detrusor hyperreflexia. *J Urol*, 1995. 154: 1825. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7563356>
215. 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>
216. 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>
217. 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>
218. 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>
219. 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>
220. 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>
221. Mehta, S., et al. Meta-analysis of botulinum toxin A detrusor injections in the treatment of neurogenic detrusor overactivity after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*, 2013. 94: 1473. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23632286>
222. Mangera, A., et al. An updated systematic review and statistical comparison of standardised mean outcomes for the use of botulinum toxin in the management of lower urinary tract disorders. *Eur Urol*, 2014. 65: 981. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24239446>
223. 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>
224. 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>
225. Dykstra, D.D., et al. Treatment of detrusor-sphincter dyssynergia with botulinum A toxin: a double-blind study. *Arch Phys Med Rehabil*, 1990. 71: 24. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2297305>
226. Petit, H., et al. Botulinum A toxin treatment for detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord disease. *Spinal Cord*, 1998. 36: 91. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9494997>
227. 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>
228. 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>
229. 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>
230. 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>
231. Reynard, J.M., et al. Sphincterotomy and the treatment of detrusor-sphincter dyssynergia: current status, future prospects. *Spinal Cord*, 2003. 41: 1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12494314>
232. 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>

233. 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>
234. 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>
235. 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>
236. 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>
237. Wilson, T.S., et al. UroLume stents: lessons learned. *J Urol*, 2002. 167: 2477. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11992061>
238. 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>
239. 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>
240. 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>
241. 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>
242. 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>
243. 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>
244. Schurch, B., et al. Intraurethral sphincter prosthesis to treat hyporeflexic bladders in women: does it work? *BJU Int*, 1999. 84: 789. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10532973>
245. 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>
246. 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>
247. 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>
248. 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>
249. 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>
250. 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>
251. 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>
252. 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>
253. 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>
254. 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>
255. 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>
256. 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>
257. 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>
258. Costa, P., et al. Long-term results of artificial urinary sphincter for women with type III stress urinary incontinence. *Eur Urol*, 2013. 63: 753. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22445222>
259. Thomas, K., et al. Outcome of the artificial urinary sphincter in female patients. *J Urol*, 2002. 167: 1720. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11912395>
260. Chartier Kastler, E., et al. Treatment of neurogenic male urinary incontinence related to intrinsic sphincter insufficiency with an artificial urinary sphincter: a French retrospective multicentre study. *BJU Int*, 2011. 107: 426. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20633005>
261. Elliott, D.S., et al. Mayo Clinic long-term analysis of the functional durability of the AMS 800 artificial urinary sphincter: a review of 323 cases. *J Urol*, 1998. 159: 1206. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9507835>
262. Fulford, S.C., et al. The fate of the 'modern' artificial urinary sphincter with a follow-up of more than 10 years. *Br J Urol*, 1997. 79: 713. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9158507>
263. Viers, B.R., et al. Simultaneous augmentation cystoplasty and cuff only artificial urinary sphincter in children and young adults with neurogenic urinary incontinence. *J Urol*, 2014. 191: 1104. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24060640>
264. 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>
265. 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>
266. 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>
267. 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>

268. 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>
269. 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>
270. 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>
271. 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/596692>
272. 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>
273. Young, B., et al. Percutaneous sacral rhizotomy for neurogenic detrusor hyperreflexia. *J Neurosurg*, 1980. 53: 85. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7411212>
274. 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>
275. Krasnik, 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>
276. 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>
277. 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>
278. 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 Suppl*, 2007. 97: 333. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17691394>
279. 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>
280. 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>
281. 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/110022732>
282. 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>
283. 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>
284. 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>
285. 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>
286. Wollner, J., et al. Surgery Illustrated - surgical atlas sacral neuromodulation. *BJU Int*, 2012. 110: 146. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22691023>
287. 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>
288. 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>
289. 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>
290. 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>
291. Zhang, Y.H., et al. Enveloping the bladder with displacement of flap of the rectus abdominis muscle for the treatment of neurogenic bladder. *J Urol*, 1990. 144: 1194. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2146404>
292. 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>
293. 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>
294. 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>
295. Braren, V., et al. Laparoscopic bladder autoaugmentation in children. *Urol Clin North Am*, 1998. 25: 533. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9728222>
296. Cartwright, P.C., et al. Bladder autoaugmentation: early clinical experience. *J Urol*, 1989. 142: 505. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2746767>
297. Duel, B.P., et al. Alternative techniques for augmentation cystoplasty. *J Urol*, 1998. 159: 998. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9474216>
298. Poppas, D.P., et al. Laparoscopic laser assisted auto-augmentation of the pediatric neurogenic bladder: early experience with urodynamic followup. *J Urol*, 1996. 155: 1057. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8583564>
299. Snow, B.W., et al. Bladder autoaugmentation. *Urol Clin North Am*, 1996. 23: 323. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8659030>
300. 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>

301. 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>
302. 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>
303. Krebs, J., et al. Functional outcome of supratrigonal cystectomy and augmentation ileocystoplasty in adult patients with refractory neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Neurourol Urodyn*, 2014. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25524480>
304. Gough, D.C. Enterocystoplasty. *BJU Int*, 2001. 88: 739. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11890246>
305. Greenwell, T.J., et al. Augmentation cystoplasty. *BJU Int*, 2001. 88: 511. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11678743>
306. Vajda, P., et al. Histological findings after colcystoplasty and gastrocystoplasty. *J Urol*, 2002. 168: 698. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12131353>
307. 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>
308. Chapple, C.R., et al. Surgery for detrusor overactivity. *World J Urol*, 1998. 16: 268. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9775426>
309. Comer, M.T., et al. Reconstruction of the urinary bladder by auto-augmentation, enterocystoplasty, and composite enterocystoplasty. *Adv Exp Med Biol*, 1999. 462: 43. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10599412>
310. Cranidis, A., et al. Bladder augmentation. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 2000. 11: 33. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10738932>
311. 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>
312. Niknejad, K.G., et al. Bladder augmentation techniques in women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 2000. 11: 156. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11484743>
313. Oge, O., et al. Urothelium-preserving augmentation cystoplasty covered with a peritoneal flap. *BJU Int*, 2000. 85: 802. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10792156>
314. Siracusano, S., et al. Laparoscopic bladder auto-augmentation in an incomplete traumatic spinal cord injury. *Spinal Cord*, 2000. 38: 59. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10762200>
315. Westney, O.L., et al. Surgical procedures for the treatment of urge incontinence. *Tech Urol*, 2001. 7: 126. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11383990>
316. Zhang, F., et al. Sigmoidocolocystoplasty with ureteral reimplantation for treatment of neurogenic bladder. *Urology*, 2012. 80: 440. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22857763>
317. 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>
318. Lima, D.X., et al. Quality of life evaluation of patients with neurogenic bladder submitted to reconstructive urological surgeries preserving the bladder. *Int Braz J Urol*, 2015. 41: 542. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26200548>
319. Khavari, R., et al. A modification to augmentation cystoplasty with catheterizable stoma for neurogenic patients: technique and long-term results. *Urology*, 2012. 80: 460. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22704181>
320. Hadley, D., et al. Creation of a continent urinary channel in adults with neurogenic bladder: long-term results with the Monti and Casale (Spiral Monti) procedures. *Urology*, 2014. 83: 1176. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24612618>
321. Leslie, B., et al. Long-term followup and time to event outcome analysis of continent catheterizable channels. *J Urol*, 2011. 185: 2298. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21511280>
322. Duckett, J.W., et al. Appendicovesicostomy (and variations) in bladder reconstruction. *J Urol*, 1993. 149: 567. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8437267>
323. Kajbafzadeh, A.M., et al. Simultaneous Malone antegrade continent enema and Mitrofanoff principle using the divided appendix: report of a new technique for prevention of stoma complications. *J Urol*, 2001. 165: 2404. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11371987>
324. Kawai, K., et al. Tissue-engineered artificial urothelium. *World J Surg*, 2000. 24: 1160. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11071451>
325. Liard, A., et al. The Mitrofanoff procedure: 20 years later. *J Urol*, 2001. 165: 2394. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11371985>
326. 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>
327. Sekar, P., et al. Comparison of long-term renal function after spinal cord injury using different urinary management methods. *Arch Phys Med Rehabil*, 1997. 78: 992. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9305274>
328. Stein, R., et al. Urinary diversion and orthotopic bladder substitution in children and young adults with neurogenic bladder: a safe option for treatment? *J Urol*, 2000. 163: 568. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10647686>
329. 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>
330. 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>
331. Karsenty, G., et al. A novel technique to achieve cutaneous continent urinary diversion in spinal cord-injured patients unable to catheterize through native urethra. *Spinal Cord*, 2008. 46: 305. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17700513>
332. 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>
333. 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>
334. 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>

335. 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>
336. 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>
337. 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>
338. 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>
339. 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>
340. 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>
341. 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>
342. 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>
343. 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/1767253>
344. 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>
345. 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>
346. 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>
347. 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>
348. 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>
349. 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>
350. 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>
351. 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>
352. 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>
353. 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>
354. Li, L., et al. Impact of hydrophilic catheters on urinary tract infections in people with spinal cord injury: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Phys Med Rehabil*, 2013. 94: 782. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23168400>
355. 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>
356. 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>
357. 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>
358. Günther, M., et al. Harnwegsinfektprophylaxe. Urinansäuerung mittels L-Methionin bei neurogener Blasenfunktionsstörung. *Urologe B*, 2002. 42: 218. <http://link.springer.com/article/10.1007/s00131-002-0207-x>
359. 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>
360. Poirier, C., et al. Prevention of urinary tract infections by antibiotic cycling in spinal cord injury patients and low emergence of multidrug resistant bacteria. *Medecine et Maladies Infectieuses*, 2016. 16: 16. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27321478>
361. 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>
362. 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/text.asp?2014/8/1/31/129675>
363. 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>
364. Lombardi, G., et al. Management of sexual dysfunction due to central nervous system disorders: A systematic review. *BJU International*, 2015. 115: 47. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25599613>
365. Jungwirth, A., et al., EAU Guidelines on Male Infertility. In: *EAU Guidelines*, 2017 edition presented at the annual EAU Congress London 2017. ISBN 978-90-79754-91-5.
366. Hatzimouratidis, K., et al., EAU guidelines on Male Sexual Dysfunction. In: *EAU Guidelines*, 2017 edition presented at the annual EAU Congress London 2017. ISBN 978-90-79754-91-5.
367. Foley, F.W., *Sexuality*. In: *Multiple Sclerosis: A Guide for Families*. Kalb, R.C., Editor. Demos Medical Publishing, 2006. New York, USA.

368. Annon, J.S., PLISSIT Therapy. In: Handbook of Innovative Psychotherapies. Corsini, R., Editor. Wiley & Sons, 1981. New York, USA.
369. 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>
370. 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>
371. '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. *European Urology Focus*, 2016. [http://www.europeanurology.com/article/S2405-4569\(16\)30069-4/abstract/](http://www.europeanurology.com/article/S2405-4569(16)30069-4/abstract/)
372. Lombardi, G., et al. Treatments for erectile dysfunction in spinal cord patients: alternatives to phosphodiesterase type 5 inhibitors? A review study. *Spinal Cord*, 2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26193811>
373. 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>
374. 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>
375. 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>
376. 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>
377. Stebel, 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>
378. 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>
379. 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>
380. 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>
381. 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>
382. Levine, L.A. External devices for treatment of erectile dysfunction. *Endocrine*, 2004. 23: 157. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15146095>
383. 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>
384. Bella, A.J., et al. Intracavernous pharmacotherapy for erectile dysfunction. *Endocrine*, 2004. 23: 149. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15146094>
385. 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>
386. 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>
387. 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>
388. 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>
389. 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>
390. 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>
391. 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>
392. Gross, A.J., et al. Penile prostheses in paraplegic men. *Br J Urol*, 1996. 78: 262. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8813925>
393. 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>
394. 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>
395. 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>
396. 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>
397. 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>
398. 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>
399. 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>
400. Chehense, C., et al. The spinal control of ejaculation revisited: a systematic review and meta-analysis of anejaculation in spinal cord injured patients. *Hum Reprod Update*, 2013. 19: 507. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23820516>

401. Beretta, G., et al. Reproductive aspects in spinal cord injured males. *Paraplegia*, 1989. 27: 113. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2717193>
402. 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>
403. 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>
404. 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>
405. Eklund, 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>
406. 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>
407. 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>
408. 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>
409. 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>
410. 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>
411. 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>
412. 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>
413. 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>
414. 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>
415. 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>
416. 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>
417. 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>
418. 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>
419. 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>
420. 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>
421. 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>
422. Kessler, T.M., et al. Sexual dysfunction in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*, 2009. 9: 341. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19271943>
423. 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>
424. 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>
425. 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>
426. 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>
427. Lombardi, G., et al. Management of sexual dysfunction due to central nervous system disorders: a systematic review. *BJU Int*, 2015. 115 Suppl 6: 47. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25599613>
428. 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>
429. 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>
430. 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>
431. 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>
432. 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>
433. 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>
434. 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>

435. 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>
436. 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>
437. 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>
438. 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>
439. 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>
440. 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>
441. 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>
442. 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/15176344>
443. Bove, R., et al. Management of multiple sclerosis during pregnancy and the reproductive years: a systematic review. *Obstet Gynecol*, 2014. 124: 1157. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25415167>
444. 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>
445. 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>
446. 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>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ К 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. 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>
5. Ruhayel, Y., et al. Tract sizes in miniaturized percutaneous nephrolithotomy: A systematic review. *Eur Urol* 2017. [No abstract available].
6. Drake, T. What are the benefits and harms of ureteroscopy (URS) compared with shock-wave lithotripsy (SWL) in the treatment of upper ureteral stones (UUS): A systematic review. *Eur Urol* 2017. [No abstract available].
7. 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/>
8. Trinchieri A CG, et al., *Epidemiology*, in *Stone Disease*, Segura JW, Khoury S, Pak CY, Preminger GM, Tolley D. Eds. 2003, Health Publications: Paris.
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. Yasui, T., et al. 2082 Association of the loci 5q35.3, 7q14.3, and 13q14.1 with urolithiasis: A case-control study in the Japanese population, involving genome-wide association study. *J Urol*, 2013. 189: e854. https://www.auanet.org/university/abstract_detail.cfm?id=2082&meetingID=13SAN
13. 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>
14. 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>
15. 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>
16. Hesse, A.T., et al. (Eds.), *Urinary Stones, Diagnosis, Treatment and Prevention of Recurrence*. 3rd edition. 2009, Basel.
17. 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>
18. 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>

19. 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>
20. 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>
21. 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>
22. 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>
23. 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>
24. 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>
25. 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>
26. 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>
27. 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>
28. 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>
29. Wimpfing, F., et al. The silence of the stones: asymptomatic ureteral calculi. *J Urol*, 2007. 178: 1341. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17706721>
30. 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>
31. 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>
32. 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>
33. 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>
34. 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>
35. Wu, D.S., et al. Indinavir urolithiasis. *Curr Opin Urol*, 2000. 10: 557. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11148725>
36. 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>
37. 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>
38. 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>
39. 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>
40. 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>
41. 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>
42. 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>
43. 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>
44. Jellison, F.C., et al. Effect of low dose radiation computerized tomography protocols on distal ureteral calculus detection. *J Urol*, 2009. 182: 2762. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19837431>
45. 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>
46. Niemann, T., et al. Diagnostic performance of low-dose CT for the detection of urolithiasis: a meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol*, 2008. 191: 396. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18647908>
47. 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>
48. 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>
49. Pearle, M.S., et al., Medical management of urolithiasis. 2nd International consultation on Stone Disease, ed. K.S. Denstedt J. 2008.
50. Bonkat, G., et al., EAU Guidelines on Urological Infections, in EAU Guidelines, Edn. published as the 32nd EAU Annual Meeting, London, E.A.o.U.G. Office, Editor. 2017, European Association of Urology Guidelines Office: Arnhem, The Netherlands.
51. 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>
52. 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>

53. 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>
54. 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>
55. 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>
56. 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>
57. 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>
58. 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>
59. 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>
60. Cody, D.D., et al. Strategies for formulating appropriate MDCT techniques when imaging the chest, abdomen, and pelvis in pediatric patients. *AJR Am J Roentgenol*, 2004. 182: 849. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15039151>
61. Masselli, G., et al. Stone disease in pregnancy: imaging-guided therapy. *Insights Imaging*, 2014. 5: 691. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25249333>
62. Sternberg, K., et al. Pediatric stone disease: an evolving experience. *J Urol*, 2005. 174: 1711. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16148688>
63. Palmer, L.S. Pediatric urologic imaging. *Urol Clin North Am*, 2006. 33: 409. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16829274>
64. Passerotti, C., et al. Ultrasound versus computerized tomography for evaluating urolithiasis. *J Urol*, 2009. 182: 1829. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19692054>
65. 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>
66. Riccabona, M., et al. Imaging recommendations in paediatric urology. Minutes of the ESPR urology 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>
67. 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>
68. 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>
69. Oner, S., et al. Comparison of spiral CT and US in the evaluation of pediatric urolithiasis. *Jbr-btr*, 2004. 87: 219. 15587558 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
70. 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>
71. Riccabona, M., et al. Conventional imaging in paediatric urology. *Eur J Radiol*, 2002. 43: 100. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12127207>
72. 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>
73. 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>
74. 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>
75. 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>
76. Phillips, E., et al. Emergency room management of ureteral calculi: current practices. *J Endourol*, 2009. 23: 1021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19445640>
77. 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>
78. 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>
79. 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>
80. 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>
81. 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>
82. 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>
83. 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>
84. 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>
85. 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>
86. Laerum, E., et al. Oral diclofenac in the prophylactic treatment of recurrent renal colic. A double-blind comparison with placebo. *Eur Urol*, 1995. 28: 108. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8529732>

87. 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>
88. 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>
89. 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>
90. 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. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1875974208000955>
91. 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>
92. 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>
93. ElSheemy, M.S., et al. Ureteric stents vs percutaneous nephrostomy for initial urinary drainage in children with obstructive anuria and acute renal failure due to ureteric calculi: a prospective, randomised study. *BJU Int*, 2015. 115: 473. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24698195>
94. 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>
95. 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>
96. Grabe, M. Antimicrobial agents in transurethral prostatic resection. *J Urol*, 1987. 138: 245. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3298693>
97. 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>
98. Hsieh, C.H., et al. Are prophylactic antibiotics necessary in patients with preoperative sterile urine undergoing ureterorenoscopic lithotripsy? *BJU Int*, 2014. 113: 275. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24127851>
99. Klingler, H.C., et al. Stone treatment and coagulopathy. *Eur Urol*, 2003. 43: 75. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12507547>
100. 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>
101. 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>
102. 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>
103. 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>
104. 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>
105. 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>
106. 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>
107. Becopoulos, T., et al. Extracorporeal lithotripsy in patients with hemophilia. *Eur Urol*, 1988. 14: 343. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3169076>
108. 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>
109. Zanetti, G., et al. Extracorporeal shockwave lithotripsy in patients treated with antithrombotic agents. *J Endourol*, 2001. 15: 237. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11339387>
110. 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>
111. 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>
112. Turna, B., et al. Safety and efficacy of flexible ureterorenoscopy and holmium:YAG lithotripsy for intrarenal stones in anticoagulated cases. *J Urol*, 2008. 179: 1415. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18289567>
113. Toepfer, N.J., et al. The effect of antiplatelet and anticoagulant therapy on the clinical outcome of patients undergoing ureteroscopy. *Urology*, 2013. 82: 773. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23876586>
114. 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>
115. Watterson, J.D., et al. Safety and efficacy of holmium: YAG laser lithotripsy in patients with bleeding diatheses. *J Urol*, 2002. 168: 442. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12131284>
116. Elkoushy, M.A., et al. Ureteroscopy in patients with coagulopathies is associated with lower stone-free rate and increased risk of clinically significant hematuria. *Int Braz J Urol*, 2012. 38: 195. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22555043>
117. 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>
118. 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>
119. 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>

120. 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>
121. 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>
122. 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>
123. Mohayuddin, N., et al. The outcome of extracorporeal shockwave lithotripsy for renal pelvic stone with and without JJ stent—a comparative study. *J Pak Med Assoc*, 2009. 59: 143. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19288938>
124. 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>
125. 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>
126. 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>
127. Goyal, R., et al. Does the type of steinstrasse predict the outcome of expectant therapy? *Indian J Urol*, 2006. 22: 135. <http://indianjurol.com/article.asp?issn=0970-1591;year=2006;volume=22;issue=2;spage=135;epage=138;aulast=Goyal>
128. Rabbani, S.M. Treatment of steinstrasse by transureteral lithotripsy. *Urol J*, 2008. 5: 89. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18592460>
129. 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>
130. Bernardo, N.O., et al. Chemolysis of urinary calculi. *Urol Clin North Am*, 2000. 27: 355. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10778477>
131. Chughtai, M.N., et al. Management of uric acid stone. *J Pak Med Assoc*, 1992. 42: 153. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1404830>
132. 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>
133. Becker, G. Uric acid stones. *Nephrology*, 2007. 12: S21. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1797.2007.00774.x>
134. 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>
135. 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>
136. Stroom, 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/1613866>
137. 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>
138. 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>
139. 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>
140. 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>
141. 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>
142. 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>
143. Semins, M.J., et al. The effect of shock wave rate on the outcome of shock wave lithotripsy: a meta-analysis. *J Urol*, 2008. 179: 194. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18001796>
144. 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>
145. 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>
146. 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>
147. 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>
148. 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>
149. 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>
150. 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>
151. 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>
152. 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>
153. 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>

154. 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>
155. 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>
156. 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>
157. 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>
158. 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>
159. Logarakis, N.F., et al. Variation in clinical outcome following shock wave lithotripsy. *J Urol*, 2000. 163: 721. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10687964>
160. 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>
161. Sorensen, C., et al. Comparison of intravenous sedation versus general anesthesia on the efficacy of the Doli 50 lithotripter. *J Urol*, 2002. 168: 35. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12050487>
162. Cleveland, R.O., et al. Effect of stone motion on in vitro comminution efficiency of Storz Modulith SLX. *J Endourol*, 2004. 18: 629. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15597649>
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. 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>
176. 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>
177. 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>
178. 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>
179. 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>
180. 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>
181. 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>
182. Zanetti, G., et al. Cardiac dysrhythmias induced by extracorporeal shockwave lithotripsy. *J Endourol*, 1999. 13: 409. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10479005>
183. 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>
184. 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>
185. 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>
186. 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>

187. 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>
188. Chen, C.S., et al. Subcapsular hematoma of spleen--a complication following extracorporeal shock wave lithotripsy for ureteral calculus. *Changeng Yi Xue Za Zhi*, 1992. 15: 215. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1295657>
189. Preminger, G.M., et al. 2007 guideline for the management of ureteral calculi. *J Urol*, 2007. 178: 2418. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17993340>
190. 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>
191. 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>
192. 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: 9 18207167 64. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24162890>
193. 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>
194. 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>
195. 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>
196. Sabnis, R.B., et al. Micropercutaneous nephrolithotomy (microperc) vs retrograde intrarenal surgery for the management of small renal calculi: a randomized controlled trial. *BJU Int*, 2013. 112: 355. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23826843>
197. Yamaguchi, A., et al. Operating times and bleeding complications in percutaneous nephrolithotomy: a comparison of tract dilation methods in 5,537 patients in the Clinical Research Office of the Endourological Society Percutaneous Nephrolithotomy Global Study. *J Endourol*, 2011. 25: 933. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21568697>
198. Tepeler, A., et al. Comparison of intrarenal pelvic pressure during micro-percutaneous nephrolithotomy and conventional percutaneous nephrolithotomy. *Urolithiasis*, 2014. 42: 275. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/Tepeler>
199. 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>
200. Gupta, P.K. Is the holmium:YAG laser the best intracorporeal lithotripter for the ureter? A 3-year retrospective study. *J Endourol*, 2007. 21: 305. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17444776>
201. Andonian, S., et al. Does imaging modality used for percutaneous renal access make a difference? A matched case analysis. *J Endourol*, 2013. 27: 24. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22834999>
202. 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>
203. 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>
204. 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>
205. 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>
206. 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>
207. 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>
208. 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>
209. 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>
210. 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>
211. 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>
212. 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>
213. Istanbuloglu, 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>
214. 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>
215. 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>
216. 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>
217. 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>
218. 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/18811569>
219. 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>

220. 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>
221. 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>
222. Humphreys, M.R., et al. A new world revealed: early experience with digital ureteroscopy. *J Urol*, 2008. 179: 970. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18207196>
223. Mitchell, S., et al. First digital flexible ureterorenoscope: initial experience. *J Endourol*, 2008. 22: 47. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18315473>
224. 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>
225. 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>
226. Segura, J.W. Current surgical approaches to nephrolithiasis. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1990. 19: 919. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2081519>
227. 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>
228. 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>
229. 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>
230. Ansari, M.S., et al. Impact of socioeconomic status in etiology and management of urinary stone disease. *Urol Int*, 2003. 70: 255. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12776701>
231. 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>
232. 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>
233. Beltrami, P., et al. The endourological treatment of renal matrix stones. *Urol Int*, 2014. 93: 394. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24969358>
234. Prakash, J., et al. Retroperitoneoscopic versus open mini-incision ureterolithotomy for upper- and mid-ureteric stones: a prospective randomized study. *Urolithiasis*, 2014. 42: 133. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24272062>
235. 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>
236. 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>
237. Giedelman, C., et al. Laparoscopic anastrophic 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>
238. 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>
239. 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>
240. 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>
241. 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>
242. Hubner, W., et al. Treatment of caliceal calculi. *Br J Urol*, 1990. 66: 9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2393803>
243. 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>
244. Glowacki, L.S., et al. The natural history of asymptomatic urolithiasis. *J Urol*, 1992. 147: 319. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1732583>
245. 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>
246. 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>
247. 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>
248. 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>
249. Argyropoulos, A.N., et al. Evaluation of outcome following lithotripsy. *Curr Opin Urol*, 2010. 20: 154. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19898239>
250. Srisubhat, 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>
251. 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>
252. 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>
253. 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>

254. 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>
255. 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>
256. 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>
257. 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>
258. 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>
259. 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>
260. 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>
261. 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>
262. 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>
263. Kumar, A., et al. A Prospective Randomized Comparison Between Shock Wave Lithotripsy and Flexible Ureterorenoscopy for Lower Caliceal Stones ≤ 2 cm: A Single-Center Experience. *J Endourol*, 2015. 29: 575. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25203489>
264. 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>
265. 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>
266. 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>
267. 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>
268. 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>
269. 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>
270. 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>
271. 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>
272. 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>
273. 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>
274. 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>
275. 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>
276. 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>
277. 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>
278. 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>
279. 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>
280. Campschröer, T., et al. Alpha-blockers as medical expulsive therapy for ureteral stones. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014. 4: CD008509. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24691989>
281. 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>
282. 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>
283. 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>

284. 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>
285. 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>
286. Cybulski, P.A., et al. Ureteroscopy: anesthetic considerations. *Urol Clin North Am*, 2004. 31: 43. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15040400>
287. Sun, X., et al. Treatment of large impacted proximal ureteral stones: randomized comparison of percutaneous antegrade ureterolithotripsy versus retrograde ureterolithotripsy. *J Endourol*, 2008. 22: 913. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18429682>
288. 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>
289. 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>
290. 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>
291. 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>
292. 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>
293. 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>
294. 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>
295. 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>
296. 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>
297. 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>
298. Pierre, S., et al. Holmium laser for stone management. *World J Urol*, 2007. 25: 235. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17340157>
299. 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>
300. 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>
301. 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>
302. John, T.T., et al. Adjunctive tamsulosin improves stone free rate after ureteroscopic lithotripsy of large renal and ureteric calculi: a prospective randomized study. *Urology*, 2010. 75: 1040. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19819530>
303. 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>
304. 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>
305. 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>
306. Halebian, 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>
307. 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>
308. Moon, T.D. Ureteral stenting--an obsolete procedure? *J Urol*, 2002. 167: 1984. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11956423>
309. 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>
310. Lee, Y.J., et al. Solifenacin improves double-J stent-related symptoms in both genders following uncomplicated ureteroscopic lithotripsy. *Urolithiasis*, 2013. 41: 247. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23515684>
311. 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>
312. Geavlete, P., et al. Complications of 2735 retrograde semirigid ureteroscopy procedures: a single-center experience. *J Endourol*, 2006. 20: 179. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16548724>
313. 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>
314. Kumar, V., et al. Percutaneous ureterolitholapaxy: the best bet to clear large bulk impacted upper ureteral calculi. *Arch Esp Urol*, 1996. 49: 86. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8678608>
315. 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>
316. 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>

317. 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>
318. 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>
319. 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>
320. 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>
321. 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>
322. 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>
323. 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>
324. 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>
325. 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>
326. 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>
327. 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>
328. 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>
329. Krings, F., et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy retreatment ("stir-up") promotes discharge of persistent caliceal stone fragments after primary extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Urol*, 1992. 148: 1040. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1507326>
330. Fine, J.K., et al. Effect of medical management and residual fragments on recurrent stone formation following shock wave lithotripsy. *J Urol*, 1995. 153: 27. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7966783>
331. Siener, R., et al. Prospective study on the efficacy of a selective treatment and risk factors for relapse in recurrent calcium oxalate stone patients. *Eur Urol*, 2003. 44: 467. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14499683>
332. Cicerello, E., et al. Effect of alkaline citrate therapy on clearance of residual renal stone fragments after extracorporeal shock wave lithotripsy in sterile calcium and infection nephrolithiasis patients. *J Urol*, 1994. 151: 5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8254832>
333. 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>
334. 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>
335. vanSonnenberg, E., et al. Symptomatic renal obstruction or urosepsis during pregnancy: treatment by sonographically guided percutaneous nephrostomy. *AJR Am J Roentgenol*, 1992. 158: 91. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1727366>
336. Semins, M.J., et al. The safety of ureteroscopy during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *J Urol*, 2009. 181: 139. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19012926>
337. 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>
338. 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>
339. Toth, C., et al. Percutaneous nephrolithotomy in early pregnancy. *Int Urol Nephrol*, 2005. 37: 1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16132747>
340. 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>
341. 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>
342. 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>
343. Assimos, D.G. Nephrolithiasis in patients with urinary diversion. *J Urol*, 1996. 155: 69. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7490901>
344. 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>
345. 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>
346. 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>
347. 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>
348. 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>

349. 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>
350. 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>
351. 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>
352. 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>
353. 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>
354. 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>
355. Cho, D.K., et al. Urinary calculi in renal transplant recipients. *Transplantation*, 1988. 45: 899. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3285534>
356. Hayes, J.M., et al. Renal transplant calculi. A reevaluation of risks and management. *Transplantation*, 1989. 47: 949. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2660356>
357. Shoskes, D.A., et al. Urological complications in 1,000 consecutive renal transplant recipients. *J Urol*, 1995. 153: 18. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7966766>
358. Klingler, H.C., et al. Urolithiasis in allograft kidneys. *Urology*, 2002. 59: 344. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11880067>
359. Trivedi, A., et al. Management of calculi in a donor kidney. *Transplant Proc*, 2007. 39: 761. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17445593>
360. Yigit, B., et al. Stone disease in kidney transplantation. *Transplant Proc*, 2004. 36: 187. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15013342>
361. 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>
362. Challacombe, B., et al. Multimodal management of urolithiasis in renal transplantation. *BJU Int*, 2005. 96: 385. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16042735>
363. Rifaioglu, M.M., et al. Percutaneous management of stones in transplanted kidneys. *Urology*, 2008. 72: 508. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18653217>
364. Minon Cifuentes, J., et al. Percutaneous nephrolithotomy in transplanted kidney. *Urology*, 1991. 38: 232. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1887537>
365. 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>
366. 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>
367. 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>
368. Lu, H.F., et al. Donor-gifted allograft urolithiasis: early percutaneous management. *Urology*, 2002. 59: 25. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11796274>
369. Rhoderick, T.M., et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy in the renal transplant patient: a case report and review of literature. *Clin Transplant*, 1992. 6: 375. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10147926>
370. Atala, A., et al. Extracorporeal shock-wave lithotripsy in transplanted kidney. *Urology*, 1993. 41: 60. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8420082>
371. Raboy, A., et al. Laparoscopic ureterolithotomy. *Urology*, 1992. 39: 223. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1532102>
372. Gaur, D.D. Retroperitoneal endoscopic ureterolithotomy: our experience in 12 patients. *J Endourol*, 1993. 7: 501. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8124346>
373. Gaur, D.D. Retroperitoneal laparoscopic ureterolithotomy. *World J Urol*, 1993. 11: 175. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8401638>
374. Gaur, D.D., et al. Retroperitoneal laparoscopic pyelolithotomy. *J Urol*, 1994. 151: 927. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8126827>
375. Escovar Diaz, P., et al. [Laparoscopic ureterolithotomy]. *Arch Esp Urol*, 1993. 46: 633. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8239742>
376. Locke, D.R., et al. Extracorporeal shock-wave lithotripsy in horseshoe kidneys. *Urology*, 1990. 35: 407. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2336770>
377. Somani, B.K., et al. E33 Outcome of ureteroscopy for stone disease in patients with horseshoe kidney (HSK): Results from a systematic review of literature. *Eur Urol Suppl*. 12: 41. [No abstract available].
378. 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>
379. 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>
380. Berkman, D.S., et al. Treatment outcomes after endopyelotomy performed with or without simultaneous nephrolithotomy: 10-year experience. *J Endourol*, 2009. 23: 1409. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19694529>
381. 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>
382. Skolarikos, A., et al. Ureteropelvic obstruction and renal stones: etiology and treatment. *Urolithiasis*, 2015. 43: 5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25362543>
383. Reis-Santos, R.-S., Age of first stone episode., in *Urolithiasis*, Rodgers AL, Hess B, Khan SR, Preminger GM, Eds. 2000, University of Cape Town, Cape Town.
384. Robertson WG, et al., Possible causes of the changing pattern of the age of onset of urinary stone disease in the UK., in *Urolithiasis*, Rodgers AL, Hess B, Khan SR, Preminger GM, Eds. 2000, University of Cape Town, Cape Town.

385. Djelloul, Z., et al. [Urinary stones in Western Algeria: study of the composition of 1,354 urinary stones in relation to their anatomical site and the age and gender of the patients]. *Prog Urol*, 2006. 16: 328. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16821346>
386. Sarica, K. Pediatric urolithiasis: etiology, specific pathogenesis and medical treatment. *Urol Res*, 2006. 34: 96. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16432692>
387. Sarica, K. Medical aspect and minimal invasive treatment of urinary stones in children. *Arch Ital Urol Androl*, 2008. 80: 43. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18683808>
388. Sayasone, S., et al. Bladder stones in childhood: a descriptive study in a rural setting in Saravan Province, Lao PDR. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 2004. 35 Suppl 2: 50. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15906634>
389. Aldaqadossi, H.A., et al. Efficacy and safety of tamsulosin as a medical expulsive therapy for stones in children. *Arab J Urol*, 2015. 13: 107. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26413330>
390. Aydogdu, O., et al. Effectiveness of doxazosin in treatment of distal ureteral stones in children. *J Urol*, 2009. 182: 2880. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19846149>
391. Mokhless, I., et al. Tamsulosin for the management of distal ureteral stones in children: a prospective randomized study. *J Pediatr Urol*, 2012. 8: 544. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22099477>
392. Glina, F.P., et al. The use of alpha-1 adrenergic blockers in children with distal ureterolithiasis: a systematic review and meta-analysis. *Int Braz J Urol*, 2015. 41: 1049. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26717117>
393. 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>
394. Lahme, S. Shockwave lithotripsy and endourological stone treatment in children. *Urol Res*, 2006. 34: 112. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16446980>
395. Smaldone, M.C., et al. Contemporary surgical management of pediatric urolithiasis. *Urol Clin North Am*, 2010. 37: 253. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20569803>
396. Landau, E.H., et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy in prepubertal children: 22-year experience at a single institution with a single lithotripter. *J Urol*, 2009. 182: 1835. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19692011>
397. Frick, J., et al. Long-term follow-up after extracorporeal shock wave lithotripsy in children. *Eur Urol*, 1991. 19: 225. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1855529>
398. D'Addressi, A., et al. Is extracorporeal shock wave lithotripsy in pediatrics a safe procedure? *J Pediatr Surg*, 2008. 43: 591. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18405701>
399. 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>
400. Salem, H.K., et al. Slow vs rapid delivery rate shock wave lithotripsy for pediatric renal urolithiasis: a prospective randomized study. *J Urol*, 2014. 191: 1370. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24262496>
401. Aldridge, R.D., et al. Anesthesia for pediatric lithotripsy. *Paediatr Anaesth*, 2006. 16: 236. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16490086>
402. Sarica, K., et al. Long-term follow-up of renal morphology and function in children after lithotripsy. *Urol Int*, 1995. 54: 95. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7747366>
403. Griffin, S.J., et al. Safety of shock wave lithotripsy for treatment of pediatric urolithiasis: 20-year experience. *J Urol*, 2010. 183: 2332. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20400129>
404. Reisinger, K., et al. Pediatric nephrolithiasis: does treatment affect renal growth? *Urology*, 2007. 69: 1190. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17572213>
405. Kurien, A., et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy in children: equivalent clearance rates to adults is achieved with fewer and lower energy shock waves. *BJU Int*, 2009. 103: 81. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18727616>
406. Desai, M. Endoscopic management of stones in children. *Curr Opin Urol*, 2005. 15: 107. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15725934>
407. Straub, M., et al. Pediatric urolithiasis: the current surgical management. *Pediatr Nephrol*, 2010. 25: 1239. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20130924>
408. Smaldone, M.C., et al. Endourological management of pediatric stone disease: present status. *J Urol*, 2009. 181: 17. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19012920>
409. Kapoor, R., et al. Safety and efficacy of percutaneous nephrolithotomy in the pediatric population. *J Endourol*, 2008. 22: 637. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18338958>
410. Hosseini, S.R., et al. One shot tract dilation for percutaneous nephrolithotomy: is it safe and effective in preschool children? *Urol Int*, 2014. 92: 440. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24603110>
411. Song, G., et al. Advantages of tubeless mini-percutaneous nephrolithotomy in the treatment of preschool children under 3 years old. *J Pediatr Surg*, 2015. 50: 655. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25840082>
412. Samad, L., et al. Tubed vs tubeless PCNL in children. *J Pak Med Assoc*, 2012. 62: 892. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23139970>
413. 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>
414. Erturhan, S., et al. Ureteroscopic management of ureteral calculi in children. *J Endourol*, 2007. 21: 397. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17451329>
415. Basiri, A., et al. A multicenter, randomized, controlled trial of transureteral and shock wave lithotripsy--which is the best minimally invasive modality to treat distal ureteral calculi in children? *J Urol*, 2010. 184: 1106. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20650490>
416. Basiri, A., et al. Ureteral calculi in children: what is best as a minimally invasive modality? *Urol J*, 2008. 5: 67. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18592456>
417. 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>
418. Safwat, A.S., et al. Experience with ureteroscopic holmium laser lithotripsy in children. *Pediatr Surg Int*, 2008. 24: 579. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18365216>

419. 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>
420. Ishii, H., et al. Flexible ureteroscopy and lasertripsy (FURSL) for paediatric renal calculi: results from a systematic review. *J Pediatr Urol*, 2014. 10: 1020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25241397>
421. 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>
422. Gokce, M.I., et al. Effect of Prestiting on Success and Complication Rates of Ureterorenoscopy in Pediatric Population. *J Endourol*, 2016. 30: 850. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27189236>
423. 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>
424. 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>
425. 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>
426. Fragoso, A.C., et al. Minimal access surgery in the management of pediatric urolithiasis. *J Pediatr Urol*, 2009. 5: 42. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18805739>
427. Elderwy, A.A., et al. Dissolution therapy versus shock wave lithotripsy for radiolucent renal stones in children: a prospective study. *J Urol*, 2014. 191: 1491. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24679880>
428. Sarica, K., et al. Effect of potassium citrate therapy on stone recurrence and regrowth after extracorporeal shockwave lithotripsy in children. *J Endourol*, 2006. 20: 875. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17144854>
429. 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>
430. 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>
431. 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>
432. 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>
433. Coe, F.L., et al. Kidney stone disease. *J Clin Invest*, 2005. 115: 2598. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16200192>
434. 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>
435. Assimos, D., et al. Urine evaluation. In: 2nd International Consultation on Stone Disease. Denstedt J, Khoury S, Eds. Health Publications 2007.
436. Hesse A, et al. Urinary Stones: Diagnosis, Treatment and Prevention of Recurrence., in *Uric acid stones*. 2002, S Karger AG; Basel.
437. 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>
438. 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>
439. 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>
440. 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., J.L.a.J.W. AP Evan, Jr, Editor. 2007, American Institute of Physics: Melville, New York
441. 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>
442. 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>
443. 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>
444. 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>
445. 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>
446. 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>
447. 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>
448. 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>
449. 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>
450. 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>
451. 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>
452. 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>
453. 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>

454. 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>
455. 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>
456. 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>
457. 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>
458. 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>
459. 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>
460. 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>
461. 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>
462. Coe, F.L. Hyperuricosuric calcium oxalate nephrolithiasis. *Adv Exp Med Biol*, 1980. 128: 439. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7424690>
463. Hyperuricosuric calcium stone disease, in *Kidney Stones: Medical and Surgical Management*, F.M. Coe FL, Pak CYC, Parks JH, Preminger GM, Editor. 1996, Lippincott-Raven: Philadelphia.
464. 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>
465. Madore, F., et al. Nephrolithiasis and risk of hypertension. *Am J Hypertens*, 1998. 11: 46. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9504449>
466. 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>
467. 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>
468. 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>
469. 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>
470. 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>
471. 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>
472. 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>
473. Lojanapivat, 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>
474. 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>
475. 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>
476. Miano L, et al. A placebo controlled double-blind study of allopurinol in severe recurrent idiopathic renal lithiasis, in *Urolithiasis and Related Clinical Research*, S.L. Schwille PO, Robertson WG, Vahlensieck W, Editor. 1985, Plenum Press: New York.
477. 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>
478. 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*, P. Schwille, L. Smith, W. Robertson & W. Vahlensieck, Editors. 1985, Springer US.
479. Smith, M.J. Placebo versus allopurinol for renal calculi. *J Urol*, 1977. 117: 690. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/875139>
480. 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>
481. 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>
482. 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>
483. 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. [http://www.ejinme.com/article/S0953-6205\(13\)00364-6/abstract](http://www.ejinme.com/article/S0953-6205(13)00364-6/abstract)
484. 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>
485. 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>
486. 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>

487. 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>
488. 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>
489. Hoppe, B., et al. The primary hyperoxalurias. *Kidney Int*, 2009. 75: 1264. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19225556>
490. 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>
491. Brocks, P., et al. Do thiazides prevent recurrent idiopathic renal calcium stones? *Lancet*, 1981. 2: 124. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6361755>
492. 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>
493. 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>
494. 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>
495. 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>
496. 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>
497. 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>
498. 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, Akademityrck AB: Edsbruk, Sweden.
499. 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>
500. 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>
501. Pak, C.Y., et al. Management of cystine nephrolithiasis with alpha-mercaptopyronylglycine. *J Urol*, 1986. 136: 1003. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3534301>
502. 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>
503. 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>
504. 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>
505. 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>
506. 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>
507. 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>
508. 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>
509. 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>
510. 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>
511. 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>
512. 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>
513. 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>
514. Peter Maxwell A. Genetic renal abnormalities. *Medicine*, 2007. 35: 386. [http://www.medicinejournal.co.uk/article/S1357-3039\(07\)00109-0/abstract](http://www.medicinejournal.co.uk/article/S1357-3039(07)00109-0/abstract)
515. 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>
516. Cameron, M.A., et al. Uric acid nephrolithiasis. *Urol Clin North Am*, 2007. 34: 335. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17678984>
517. 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>
518. 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>
519. 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>
520. 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>
521. Miano, R., et al. Stones and urinary tract infections. *Urol Int*, 2007. 79 Suppl 1: 32. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17726350>

522. Rodman JS, et al. Diagnosis and treatment of uric acid calculi., in *Kidney Stones. Medical and Surgical Management*, F.M. Coe FL, Pak CYC, Parks JH, Preminger GM., Editor. 1996, Lippincott- Raven: Philadelphia.
523. Low, R.K., et al. Uric acid-related nephrolithiasis. *Urol Clin North Am*, 1997. 24: 135. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9048857>
524. Shekarriz, B., et al. Uric acid nephrolithiasis: current concepts and controversies. *J Urol*, 2002. 168: 1307. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12352383>
525. 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>
526. 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>
527. 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>
528. 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>
529. 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>
530. 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>
531. Bichler, K.H., et al. Urinary infection stones. *Int J Antimicrob Agents*, 2002. 19: 488. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12135839>
532. 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>
533. Thompson, R.B., et al. Bacteriology of infected stones. *Urology*, 1973. 2: 627. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4587909>
534. 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>
535. 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.
536. 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>
537. 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>
538. 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>
539. Milliner, D.S., et al. Urolithiasis in pediatric patients. *Mayo Clin Proc*, 1993. 68: 241. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8474265>
540. Rogers, A., et al. Management of cystinuria. *Urol Clin North Am*, 2007. 34: 347. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17678985>
541. 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>
542. 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>
543. 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>
544. Nakagawa, Y., et al. Clinical use of cystine supersaturation measurements. *J Urol*, 2000. 164: 1481. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11025687>
545. 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>
546. Ng, C.S., et al. Contemporary management of cystinuria. *J Endourol*, 1999. 13: 647. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10608516>
547. Biyani, C.S., et al. Cystinuria—diagnosis and management. *EAU-EBU Update Series* 2006. 4: 175. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
548. Matlaga, B.R., et al. Drug-induced urinary calculi. *Rev Urol*, 2003. 5: 227. http://eu-acme.org/europeanurology/upload_articles/Cystinuria.pdf
549. 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>
550. Nakagawa, Y., et al. A modified cyanide-nitroprusside method for quantifying urinary cystine concentration that corrects for creatinine interference. *Clin Chim Acta*, 1999. 289: 57. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10556653>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ К РЕКОМЕНДАЦИЯМ ПО ДЕТСКОЙ УРОЛОГИИ

1. Stein, R., et al. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. *Eur Urol*, 2015. 67: 546. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25477258>
2. Tekgul, S., et al. EAU guidelines on vesicoureteral reflux in children. *Eur Urol*, 2012. 62: 534. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22698573>
3. 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/27687532>

4. Silay, M.S., et al. The role of antibiotic prophylaxis in antenatal hydronephrosis: A systematic review. *J Ped Urol*, 2017. prior to print <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22866674>
5. Phillips, B., et al. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009. 1998. 2014. <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>
6. 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>
7. 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>
8. 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>
9. 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>
10. 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>
11. 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>
12. Zavras, N., et al. Conservative treatment of phimosis with fluticasone propionate 0.05%: a clinical study in 1185 boys. *J Pediatr Urol*, 2009. 5: 181. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19097823>
13. 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>
14. 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>
15. 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>
16. 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>
17. Miernik, A., et al. Complete removal of the foreskin--why? *Urol Int*, 2011. 86: 383. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21474914>
18. 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>
19. 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>
20. 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>
21. Wiswell, T.E. The prepuce, urinary tract infections, and the consequences. *Pediatrics*, 2000. 105: 860. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10742334>
22. 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>
23. 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>
24. American Academy of Pediatrics: Report of the Task Force on Circumcision. *Pediatrics*, 1989. 84: 388. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2664697>
25. 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>
26. 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.
27. 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>
28. 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>
29. 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>
30. 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>
31. Ross, J.H., Circumcision: Pro and con., in *Pediatric urology for the general urologist.*, J.S. Elder, Editor. 1996, Igaku-Shoin: New York.
32. 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>
33. Anand, A., et al. Mannitol for paraphimosis reduction. *Urol Int*, 2013. 90: 106. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23257575>
34. DeVries, C.R., et al. Reduction of paraphimosis with hyaluronidase. *Urology*, 1996. 48: 464. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8804504>
35. 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>
36. Berkowitz, G.S., et al. Prevalence and natural history of cryptorchidism. *Pediatrics*, 1993. 92: 44. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8100060>
37. 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>
38. Kollin, C., et al. Cryptorchidism: a clinical perspective. *Pediatr Endocrinol Rev*, 2014. 11 Suppl 2: 240. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24683948>

39. 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>
40. 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>
41. 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>
42. 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>
43. 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>
44. 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>
45. 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>
46. 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>
47. 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>
48. 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>
49. 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>
50. Tasian, G.E., et al. Diagnostic imaging in cryptorchidism: utility, indications, and effectiveness. *J Pediatr Surg*, 2011. 46: 2406. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22152893>
51. 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>
52. 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>
53. 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>
54. 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>
55. 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>
56. 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>
57. 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>
58. Forest, M.G., et al. Effects of human chorionic gonadotropin, androgens, adrenocorticotropic 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>
59. 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>
60. 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>
61. 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>
62. Hadziselimovic, F., et al. Long-term effect of luteinizing hormone-releasing hormone analogue (buserelin) on cryptorchid testes. *J Urol*, 1987. 138: 1043. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9258170>
63. 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/16600785>
64. 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/2888905>
65. 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>
66. 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>
67. 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>
68. 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>
69. 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>
70. Ziylan, O., et al. Failed orchiopexy. *Urol Int*, 2004. 73: 313. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15604574>
71. 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>
72. 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>

73. 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>
74. 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>
75. 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>
76. 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>
77. Cortesi, N., et al. Diagnosis of bilateral abdominal cryptorchidism by laparoscopy. *Endoscopy*, 1976. 8: 33. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16743>
78. Jordan, G.H., et al. Laparoscopic single stage and staged orchiopexy. *J Urol*, 1994. 152: 1249. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7915336>
79. 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>
80. Snodgrass, W.T., et al. Scrotal exploration for unilateral nonpalpable testis. *J Urol*, 2007. 178: 1718. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17707015>
81. 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>
82. Patil, K.K., et al. Laparoscopy for impalpable testes. *BJU Int*, 2005. 95: 704. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15784081>
83. 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>
84. 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>
85. 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>
86. 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>
87. 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>
88. Radmayr, C., et al. Long-term outcome of laparoscopically managed nonpalpable testes. *J Urol*, 2003. 170: 2409.
89. 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>
90. 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>
91. 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>
92. 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>
93. 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>
94. 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>
95. 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>
96. Lee, P.A. Fertility after cryptorchidism: epidemiology and other outcome studies. *Urology*, 2005. 66: 427. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16098371>
97. 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>
98. 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>
99. 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>
100. 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>
101. 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>
102. 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>
103. Kapur, P., et al. Pediatric hernias and hydroceles. *Pediatr Clin North Am*, 1998. 45: 773. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9728185>
104. 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.
105. Schneck, F.X., et al., Abnormalities of the testes and scrotum and their surgical management in Campbell's Urology, 2002, WB Saunders: Philadelphia.
106. Rubenstein, R.A., et al. Benign intrascrotal lesions. *J Urol*, 2004. 171: 1765. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15076274>
107. 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>
108. Skoog, S.J. Benign and malignant pediatric scrotal masses. *Pediatr Clin North Am*, 1997. 44: 1229. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9326960>

109. 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>
110. Stringer, M.D., et al. Patent processus vaginalis., in *Pediatric urology*, 2001, WB Saunders: Philadelphia.
111. 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>
112. 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>
113. 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>
114. 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>
115. Cavusoglu, Y.H., et al. Acute scrotum -- etiology and management. *Indian J Pediatr*, 2005. 72: 201. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15812112>
116. 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>
117. 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>
118. 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>
119. 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>
120. 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>
121. 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>
122. 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>
123. 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>
124. 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>
125. 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>
126. 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>
127. 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>
128. 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>
129. 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>
130. 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>
131. Singh, S., et al. Acute scrotum in children: a rare presentation of acute, non-perforated appendicitis. *Pediatr Surg Int*, 2003. 19: 298.
132. 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>
133. 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>
134. D'Andrea, A., et al. US in the assessment of acute scrotum. *Crit Ultrasound J*, 2013. 5: S8. <http://www.criticalultrasoundjournal.com/content/5/S1/S8>
135. Davis, J.E., et al. Scrotal emergencies. *Emerg Med Clin North Am*, 2011. 29: 469. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21782069>
136. 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>
137. 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>
138. 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>
139. 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>
140. 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>
141. 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>
142. Sauvat, F., et al. [Age for testicular torsion?]. *Arch Pediatr*, 2002. 9: 1226. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12536102>
143. 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>
144. 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>

145. 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>
146. 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/23826981>
147. 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>
148. 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>
149. 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>
150. 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>
151. 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>
152. 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>
153. 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>
154. 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>
155. 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>
156. 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>
157. 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>
158. 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. <http://pubs.rsna.org/doi/abs/10.1148/radiology.207.1.9530319>
159. 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>
160. 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>
161. 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>
162. 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>
163. 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>
164. 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>
165. 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>
166. 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>
167. 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>
168. 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>
169. 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>
170. 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>
171. 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>
172. 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>
173. 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>
174. 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>
175. 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>
176. 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>
177. 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>
178. 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>
179. 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>

180. Gielchinsky, I., et al. Pregnancy Rates after Testicular Torsion. *J Urol*, 2016. 196: 852. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27117442>
181. 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>
182. 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>
183. 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>
184. Springer, A., et al. Worldwide prevalence of hypospadias. *J Pediatr Urol*, 2016. 12: 152 e1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26810252>
185. 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>
186. 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>
187. Mouriquand, O.D., et al. Hypospadias., in *Pediatric Urology*, 2001, WB Saunders: Philadelphia.
188. 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>
189. Norgaard, M., et al. Maternal use of oral contraceptives during early pregnancy and risk of hypospadias in male offspring. *Urology*, 2009. 74: 583. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19592074>
190. 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>
191. 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>
192. Belman, A.B., Hypospadias and chordee, in *Clinical Pediatric Urology 2002*, Martin Dunitz: London.
193. 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>
194. 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.
195. 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>
196. 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>
197. 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>
198. 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>
199. 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>
200. 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>
201. 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>
202. 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>
203. 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>
204. 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>
205. 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>
206. 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>
207. 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>
208. 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>
209. 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>
210. 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>
211. 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>
212. 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>
213. 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>
214. 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.
215. 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>

216. 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>
217. 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>
218. 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>
219. 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>
220. 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>
221. 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>
222. Bracka, A. Hypospadias repair: the two-stage alternative. *Br J Urol*, 1995. 76 Suppl 3: 31. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8535768>
223. 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>
224. 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>
225. 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>
226. 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>
227. 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>
228. 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>
229. 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>
230. 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>
231. 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>
232. 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>
233. 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>
234. 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>
235. 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>
236. 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>
237. 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>
238. 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>
239. 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>
240. 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>
241. 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>
242. 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>
243. 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>
244. 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>
245. 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>
246. 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>
247. 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>
248. 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>
249. 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>

250. 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>
251. Nyirady, P., et al. Management of congenital penile curvature. *J Urol*, 2008. 179: 1495. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18295273>
252. 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>
253. Ebbehøj, J., et al. Congenital penile angulation. *Br J Urol*, 1987. 60: 264. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3676675>
254. 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>
255. Yachia, D., et al. The incidence of congenital penile curvature. *J Urol*, 1993. 150: 1478. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8411431>
256. 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>
257. 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>
258. Gittes, R.F., et al. Injection technique to induce penile erection. *Urology*, 1974. 4: 473. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4418594>
259. 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>
260. Yachia, D. Modified corporoplasty for the treatment of penile curvature. *J Urol*, 1990. 143: 80. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2294269>
261. Rehman, J., et al. Results of surgical treatment for abnormal penile curvature: Peyronie's disease and congenital deviation by modified Nesbit plication (tunica shaving and plication). *J Urol*, 1997. 157: 1288. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9120923>
262. 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>
263. 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>
264. 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>
265. 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>
266. 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>
267. 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>
268. Kogan, S.J., The pediatric varicocele. In: *Pediatric urology*, 2001, WB Saunders: Philadelphia.
269. 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>
270. 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>
271. 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>
272. Li, F., et al. Effect of varicolectomy on testicular volume in children and adolescents: a meta-analysis. *Urology*, 2012. 79: 1340. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22516359>
273. Kocvara, R., et al. Division of lymphatic vessels at varicolectomy 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>
274. 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>
275. Laven, J.S., et al. Effects of varicocele treatment in adolescents: a randomized study. *Fertil Steril*, 1992. 58: 756.
276. 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>
277. 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>
278. 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>
279. Dubin, L., et al. Varicocele size and results of varicolectomy in selected subfertile men with varicocele. *Fertil Steril*, 1970. 21: 606. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5433164>
280. 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>
281. 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>
282. 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>
283. 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>
284. 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>

285. 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>
286. 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>
287. Kocvara, R., et al. Lymphatic sparing laparoscopic varicocelectomy: a microsurgical repair. *J Urol*, 2005. 173: 1751. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15821575>
288. 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>
289. Marmar, J., et al. New scientific information related to varicoceles. *J Urol*, 2003. 170: 2371. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14634419>
290. 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>
291. 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>
292. 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>
293. 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>
294. 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/24314819>
295. Fast, A.M., et al. Adolescent varicocelectomy: does artery sparing influence recurrence rate and/or catch-up growth? *Andrology*, 2014. 2: 159.
296. 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>
297. 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>
298. 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>
299. 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>
300. 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>
301. Kunin, C.M., et al. Sensitivity of a nitrite indicator strip method in detecting bacteriuria in preschool girls. *Pediatrics*, 1977. 60: 244. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/887340>
302. 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>
303. Winberg, J., et al. Epidemiology of symptomatic urinary tract infection in childhood. *Acta Paediatr Scand Suppl*, 1974: 1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4618418>
304. 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>
305. 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>
306. 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>
307. 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>
308. Shortliffe, L.M.D., et al., Pediatric urinary tract infections. in *Pediatric Urology*, 2001, Saunders: Philadelphia.
309. 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>
310. 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>
311. Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement. Subcommittee on Urinary Tract Infection. *Pediatrics*, 1999. 103: 843. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10103321>
312. 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>
313. 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>
314. Tullus, K. Difficulties in diagnosing urinary tract infections in small children. *Pediatr Nephrol*, 2011. 26: 1923. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21773821>
315. 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.
316. 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>
317. 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>
318. 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>
319. 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>

320. 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>
321. 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>
322. 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>
323. 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>
324. 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/8142792>
325. Hildebrand, W.L., et al. Suprapubic bladder aspiration in infants. *Am Fam Physician*, 1981. 23: 115. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7234629>
326. 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>
327. 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>
328. 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>
329. 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>
330. 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>
331. 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>
332. 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>
333. Kass, E.H. Asymptomatic infections of the urinary tract. *Trans Assoc Am Physicians*, 1956. 69: 56. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13380946>
334. 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>
335. Bollgren, I., et al. Low urinary counts of P-fimbriated *Escherichia coli* in presumed acute pyelonephritis. *Arch Dis Child*, 1984. 59: 102.
336. 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>
337. Grabe, M., et al., EAU Guidelines on Urological Infections. Presented at the EAU Annual Congress, ed. European Association of Urology. 2011, Arnhem, The Netherlands
338. 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>
339. 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>
340. Shiraiishi, 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>
341. 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>
342. Siomou, E., et al. Implications of ^{99m}Tc-DMSA scintigraphy performed during urinary tract infection in neonates. *Pediatrics*, 2009. 124: 881. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19661052>
343. 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>
344. 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>
345. 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>
346. 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>
347. 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>
348. 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>
349. 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>
350. 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>
351. 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>
352. 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>
353. 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>

354. 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>
355. 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>
356. 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>
357. 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>
358. 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>
359. 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>
360. 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>
361. 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>
362. 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>
363. Montini, G., et al. Antibiotic treatment for pyelonephritis in children: multicentre randomised controlled non-inferiority trial. *Bmj*, 2007. 335: 386. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17611232>
364. 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>
365. Klar, A., et al. Focal bacterial nephritis (lobar nephronia) in children. *J Pediatr*, 1996. 128: 850. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8648547>
366. 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>
367. 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>
368. Kizilca, O., et al. Risk factors for community-acquired urinary tract infection caused by ESBL- producing bacteria in children. *Pediatr Int*, 2012. 54: 858. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22882781>
369. Tratselas, A., et al. Outcome of urinary tract infections caused by extended spectrum beta- lactamase-producing Enterobacteriaceae in children. *Pediatr Infect Dis J*, 2011. 30: 707. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21248655>
370. Naber, K.G., et al., EAU/International Consultation on Urological Infections 2010, European Association of Urology: The Netherlands.
371. 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>
372. 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>
373. 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>
374. 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.
375. 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>
376. 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>
377. 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>
378. 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>
379. 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>
380. 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>
381. 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>
382. 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>
383. 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>
384. 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>
385. 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>
386. 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>

387. 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>
388. 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>
389. 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>
390. 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/26473630>
391. Hoebeke, P., et al. Diagnostic evaluation of children with daytime incontinence. *J Urol*, 2010. 183: 699. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20022025>
392. 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>
393. Farhat, W., et al. The dysfunctional voiding scoring system: quantitative standardization of dysfunctional voiding symptoms in children. *J Urol*, 2000. 164: 1011.
394. 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>
395. 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>
396. 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>
397. 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>
398. 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>
399. Bower, W.F., et al. A review of non-invasive electro neuromodulation as an intervention for non- neurogenic bladder dysfunction in children. *Neurourol Urodyn*, 2004. 23: 63. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14694460>
400. 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/10792172>
401. 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>
402. 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>
403. 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>
404. 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>
405. Featherstone, N., et al. Ephedrine hydrochloride: novel use in the management of resistant non- neurogenic daytime urinary incontinence in children. *J Pediatr Urol*, 2013. 9: 915. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23332206>
406. 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>
407. 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>
408. 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>
409. 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>
410. 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>
411. 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>
412. 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>
413. Neveus, T., et al. Enuresis--background and treatment. *Scand J Urol Nephrol Suppl*, 2000. 1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11196246>
414. 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>
415. Hjalmas, K., et al. Nocturnal enuresis: an international evidence based management strategy. *J Urol*, 2004. 171: 2545. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10419258>
416. 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>
417. 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>
418. 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>

419. Glazener, C.M., et al. Desmopressin for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002: CD002112. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12137645>
420. 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>
421. 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>
422. Bauer, S.B. The management of the myelodysplastic child: a paradigm shift. *BJU Int*, 2003. 92 Suppl 1: 23. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
423. Lapidus, J., et al. Clean, intermittent self-catheterization in the treatment of urinary tract disease. 1972. *J Urol*, 2002. 167: 1131. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
424. Retik, A.B., et al. Cutaneous ureteroileostomy in children. *N Engl J Med*, 1967. 277: 217. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
425. Bauer, S.B., *The management of spina bifida from birth onwards.*, in *Paediatric urology*, R.H. Whitaker & J.R. Woodard, Eds. 1985, Butterworths: London.
426. Bauer, S.B., *Early evaluation and management of children with spina bifida.*, in *Urologic surgery in neonates and young infants.*, L.R. King, Editor. 1988, WB Saunders: Philadelphia.
427. Hunt, G.M., et al. The pattern of congenital renal anomalies associated with neural-tube defects. *Dev Med Child Neurol*, 1987. 29: 91. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3556803>
428. Wilcock, A.R., et al. Deformities of the renal tract in children with meningomyelocele and hydrocephalus, compared with those of children showing no such central nervous system deformities. *Br J Urol*, 1970. 42: 152. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5420153>
429. Pierre-Kahn, A., et al. Congenital lumbosacral lipomas. *Childs Nerv Syst*, 1997. 13: 298. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9272285>
430. 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>
431. 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>
432. Casado, J.S., et al. [Urodynamic assessment of the voiding phase in childhood]. *Arch Esp Urol*, 2002. 55: 177.
433. 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>
434. Norgaard, J.P., et al. Standardization and definitions in lower urinary tract dysfunction in children. *International Children's Continence Society. Br J Urol*, 1998. 81 Suppl 3: 1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9634012>
435. Agarwal, S.K., et al. Urodynamic correlates of resolution of reflux in meningomyelocele patients. *J Urol*, 1997. 158: 580. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9224367>
436. Ghoniem, G.M., et al. The value of leak pressure and bladder compliance in the urodynamic evaluation of meningomyelocele patients. *J Urol*, 1990. 144: 1440. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2231938>
437. Ghoniem, G.M., et al. Detrusor properties in myelomeningocele patients: in vitro study. *J Urol*, 1998. 159: 2193. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9598568>
438. Palmer, L.S., et al. Age related bladder capacity and bladder capacity growth in children with myelomeningocele. *J Urol*, 1997. 158: 1261. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9258190>
439. Tanikaze, S., et al. [Cystometric examination for neurogenic bladder of neonates and infants]. *Hinyokika Kiyo*, 1991. 37: 1403. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1767767>
440. Zoller, G., et al. Pre- and postoperative urodynamic findings in children with tethered spinal cord syndrome. *Eur Urol*, 1991. 19: 139. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2022217>
441. Webb, R.J., et al. Measurement of voiding pressures on ambulatory monitoring: comparison with conventional cystometry. *Br J Urol*, 1990. 65: 152. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2317646>
442. 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>
443. McInerney, P.D., et al. Ambulatory urodynamics. *Br J Urol*, 1991. 67: 272. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2021814>
444. Yeung, C.K., et al. Natural filling cystometry in infants and children. *Br J Urol*, 1995. 75: 531. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7788266>
445. Swithinbank, L.V., et al. Role of ambulatory urodynamic monitoring in clinical urological practice. *Neurourol Urodyn*, 1999. 18: 215. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10338442>
446. Rodriguez-Ruiz, M., et al. Study of kidney damage in paediatric patients with neurogenic bladder and its relationship with the pattern of bladder function and treatment received. *Actas Urol Esp*, 2016. 40: 37. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26183019>
447. McGuire, E.J., et al. Prognostic value of urodynamic testing in myelodysplastic patients. 1981. *J Urol*, 2002. 167: 1049. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11905876>
448. 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>
449. 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>
450. Bauer, S.B. The argument for early assessment and treatment of infants with spina bifida *Dialogues Pediatr Urol* 2000. 23: 2.
451. Kaefer, M., et al. Improved bladder function after prophylactic treatment of the high risk neurogenic bladder in newborns with myelomeningocele. *J Urol*, 1999. 162: 1068. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10458433>
452. Kasabian, N.G., et al. The prophylactic value of clean intermittent catheterization and anticholinergic medication in newborns and infants with myelodysplasia at risk of developing urinary tract deterioration. *Am J Dis Child*, 1992. 146: 840.
453. Kaufman, A.M., et al. Decreased bladder compliance in patients with myelomeningocele treated with radiological observation. *J Urol*, 1996. 156: 2031. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8965337>

454. Lin-Dyken, D.C., et al. Follow-up of clean intermittent catheterization for children with neurogenic bladders. *Urology*, 1992. 40: 525. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1466106>
455. Wang, S.C., et al. Urethral dilation in the management of urological complications of myelodysplasia. *J Urol*, 1989. 142: 1054. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2795730>
456. 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>
457. Park, J.M. Early reduction of mechanical load of the bladder improves compliance: experimental and clinical observations. *Dialogues Pediatr Urol* 2000. 23: 6.
458. Joseph, D.B., et al. Clean, intermittent catheterization of infants with neurogenic bladder. *Pediatrics*, 1989. 84: 78. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2740179>
459. 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>
460. Baskin, L.S., et al. Treatment of infants with neurogenic bladder dysfunction using anticholinergic drugs and intermittent catheterisation. *Br J Urol*, 1990. 66: 532. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2249125>
461. Connor, J.P., et al. Early cystometrograms can predict the response to intravesical instillation of oxybutynin chloride in myelomeningocele patients. *J Urol*, 1994. 151: 1045. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8126787>
462. Ellsworth, P.I., et al. Use of tolterodine in children with neurogenic detrusor overactivity: relationship between dose and urodynamic response. *J Urol*, 2005. 174: 1647. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16148673>
463. Ferrara, P., et al. Side-effects of oral or intravesical oxybutynin chloride in children with spina bifida. *BJU Int*, 2001. 87: 674. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11350411>
464. Franco, I. Overactive bladder in children. Part 2: Management. *J Urol*, 2007. 178: 769. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17631323>
465. 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>
466. 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>
467. 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>
468. 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>
469. Deshpande, A.V., et al. Study of botulinum toxin A in neurogenic bladder due to spina bifida in children. *ANZ J Surg*, 2010. 80: 250. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20575951>
470. Game, X., et al. Botulinum toxin-A (Botox) intradetrusor injections in children with neurogenic detrusor overactivity/ neurogenic overactive bladder: a systematic literature review. *J Pediatr Urol*, 2009. 5: 156. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19264554>
471. 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>
472. Schulte-Baukloh, H., et al. Repeated botulinum-A toxin injections in treatment of children with neurogenic detrusor overactivity. *Urology*, 2005. 66: 865. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16230156>
473. Schulte-Baukloh, H., et al. Botulinum-A toxin in the treatment of neurogenic bladder in children. *Pediatrics*, 2002. 110: 420. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12814690>
474. Leippold, T., et al. Botulinum toxin as a new therapy option for voiding disorders: current state of the art. *Eur Urol*, 2003. 44: 165. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12875934>
475. Lusuardi, L., et al. [Minimally invasive, safe treatment of the neurogenic bladder with botulinum-A- toxin in children with myelomeningocele]. *Aktuelle Urol*, 2004. 35: 49. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14997415>
476. Schroder, A., et al. New strategies for medical management of overactive bladder in children. *Curr Opin Urol*, 2010. 20: 313. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21475074>
477. Schurch, B., et al. Botulinum toxin injections for paediatric incontinence. *Curr Opin Urol*, 2005. 15: 264. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15928517>
478. Smith, C.P., et al. Emerging role of botulinum toxin in the treatment of neurogenic and non- neurogenic voiding dysfunction. *Curr Urol Rep*, 2002. 3: 382. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12354347>
479. Akbar, M., et al. Repeated botulinum-A toxin injections in the treatment of myelodysplastic children and patients with spinal cord injuries with neurogenic bladder dysfunction. *BJU Int*, 2007. 100: 639. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17532858>
480. DasGupta, R., et al. Botulinum toxin in paediatric urology: a systematic literature review. *Pediatr Surg Int*, 2009. 25: 19. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18953547>
481. Kajbafzadeh, A.M., et al. Intravesical injection of botulinum toxin type A: management of neuropathic bladder and bowel dysfunction in children with myelomeningocele. *Urology*, 2006. 68: 1091. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17113899>
482. 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>
483. 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>
484. Younoszai, M.K. Stooling problems in patients with myelomeningocele. *South Med J*, 1992. 85: 718. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1631686>
485. Aksnes, G., et al. Appendicostomy for antegrade enema: effects on somatic and psychosocial functioning in children with myelomeningocele. *Pediatrics*, 2002. 109: 484. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11875145>
486. Krogh, K., et al. [Treatment of anal incontinence and constipation with transanal irrigation]. *Ugeskr Laeger*, 1999. 161: 253. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10025223>

487. Squire, R., et al. The clinical application of the Malone antegrade colonic enema. *J Pediatr Surg*, 1993. 28: 1012. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8229586>
488. Van Savage, J.G., et al. Laparoscopic antegrade continence enema in situ appendix procedure for refractory constipation and overflow fecal incontinence in children with spina bifida. *J Urol*, 2000. 164: 1084. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10958747>
489. Whitehead, W.E., et al. Treatment options for fecal incontinence. *Dis Colon Rectum*, 2001. 44: 131. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11805574>
490. Loening-Baucke, V., et al. Biofeedback training for patients with myelomeningocele and fecal incontinence. *Dev Med Child Neurol*, 1988. 30: 781. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3234607>
491. Marshall, D.F., et al. Altered bladder and bowel function following cutaneous electrical field stimulation in children with spina bifida--interim results of a randomized double-blind placebo- controlled trial. *Eur J Pediatr Surg*, 1997. 7 Suppl 1: 41. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9497117>
492. 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>
493. Hansson, S., et al. Untreated bacteriuria in asymptomatic girls with renal scarring. *Pediatrics*, 1989. 84: 964. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2587151>
494. 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>
495. 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>
496. 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>
497. Nguyen, D.H., et al. Gastric bladder reconstruction. *Urol Clin North Am*, 1991. 18: 649. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1949398>
498. Bandi, G., et al. Comparison of traditional enterocystoplasty and seromuscular colocolocystoplasty lined with urothelium. *J Pediatr Urol*, 2007. 3: 484. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18947800>
499. Duel, B.P., et al. Alternative techniques for augmentation cystoplasty. *J Urol*, 1998. 159: 998. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9474216>
500. 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>
501. 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>
502. 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>
503. 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>
504. 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>
505. 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>
506. 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>
507. 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>
508. 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>
509. 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>
510. Balachandra, B., et al. Adenocarcinoma arising in a gastrocystoplasty. *J Clin Pathol*, 2007. 60: 85. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17213351>
511. Castellan, M., et al. Tumor in bladder reservoir after gastrocystoplasty. *J Urol*, 2007. 178: 1771.
512. 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>
513. 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>
514. 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>
515. Vemulakonda, V.M., et al. Metastatic adenocarcinoma after augmentation gastrocystoplasty. *J Urol*, 2008. 179: 1094. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18206936>
516. Lebowitz, R.L., et al. Neonatal hydronephrosis: 146 cases. *Radiol Clin North Am*, 1977. 15: 49. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/139634>
517. 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>
518. Koff, S.A. Problematic ureteropelvic junction obstruction. *J Urol*, 1987. 138: 390. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3599261>
519. 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>
520. 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>
521. Flashner, S.C., et al., Ureteropelvic junction, in *Clinical Pediatric Urology*. 1976, WB Saunders: Philadelphia.

522. Thomas, D.F. Prenatally detected uropathy: epidemiological considerations. *Br J Urol*, 1998. 81 Suppl 2: 8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9602790>
523. 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>
524. 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>
525. 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>
526. Reddy, P.P., et al. Prenatal diagnosis. Therapeutic implications. *Urol Clin North Am*, 1998. 25: 171. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9633572>
527. 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>
528. 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*.
529. Novick, A.C., et al., *Surgery of the kidney*, in *Campell's Urology*. 1998, WB Saunders: Philadelphia.
530. 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>
531. 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>
532. Reddy, M.N., et al. The laparoscopic pyeloplasty: is there a role in the age of robotics? *Urol Clin North Am*, 2015. 42: 43.
533. 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>
534. 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>
535. 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>
536. 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>
537. 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>
538. 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>
539. 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>
540. Sripathi, V., et al. Primary obstructive megaureter. *J Pediatr Surg*, 1991. 26: 826. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1895193>
541. Fanos, V., et al. Antibiotics or surgery for vesicoureteric reflux in children. *Lancet*, 2004. 364: 1720. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15530633>
542. Sargent, M.A. What is the normal prevalence of vesicoureteral reflux? *Pediatr Radiol*, 2000. 30: 587. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11009294>
543. 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>
544. 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>
545. 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>
546. Pirker, M.E., et al. Familial vesicoureteral reflux: influence of sex on prevalence and expression. *J Urol*, 2006. 176: 1776. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16945647>
547. 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>
548. Menezes, M., et al. Familial vesicoureteral reflux--is screening beneficial? *J Urol*, 2009. 182: 1673. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19692047>
549. 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>
550. 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>
551. 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>
552. 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/20488469>
553. 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>
554. 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>
555. 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>

556. 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>
557. 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>
558. 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>
559. 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>
560. 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>
561. 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>
562. 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>
563. 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>
564. 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>
565. 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>
566. 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>
567. 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>
568. 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>
569. Blumenthal, I. Vesicoureteric reflux and urinary tract infection in children. *Postgrad Med J*, 2006. 82: 31. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16397077>
570. Darge, K., et al. Current status of vesicoureteral reflux diagnosis. *World J Urol*, 2004. 22: 88. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15173954>
571. 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>
572. 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>
573. Snow, B.W., et al. Non-invasive vesicoureteral reflux imaging. *J Pediatr Urol*, 2010. 6: 543.
574. 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>
575. 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>
576. 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>
577. 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>
578. 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>
579. 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>
580. 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>
581. Lidfelt, 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>
582. 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>
583. 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>
584. Sidhu, G., et al. Outcome of isolated antenatal hydronephrosis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Nephrol*, 2006. 21: 218. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16362721>
585. 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>
586. 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>
587. 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>
588. 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>
589. 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>
590. 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>

591. 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>
592. 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>
593. 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.
594. Wheeler, D.M., et al. Interventions for primary vesicoureteric reflux. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004: CD001532. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15266449>
595. 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>
596. 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>
597. 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/20494369>
598. Greenfield, S.P. Antibiotic prophylaxis in pediatric urology: an update. *Curr Urol Rep*, 2011. 12: 126. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21229337>
599. 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>
600. Brandstrom, P., et al. The Swedish reflux trial in children: III. Urinary tract infection pattern. *J Urol*, 2010. 184: 286. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20488494>
601. 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>
602. 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>
603. 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>
604. 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>
605. 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/24095906>
606. 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>
607. 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>
608. 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>
609. Lightner, D.J. Review of the available urethral bulking agents. *Curr Opin Urol*, 2002. 12: 333. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12072655>
610. 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>
611. 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>
612. 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/9507881>
613. Lipski, B.A., et al. Voiding dysfunction after bilateral extravesical ureteral reimplantation. *J Urol*, 1998. 159: 1019.
614. 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/9474222>
615. Kasturi, S., et al. Prospective long-term analysis of nerve-sparing extravesical robotic-assisted laparoscopic ureteral reimplantation. *Urology*, 2012. 79: 680. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22197530>
616. 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>
617. 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>
618. 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>
619. El-Ghoneimi, A. Paediatric laparoscopic surgery. *Curr Opin Urol*, 2003. 13: 329. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12811298>
620. 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>
621. 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/17499791>
622. 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>
623. 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>
624. 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>

625. 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>
626. 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>
627. 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>
628. 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>
629. 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>
630. 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>
631. 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>
632. 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>
633. Stapleton, F.B., et al. Urinary excretion of calcium following an oral calcium loading test in healthy children. *Pediatrics*, 1982. 69: 594.
634. Stapleton, F.B., et al. Hypercalciuria in children with urolithiasis. *Am J Dis Child*, 1982. 136: 675. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7102617>
635. 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/>
636. 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>
637. Bartosh, S.M. Medical management of pediatric stone disease. *Urol Clin North Am*, 2004. 31: 575. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15313066>
638. 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>
639. 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>
640. 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>
641. 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>
642. 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>
643. 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>
644. Turudic, D., et al. Calcium oxalate urolithiasis in children: urinary promoters/inhibitors and role of their ratios. *Eur J Pediatr*, 2016. 175: 1959. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27730307>
645. 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>
646. 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>
647. 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>
648. Kovacevic, L., et al. From hypercalciuria to hypocitruria--a shifting trend in pediatric urolithiasis? *J Urol*, 2012. 188: 1623. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22910255>
649. Celiksoy, M.H., et al. Metabolic disorders in Turkish children with urolithiasis. *Urology*, 2015. 85: 909. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25817115>
650. 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>
651. 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>
652. 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>
653. 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>
654. Sternberg, K., et al. Pediatric stone disease: an evolving experience. *J Urol*, 2005. 174: 1711.
655. 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>
656. 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>
657. 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>
658. 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>
659. 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>

660. Tekin, A., et al. Ureteropelvic junction obstruction and coexisting renal calculi in children: role of metabolic abnormalities. *Urology*, 2001. 57: 542. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11248635>
661. 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>
662. 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>
663. Rizvi, S.A., et al. Pediatric urolithiasis: developing nation perspectives. *J Urol*, 2002. 168: 1522. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12352448>
664. 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>
665. 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>
666. 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>
667. 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>
668. Reisinger, K., et al. Pediatric nephrolithiasis: does treatment affect renal growth? *Urology*, 2007. 69: 1190. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17572213>
669. 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>
670. 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>
671. 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>
672. Aldridge, R.D., et al. Anesthesia for pediatric lithotripsy. *Paediatr Anaesth*, 2006. 16: 236. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16490086>
673. 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>
674. Aksoy, Y., et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy in children: experience using a mpl-9000 lithotripter. *World J Urol*, 2004. 22: 115.
675. Vljakovic, 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>
676. 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>
677. 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>
678. 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>
679. 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>
680. 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>
681. 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>
682. 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>
683. 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>
684. Ozgur Tan, M., et al. Extracorporeal shock-wave lithotripsy for treatment of ureteral calculi in paediatric patients. *Pediatr Surg Int*, 2003. 19: 471. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12736749>
685. 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>
686. 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>
687. 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>
688. 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>
689. 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>
690. McAdams, S., et al. Preoperative Stone Attenuation Value Predicts Success After Shock Wave Lithotripsy in Children. *J Urol*, 2010. 184: 1804. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022534710032106>
691. 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>
692. 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>
693. 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>
694. Desai, M.R., et al. Percutaneous nephrolithotomy for complex pediatric renal calculus disease. *J Endourol*, 2004. 18: 23.

695. 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>
696. 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>
697. Thomas, J.C., et al. Pediatric ureteroscopic stone management. *J Urol*, 2005. 174: 1072. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18804225>
698. 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>
699. 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>
700. 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>
701. 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>
702. Bassiri, A., et al. Transureteral lithotripsy in pediatric practice. *J Endourol*, 2002. 16: 257. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12042111>
703. 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>
704. 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>
705. 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>
706. 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>
707. 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>
708. 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>
709. 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/15311042>
710. Sahin, A., et al. Percutaneous nephrolithotomy in older children. *J Pediatr Surg*, 2000. 35: 1336. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10999692>
711. 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>
712. 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>
713. 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>
714. Khairy Salem, H., et al. Tubeless percutaneous nephrolithotomy in children. *J Pediatr Urol*, 2007. 3: 235. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18947742>
715. 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>
716. 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>
717. 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>
718. 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>
719. 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>
720. 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>
721. 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>
722. 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>
723. 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>
724. 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>
725. 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>
726. 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>
727. 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>
728. Gamal, W., et al. Supine pediatric percutaneous nephrolithotomy (PCNL). *J Pediatr Urol*, 2015. 11: 78 e1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25819602>

729. 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>
730. 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>
731. 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>
732. Hill, D.E., et al. Ureteroscopy in children. *J Urol*, 1990. 144: 481. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2374224>
733. 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>
734. 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/24095906>
735. 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>
736. 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>
737. 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>
738. 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>
739. Tanaka, S.T., et al. Pediatric ureteroscopic management of intrarenal calculi. *J Urol*, 2008. 180: 2150. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18804225>
740. 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>
741. 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>
742. 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>
743. 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>
744. 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>
745. 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>
746. 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>
747. 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>
748. Uson, A.C., et al. Ureterocele in infants and children: a report based on 44 cases. *Pediatrics*, 1961. 27: 971. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13779382>
749. 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>
750. 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>
751. 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].
752. Tokunaka, S., et al. Muscle dysplasia in megaureters. *J Urol*, 1984. 131: 383. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6699978>
753. Stephens, D. Caecoureterocele and concepts on the embryology and aetiology of ureterocele. *Aust N Z J Surg*, 1971. 40: 239. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5279434>
754. Zerlin, J.M., et al. Single-system ureterocele in infants and children: imaging features. *Pediatr Radiol*, 2000. 30: 139.
755. Sen, S., et al. Single system ureterocele in childhood. *Aust N Z J Surg*, 1988. 58: 903. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3074770>
756. Monfort, G., et al. Surgical management of duplex ureterocele. *J Pediatr Surg*, 1992. 27: 634. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1625138>
757. Bolduc, S., et al. Histology of upper pole is unaffected by prenatal diagnosis in duplex system ureterocele. *J Urol*, 2002. 168: 1123. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12187250>
758. 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>
759. Ellerker, A.G. The extravescical ectopic ureter. *Br J Surg*, 1958. 45: 344. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13536326>
760. Di Benedetto, V., et al. How prenatal ultrasound can change the treatment of ectopic ureterocele in neonates? *Eur J Pediatr Surg*, 1997. 7: 338. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9493984>
761. Pfister, C., et al. The value of endoscopic treatment for ureterocele during the neonatal period. *J Urol*, 1998. 159: 1006. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9474217>
762. Bozorgi, F., et al. Hypoplastic dysplastic kidney with a vaginal ectopic ureter identified by technetium-99m-DMSA scintigraphy. *J Nucl Med*, 1998. 39: 113. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9443748>
763. Connolly, L.P., et al. Ectopic ureterocele in infants with prenatal hydronephrosis: use of renal cortical scintigraphy. *Clin Nucl Med*, 2002. 27: 169. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11852302>
764. Pattaras, J.G., et al. The role of 99mtechnetium dimercapto-succinic acid renal scans in the evaluation of occult ectopic ureters in girls with paradoxical incontinence. *J Urol*, 1999. 162: 821. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10458388>

765. 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>
766. 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>
767. 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>
768. 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>
769. Diard, F., et al. [Pseudo-ureterocele resulting from the impression of a loop of a megaureter with an ectopic subvesical orifice]. *J Radiol*, 1987. 68: 177. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3298636>
770. 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>
771. 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>
772. 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>
773. Byun, E., et al. A meta-analysis of surgical practice patterns in the endoscopic management of ureterocele. *J Urol*, 2006. 176: 1871. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16945677>
774. 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>
775. Decter, R.M., et al. Individualized treatment of ureterocele. *J Urol*, 1989. 142: 535.
776. 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>
777. Moscovici, J., et al. [Management of ureterocele with pyelo-ureteral duplication in children. Report of 64 cases]. *Ann Urol (Paris)*, 1999. 33: 369. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10544742>
778. Castagnetti, M., et al. Management of duplex system ureterocele in neonates and infants. *Nat Rev Urol*, 2009. 6: 307. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19498409>
779. Han, M.Y., et al. Indications for nonoperative management of ureterocele. *J Urol*, 2005. 174: 1652. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16148674>
780. Mariyappa, B., et al. Management of duplex-system ureterocele. *J Paediatr Child Health*, 2014. 50: 96. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24372828>
781. Adorasio, 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>
782. 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>
783. Jayanthi, V.R., et al. Long-term outcome of transurethral puncture of ectopic ureterocele: initial success and late problems. *J Urol*, 1999. 162: 1077. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12187248>
784. Jesus, L.E., et al. Clinical evolution of vesicoureteral reflux following endoscopic puncture in children with duplex system ureterocele. *J Urol*, 2011. 186: 1455. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21862045>
785. 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>
786. el Ghoneimi, A., et al. Ectopic ureter with complete ureteric duplication: conservative surgical management. *J Pediatr Surg*, 1996. 31: 467. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8801293>
787. Smith, F.L., et al. Surgery for duplex kidneys with ectopic ureters: ipsilateral ureteroureterostomy versus polar nephrectomy. *J Urol*, 1989. 142: 532. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2746774>
788. Storm, D.W., et al. Laparoscopic ipsilateral ureteroureterostomy in the management of ureteral ectopia in infants and children. *J Pediatr Urol*, 2011. 7: 529. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20869918>
789. Herndon, C.D., et al. A complex urologic problem demonstrates how far pediatric urology has progressed. *Conn Med*, 1999. 63: 707. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10659470>
790. Jayanthi, V.R., et al. Bilateral single ureteral ectopia: difficulty attaining continence using standard bladder neck repair. *J Urol*, 1997. 158: 1933. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9334642>
791. Johnin, K., et al. Bilateral single ectopic ureters with hypoplastic bladder: how should we treat these challenging entities? *J Pediatr Urol*, 2007. 3: 243. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18947744>
792. 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>
793. 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>
794. 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>
795. 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>
796. Wales, J.K. Disordered pubertal development. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, 2012. 97: 9.
797. 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>
798. Aaronson, I.A. Micropenis: medical and surgical implications. *J Urol*, 1994. 152: 4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8201683>
799. Gonzales, J.R. Micropenis. *AUA Update Series*. 1983. 2. [No abstract available].
800. Choi, S.K., et al. Transdermal dihydrotestosterone therapy and its effects on patients with micropallus. *J Urol*, 1993. 150: 657. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8326617>

801. Burstein, S., et al. Early determination of androgen-responsiveness is important in the management of microphallus. *Lancet*, 1979. 2: 983. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/91775>
802. Diamond, M. Pediatric management of ambiguous and traumatized genitalia. *J Urol*, 1999. 162: 1021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10458424>
803. Bin-Abbas, B., et al. Congenital hypogonadotropic hypogonadism and micropenis: effect of testosterone treatment on adult penile size why sex reversal is not indicated. *J Pediatr*, 1999. 134: 579. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10228293>
804. Calikoglu, A.S. Should boys with micropenis be reared as girls? *J Pediatr*, 1999. 134: 537. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10228285>
805. 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>
806. 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>
807. Biswas, K., et al. Imaging in intersex disorders. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2004. 17: 841. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15270401>
808. 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>
809. 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>
810. Timing of elective surgery on the genitalia of male children with particular reference to the risks, benefits, and psychological effects of surgery and anesthesia. *American Academy of Pediatrics. Pediatrics*, 1996. 97: 590. <http://pediatrics.aappublications.org/content/97/4/590>
811. 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>
812. Creighton, S.M. Adult female outcomes of feminising surgery for ambiguous genitalia. *Pediatr Endocrinol Rev*, 2004. 2: 199. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16429106>
813. Minto, C.L., et al. The effect of clitoral surgery on sexual outcome in individuals who have intersex conditions with ambiguous genitalia: a cross-sectional study. *Lancet*, 2003. 361: 1252. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12699952>
814. Crouch, N.S., et al. Minimal surgical intervention in the management of intersex conditions. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2004. 17: 1591. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15645692>
815. Jenak, R., et al. Total urogenital sinus mobilization: a modified perineal approach for feminizing genitoplasty and urogenital sinus repair. *J Urol*, 2001. 165: 2347. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11371975>
816. Leclair, M.D., et al. The surgical outcome of total urogenital mobilization for cloacal repair. *J Urol*, 2007. 177: 1492. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382761>
817. Schober, J.M. Feminizing genitoplasty: a synopsis of issues relating to genital surgery in intersex individuals. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2004. 17: 697. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15237702>
818. 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>
819. 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>
820. Reinberg, Y., et al. Influence of initial therapy on progression of renal failure and body growth in children with posterior urethral valves. *J Urol*, 1992. 148: 532. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1640516>
821. 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>
822. Atwell, J.D. Posterior urethral valves in the British Isles: a multicenter B.A.P.S. review. *J Pediatr Surg*, 1983. 18: 70. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6834230>
823. Casale, A.J. Early ureteral surgery for posterior urethral valves. *Urol Clin North Am*, 1990. 17: 361. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2186541>
824. Cromie, W.J., et al. Implications of prenatal ultrasound screening in the incidence of major genitourinary malformations. *J Urol*, 2001. 165: 1677. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11342955>
825. 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>
826. 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>
827. 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>
828. Stephens, F.D., et al. Pathogenesis of the prune belly syndrome. *J Urol*, 1994. 152: 2328. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7966734>
829. Bernardes, L.S., et al. Keyhole sign: how specific is it for the diagnosis of posterior urethral valves? *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2009. 34: 419. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19642115>
830. 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>
831. 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>
832. Rittenberg, M.H., et al. Protective factors in posterior urethral valves. *J Urol*, 1988. 140: 993. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3139895>
833. 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>
834. 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>
835. 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>

836. 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>
837. 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>
838. Salam, M.A. Posterior urethral valve: Outcome of antenatal intervention. *Int J Urol*, 2006. 13: 1317. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17010011>
839. 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>
840. Morris, R.K., et al. A systematic review and meta-analysis of the effectiveness of fetal cystoscopy as an intervention for congenital bladder neck obstruction. *Repr Sciences* 2011. 18: 366A. http://fn.bmj.com/content/96/Suppl_1/Fa61.2.abstract
841. Martinez, J.M., et al. Laser ablation of posterior urethral valves by fetal cystoscopy. *Fetal Diagn Ther*, 2015. 37: 267. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25614247>
842. 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>
843. 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>
844. 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>
845. 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>
846. 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>
847. 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>
848. Sober, I. Pelviureterostomy-en-Y. *J Urol*, 1972. 107: 473. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5010719>
849. Williams, D.I., et al. Ring ureterostomy. *Br J Urol*, 1975. 47: 789. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1222345>
850. Scott, J.E. Management of congenital posterior urethral valves. *Br J Urol*, 1985. 57: 71. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3971107>
851. 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>
852. 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>
853. 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>
854. 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>
855. 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>
856. 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>
857. Skenazy, J., et al. 1618 Alpha adrenergic blockade in neonates with posterior urethral valves. *J Urol*, 2012. 187: e654. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022534712017752>
858. 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>
859. Kamal, M.M., et al. Impact of posterior urethral valves on pediatric renal transplantation: a single-center comparative study of 297 cases. *Pediatr Transplant*, 2011. 15: 482.
860. 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>
861. Salomon, L., et al. Role of the bladder in delayed failure of kidney transplants in boys with posterior urethral valves. *J Urol*, 2000. 163: 1282. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10737529>
862. McAninch, J.W., et al. Renal reconstruction after injury. *J Urol*, 1991. 145: 932. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2016804>
863. McAleer, I.M., et al. Genitourinary trauma in the pediatric patient. *Urology*, 1993. 42: 563. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8236601>
864. 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>
865. 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>
866. 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>
867. 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>
868. 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>
869. Carpio, F., et al. Radiographic staging of renal injuries. *World J Urol*, 1999. 17: 66. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10367363>
870. 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>
871. 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>

872. 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>
873. 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>
874. 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>
875. 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>
876. 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>
877. 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>
878. 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>
879. 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>
880. Cass, A.S., et al. Urethral injury due to external trauma. *Urology*, 1978. 11: 607. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/675928>
881. Pokorny, M., et al. Urological injuries associated with pelvic trauma. *J Urol*, 1979. 121: 455.
882. 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>
883. 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>
884. 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>
885. Avanoğlu, A., et al. Posterior urethral injuries in children. *Br J Urol*, 1996. 77: 597. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8777627>
886. Nair, S.G., et al. Perioperative fluid and electrolyte management in pediatric patients. *Indian J Anaesth*, 2004. 48: 355. <http://medind.nic.in/iadt04/i5/iadt04i5p355.pdf>
887. 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>
888. 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>
889. 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 Anesthesiologists Task Force on Preoperative Fasting. *Anesthesiology*, 1999. 90: 896. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10078693>
890. Murat, I., et al. Perioperative fluid therapy in pediatrics. *Paediatr Anaesth*, 2008. 18: 363. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18312509>
891. 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>
892. Leelanukrom, R., et al. Intraoperative fluid and glucose management in children. *Paediatr Anaesth*, 2000. 10: 353. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10886690>
893. 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>
894. 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>
895. 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>
896. 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>
897. Berry, F. Practical aspects of fluid and electrolyte therapy, in *Anesthetic Management of Difficult and Routine Pediatric Patients*, 1986, Churchill Livingstone: New York.
898. 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>
899. 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>
900. 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>
901. Yung, M., et al. Randomised controlled trial of intravenous maintenance fluids. *J Paediatr Child Health*, 2009. 45: 9.
902. 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>
903. Greenbaum, L. The pathophysiology of body fluids and fluid therapy, in Kliegman: *Nelson textbook of pediatrics*, 2007, Saunders Elsevier: Philadelphia, PA.
904. 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>
905. 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>
906. 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>

907. 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>
908. 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>
909. 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>
910. 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>
911. Everett, L.L. Pain management for pediatric ambulatory anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2002. 15: 609. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17019260>
912. 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>
913. Gehdoo, R.P. Postoperative pain management in pediatric patients. *Indian J Anesth* 2004. 48: 406. <http://medind.nic.in/iadt/t04/i5/iadt04i5p406.pdf>
914. Arana, A., et al. Treatment with paracetamol in infants. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2001. 45: 20. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11152028>
915. 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>
916. Verghese, S.T., et al. Acute pain management in children. *J Pain Res*, 2010. 3: 105. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21197314>
917. Ivani, G., et al. Postoperative analgesia in infants and children: new developments. *Minerva Anesthesiol*, 2004. 70: 399. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15181422>
918. 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>
919. 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>
920. 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>
921. 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.
922. 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/111177093>
923. 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>
924. 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>
925. 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>
926. 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>
927. Young, K.D. Pediatric procedural pain. *Ann Emerg Med*, 2005. 45: 160. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15671974>
928. 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>
929. 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>
930. 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>
931. 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>
932. 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>
933. 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>
934. 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>
935. 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>
936. 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>
937. 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>
938. 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>
939. 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>
940. 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>

941. 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>
942. 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>
943. 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>
944. Brady-Fryer, B., et al. Pain relief for neonatal circumcision. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004: CD004217. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15495086>
945. 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>
946. 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>
947. 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>
948. 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>
949. 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/>
950. 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>
951. 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>
952. 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>
953. Al-Zaben, K.R., et al. Intraoperative administration of dexmedetomidine reduces the analgesic requirements for children undergoing hypospadias surgery. *Eur J Anaesthesiol*, 2010. 27: 247. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19952754>
954. 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>
955. 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>
956. Silvani, P., et al. Caudal anesthesia in pediatrics: an update. *Minerva Anesthesiol*, 2006. 72: 453. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16682915>
957. 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>
958. 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>
959. 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>
960. 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>
961. 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.
962. 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>
963. 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>
964. 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>
965. 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>
966. 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>
967. 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>
968. Metzelder, M.L., et al. Penile block is associated with less urinary retention than caudal anesthesia in distal hypospadias repair in children. *World J Urol*, 2010. 28: 87. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19466428>
969. 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>
970. 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>
971. Hong, J.Y., et al. Effect of dexamethasone in combination with caudal analgesia on postoperative pain control in day-case paediatric orchiopey. *Br J Anaesth*, 2010. 105: 506. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20659915>
972. 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>
973. 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>
974. 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>
975. 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>
976. 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>
977. 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>
978. 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>
979. 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>
980. 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>
981. 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>
982. 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>
983. 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>
984. Miller, O.F., et al. Early hospital discharge for intravesical ureteroneocystostomy. *J Urol*, 2002. 167: 2556. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11992088>
985. 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>
986. 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>
987. 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>
988. 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>
989. 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>
990. 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>
991. 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>
992. 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>
993. 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 РЕКОМЕНДАЦИЯМ ПО ТРАВМЕ В УРОЛОГИИ

1. Tekgül, S., et al. EAU Guidelines on Paediatric Urology 2017. In: EAU Guidelines Edn. Presented at the EAU Annual Congress London 2017, European Association of Urology, Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. <https://uroweb.org/guideline/paediatric-urology/>
2. Martinez-Pineiro, L., et al. EAU Guidelines on Urethral Trauma. *Eur Urol*, 2010. 57: 791. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20122789>
3. Summerton, D.J., et al. EAU guidelines on iatrogenic trauma. *Eur Urol*, 2012. 62: 628. <http://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. <http://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.
6. Sujenthiran, A. Is conservative/minimally-invasive management of grade 4-5 renal trauma safe and effective compared with open surgical exploration? PROSPERO 2016. https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42016035255
7. Elshout P-J, V.E., Serafetinidis E. What are the comparative outcomes of early endoscopic realignment versus suprapubic diversion alone for pelvic fracture related urethral injuries?. PROSPERO International prospective register of systematic reviews, 2015. https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42015027974
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. Soreide, K. Epidemiology of major trauma. *Br J Surg*, 2009. 96: 697. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19526611>

10. Middleton, P., The trauma epidemic. In: Major Trauma Smith, J., Greaves, I., Porter, K. (2010) Oxford University Press: Oxford.
11. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25447247>
12. Bergen, G., et al. Vital signs: health burden and medical costs of nonfatal injuries to motor vehicle occupants - United States, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2014. 63: 894. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25299606>
13. Baverstock, R., et al. Severe blunt renal trauma: a 7-year retrospective review from a provincial trauma centre. *Can J Urol*, 2001. 8: 1372. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11718633>
14. Meng, M.V., et al. Renal trauma: indications and techniques for surgical exploration. *World J Urol*, 1999. 17: 71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10367364>
15. Bruce, L.M., et al. Blunt renal artery injury: incidence, diagnosis, and management. *Am Surg*, 2001. 67: 550. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11409803>
16. Kuan, J.K., et al. Renal injury mechanisms of motor vehicle collisions: analysis of the crash injury research and engineering network data set. *J Urol*, 2007. 178: 935. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17632156>
17. Pereira, B.M., et al. A review of ureteral injuries after external trauma. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2010. 18: 6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20128905>
18. Bjurlin, M.A., et al. Genitourinary injuries in pelvic fracture morbidity and mortality using the National Trauma Data Bank. *J Trauma*, 2009. 67: 1033. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19901665>
19. Dixon, C.M., Diagnosis and acute management of posterior urethral disruptions. In: *Traumatic and reconstructive urology*, McAninch, J.W. (1996) WB Saunders: Philadelphia.
20. Brandes, S.B., et al. External genitalia gunshot wounds: a ten-year experience with fifty-six cases. *J Trauma*, 1995. 39: 266. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7674395>
21. Moore, E.E., et al. Organ injury scaling: spleen, liver, and kidney. *J Trauma*, 1989. 29: 1664. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2593197>
22. Wutzler, S., et al. Association of preexisting medical conditions with in-hospital mortality in multiple- trauma patients. *J Am Coll Surg*, 2009. 209: 75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19651066>
23. Shoko, T., et al. Effect of pre-existing medical conditions on in-hospital mortality: analysis of 20,257 trauma patients in Japan. *J Am Coll Surg*, 2010. 211: 338. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20800190>
24. Cline, K.J., et al. Penetrating trauma to the male external genitalia. *J Trauma*, 1998. 44: 492. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9529176>
25. Centers for Disease Control and Prevention, Tetanus wound management. <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/tetanus.pdf>
26. McAninch, J.W. Genitourinary trauma. *World J Urol*, 1999. 17: 65. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10367362>
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.
28. Hurtuk, M., et al. Trauma surgeons practice what they preach: The NTDB story on solid organ injury management. *J Trauma*, 2006. 61: 243. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16917435>
29. Santucci, R.A., et al. The literature increasingly supports expectant (conservative) management of renal trauma--a systematic review. *J Trauma*, 2005. 59: 493. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16294101>
30. Santucci, R.A., et al. Evaluation and management of renal injuries: consensus statement of the renal trauma subcommittee. *BJU Int*, 2004. 93: 937. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15142141>
31. Sangthong, B., et al. Management and hospital outcomes of blunt renal artery injuries: analysis of 517 patients from the National Trauma Data Bank. *J Am Coll Surg*, 2006. 203: 612. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17084321>
32. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15371841>
33. Najibi, S., et al. Civilian gunshot wounds to the genitourinary tract: incidence, anatomic distribution, associated injuries, and outcomes. *Urology*, 2010. 76: 977. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20605196>
34. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17426551>
35. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11242281>
36. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20018329>
37. Buckley, J.C., et al. Revision of current American Association for the Surgery of Trauma Renal Injury grading system. *J Trauma*, 2011. 70: 35. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21217478>
38. Cachecho, R., et al. Management of the trauma patient with pre-existing renal disease. *Crit Care Clin*, 1994. 10: 523. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/792273629>
39. Cozar, J.M., et al. [Management of injury of the solitary kidney]. *Arch Esp Urol*, 1990. 43: 15. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2331159>
40. Sebastia, M.C., et al. Renal trauma in occult ureteropelvic junction obstruction: CT findings. *Eur Radiol*, 1999. 9: 611. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10354870>
41. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8507839>
42. Carroll, P.R., et al. Renovascular trauma: risk assessment, surgical management, and outcome. *J Trauma*, 1990. 30: 547. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2342137>
43. Eastham, J.A., et al. Radiographic evaluation of adult patients with blunt renal trauma. *J Urol*, 1992. 148: 266. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1635113>
44. Schmidlin, F.R., et al. The higher injury risk of abnormal kidneys in blunt renal trauma. *Scand J Urol Nephrol*, 1998. 32: 388. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9925001>
45. Chandhoke, P.S., et al. Detection and significance of microscopic hematuria in patients with blunt renal trauma. *J Urol*, 1988. 140: 16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3379684>

46. Heyns, C.F. Renal trauma: indications for imaging and surgical exploration. *BJU Int*, 2004. 93: 1165. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15142132>
47. Sheth, S., et al. American College of Radiology, Appropriateness Criteria: Renal Trauma. 2012. <https://acsearch.acr.org/docs/69373/Narrative/>
48. Morey, A.F., et al. Urotrauma: AUA guideline. *J Urol*, 2014. 192: 327.
49. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25124459>
50. Poletti, P.A., et al. Blunt abdominal trauma: does the use of a second-generation sonographic contrast agent help to detect solid organ injuries? *AJR Am J Roentgenol*, 2004. 183: 1293. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15505293>
51. Valentino, M., et al. Blunt abdominal trauma: emergency contrast-enhanced sonography for detection of solid organ injuries. *AJR Am J Roentgenol*, 2006. 186: 1361. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16632732>
52. Korner, M., et al. Current Role of Emergency US in Patients with Major Trauma. *Radiographics*, 2008. 28: 225. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18203940>
53. Regine, G., et al. Second-generation sonographic contrast agents in the evaluation of renal trauma. *Radiol Med*, 2007. 112: 581. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17563847>
54. Valentino, M., et al. Contrast-enhanced US evaluation in patients with blunt abdominal trauma. *J Ultrasound*, 2010. 13: 22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23396012>
55. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22832765>
56. Cagini, L., et al. Contrast enhanced ultrasound (CEUS) in blunt abdominal trauma. *Crit Ultrasound J*, 2013. 5 Suppl 1: S9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23902930>
57. Heller, M.T., et al. MDCT of renal trauma: correlation to AAST organ injury scale. *Clin Imaging*, 2014. 38: 410. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24667041>
58. Huber-Wagner, S., et al. Effect of whole-body CT during trauma resuscitation on survival: a retrospective, multicentre study. *Lancet*, 2009. 373: 1455. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19321199>
59. Alonso, R.C., et al. Kidney in danger: CT findings of blunt and penetrating renal trauma. *Radiographics*, 2009. 29: 2033. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19926761>
60. 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>
61. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26001225>
62. Morey, A.F., et al. Single shot intraoperative excretory urography for the immediate evaluation of renal trauma. *J Urol*, 1999. 161: 1088. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10081844>
63. Ku, J.H., et al. Is there a role for magnetic resonance imaging in renal trauma? *Int J Urol*, 2001. 8: 261. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11389740>
64. Leppaniemi, A., et al. MRI and CT in blunt renal trauma: an update. *Semin Ultrasound CT MR*, 1997. 18: 129. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9163832>
65. Schmidlin, F.R., et al. [The conservative treatment of major kidney injuries]. *Ann Urol (Paris)*, 1997. 31: 246. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9480627>
66. Holmes, J.F., et al. Rate of intra-abdominal injury after a normal abdominal computed tomographic scan in adults with blunt trauma. *Am J Emerg Med*, 2012. 30: 574. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21641163>
67. Thall, E.H., et al. Conservative management of penetrating and blunt Type III renal injuries. *Br J Urol*, 1996. 77: 512. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8777609>
68. Alsikafi, N.F., et al. Nonoperative management outcomes of isolated urinary extravasation following renal lacerations due to external trauma. *J Urol*, 2006. 176: 2494.
69. Buckley, J.C., et al. Selective management of isolated and nonisolated grade IV renal injuries. *J Urol*, 2006. 176: 2498. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17085141>
70. Santucci, R.A., et al. Grade IV renal injuries: evaluation, treatment, and outcome. *World J Surg*, 2001. 25: 1565. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11775193>
71. Altman, A.L., et al. Selective nonoperative management of blunt grade 5 renal injury. *J Urol*, 2000. 164: 27. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10840417>
72. Moudouni, S.M., et al. Management of major blunt renal lacerations: is a nonoperative approach indicated? *Eur Urol*, 2001. 40: 409. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11713395>
73. Husmann, D.A., et al. Attempted nonoperative management of blunt renal lacerations extending through the corticomedullary junction: the short-term and long-term sequelae. *J Urol*, 1990. 143: 682. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2313792>
74. Elliott, S.P., et al. Renal arterial injuries: a single center analysis of management strategies and outcomes. *J Urol*, 2007. 178: 2451. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17937955>
75. Jawas, A., et al. Management algorithm for complete blunt renal artery occlusion in multiple trauma patients: case series. *Int J Surg*, 2008. 6: 317. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18590988>
76. Armenakas, N.A., et al. Indications for nonoperative management of renal stab wounds. *J Urol*, 1999. 161: 768. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10022681>
77. Jansen, J.O., et al. Selective non-operative management of abdominal gunshot wounds: survey of practise. *Injury*, 2013. 44: 639. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22341771>
78. Bernath, A.S., et al. Stab wounds of the kidney: conservative management in flank penetration. *J Urol*, 1983. 129: 468. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6834529>
79. Wessells, H., et al. Criteria for nonoperative treatment of significant penetrating renal lacerations. *J Urol*, 1997. 157: 24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8976207>
80. Velmahos, G.C., et al. Selective management of renal gunshot wounds. *Br J Surg*, 1998. 85: 1121. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9718011>

81. Baniel, J., et al. The management of penetrating trauma to the urinary tract. *J Am Coll Surg*, 1994. 178: 417. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8149045>
82. DuBose, J., et al. Selective non-operative management of solid organ injury following abdominal gunshot wounds. *Injury*, 2007. 38: 1084. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17544428>
83. Shefler, A., et al. [The role of nonoperative management of penetrating renal trauma]. *Harefuah*, 2007. 146: 345. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17674549>
84. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22051843>
85. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26254724>
86. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23418742>
87. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23945834>
88. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21610436>
89. Lin, W.C., et al. Computed tomographic imaging in determining the need of embolization for high- grade blunt renal injury. *J Trauma Acute Care Surg*, 2013. 74: 230. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23271099>
90. Huber, J., et al. Selective transarterial embolization for posttraumatic renal hemorrhage: a second try is worthwhile. *J Urol*, 2011. 185: 1751. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21420122>
91. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21334643>
92. Saour, M., et al. Effect of renal angioembolization on post-traumatic acute kidney injury after high- grade renal trauma: a comparative study of 52 consecutive cases. *Injury*, 2014. 45: 894. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24456608>
93. Moolman, C., et al. Nonoperative management of penetrating kidney injuries: a prospective audit. *J Urol*, 2012. 188: 169. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22591960>
94. Bjurlin, M.A., et al. Comparison of nonoperative management with renorrhaphy and nephrectomy in penetrating renal injuries. *J Trauma*, 2011. 71: 554. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21610541>
95. Glass, A.S., et al. Selective angioembolization for traumatic renal injuries: a survey on clinician practice. *World J Urol*, 2014. 32: 821. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24072011>
96. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24072011>
97. McAninch, J.W., et al. Renal reconstruction after injury. *J Urol*, 1991. 145: 932. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2016804>
98. Hotaling, J.M., et al. A national study of trauma level designation and renal trauma outcomes. *J Urol*, 2012. 187: 536. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22177171>
99. Broghammer, J.A., et al. Conservative management of renal trauma: a review. *Urology*, 2007. 70: 623. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17991526>
100. Sartorelli, K.H., et al. Nonoperative management of hepatic, splenic, and renal injuries in adults with multiple injuries. *J Trauma*, 2000. 49: 56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10912858>
101. Toutouzas, K.G., et al. Nonoperative management of blunt renal trauma: a prospective study. *Am Surg*, 2002. 68: 1097. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12516817>
102. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12686825>
103. Robert, M., et al. Management of major blunt renal lacerations: surgical or nonoperative approach? *Eur Urol*, 1996. 30: 335. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8931966>
104. Nash, P.A., et al. Nephrectomy for traumatic renal injuries. *J Urol*, 1995. 153: 609. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7861494>
105. Gonzalez, R.P., et al. Surgical management of renal trauma: is vascular control necessary? *J Trauma*, 1999. 47: 1039. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10608530>
106. Atala, A., et al. Preliminary vascular control for renal trauma. *Surg Gynecol Obstet*, 1991. 172: 386. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2028374>
107. Chaabouni, M.N., et al. [Application of a peri-renal prosthesis (vicryl mesh) in the conservative treatment of multiple ruptured kidney fragments]. *Ann Urol (Paris)*, 1996. 30: 61.
108. Master, V.A., et al. Operative management of renal injuries: parenchymal and vascular. *Urol Clin North Am*, 2006. 33: 21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16488277>
109. Davis, K.A., et al. Predictors of the need for nephrectomy after renal trauma. *J Trauma*, 2006. 60: 164. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16456451>
110. Wright, J.L., et al. Renal and extrarenal predictors of nephrectomy from the national trauma data bank. *J Urol*, 2006. 175: 970. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469594>
111. DiGiacomo, J.C., et al. The role of nephrectomy in the acutely injured. *Arch Surg*, 2001. 136: 1045. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11529828>
112. Brandes, S.B., et al. Reconstructive surgery for trauma of the upper urinary tract. *Urol Clin North Am*, 1999. 26: 183. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10086060>
113. McAninch, J.W., et al. [The surgical treatment of renal trauma]. *Vestn Khir Im I I Grek*, 1990. 145: 64. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1966179>
114. Shekarriz, B., et al. The use of fibrin sealant in urology. *J Urol*, 2002. 167: 1218. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11832701>

115. Knudson, M.M., et al. Outcome after major renovascular injuries: a Western trauma association multicenter report. *J Trauma*, 2000. 49: 1116. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11130498>
116. Tillou, A., et al. Renal vascular injuries. *Surg Clin North Am*, 2001. 81: 1417. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11766183>
117. Blankenship, J.C., et al. Importance of delayed imaging for blunt renal trauma. *World J Surg*, 2001. 25: 1561. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11775192>
118. McGuire, J., et al. Predictors of outcome for blunt high grade renal injury treated with conservative intent. *J Urol*, 2011. 185: 187. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21074795>
119. 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>
120. 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>
121. 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>
122. Dunfee, B.L., et al. Development of renal scars on CT after abdominal trauma: does grade of injury matter? *AJR Am J Roentgenol*, 2008. 190: 1174. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18430828>
123. 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>
124. Monstrey, S.J., et al. Renal trauma and hypertension. *J Trauma*, 1989. 29: 65. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2911106>
125. Lebech, A., et al. [Hypertension following blunt kidney injury]. *Ugeskr Laeger*, 1990. 152: 994. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2183457>
126. Montgomery, R.C., et al. Posttraumatic renovascular hypertension after occult renal injury. *J Trauma*, 1998. 45: 106. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9680021>
127. 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>
128. Matthews, L.A., et al. Nonoperative treatment of major blunt renal lacerations with urinary extravasation. *J Urol*, 1997. 157: 2056. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9146579>
129. Wang, K.T., et al. Late development of renal arteriovenous fistula following gunshot trauma--a case report. *Angiology*, 1998. 49: 415.
130. Salazar, G.M., et al. Evaluation and management of acute vascular trauma. *Tech Vasc Interv Radiol*, 2009. 12: 102. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19853228>
131. Miller, D.C., et al. Successful angioembolization of renal artery pseudoaneurysms after blunt abdominal trauma. *Urology*, 2002. 59: 444. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11880095>
132. Harrington, T.G., et al. Renal colic following a gunshot wound to the abdomen: the birdshot calculus. *J Urol*, 1997. 157: 1351. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9120940>
133. Heye, S., et al. Iatrogenic main renal artery injury: treatment by endovascular stent-graft placement. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2005. 28: 93. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15602634>
134. Maleux, G., et al. Transcatheter embolization of biopsy-related vascular injuries in renal allografts. Long-term technical, clinical and biochemical results. *Acta Radiol*, 2003. 44: 13. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12630992>
135. Albani, J.M., et al. Renal artery pseudoaneurysm after partial nephrectomy: three case reports and a literature review. *Urology*, 2003. 62: 227. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12893324>
136. Furness, P.N., et al. Protocol biopsy of the stable renal transplant: a multicenter study of methods and complication rates. *Transplantation*, 2003. 76: 969. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14508363>
137. Barley, F.L., et al. Selective embolization of large symptomatic iatrogenic renal transplant arteriovenous fistula. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2006. 29: 1084. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16794894>
138. Takahashi, M., et al. Early posttransplantation renal allograft perfusion failure due to dissection: diagnosis and interventional treatment. *AJR Am J Roentgenol*, 2003. 180: 759. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12591692>
139. Bellman, G.C. Complications of endopyelotomy. *J Endourol*, 1996. 10: 177. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8728685>
140. Hinshaw, J.L., et al. Comparison of percutaneous and laparoscopic cryoablation for the treatment of solid renal masses. *AJR Am J Roentgenol*, 2008. 191: 1159. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18806159>
141. Phadke, R.V., et al. Iatrogenic renal vascular injuries and their radiological management. *Clin Radiol*, 1997. 52: 119. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9043045>
142. Cohenpour, M., et al. Pseudoaneurysm of the renal artery following partial nephrectomy: imaging findings and coil embolization. *Clin Radiol*, 2007. 62: 1104. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17920871>
143. 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>
144. Ben Meir, D., et al. Intrarenal foreign body presenting as a solid tumor. *Urology*, 2003. 61: 1035. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12736036>
145. Nakada, S.Y., et al. Ureteropelvic junction obstruction. Retrograde endopyelotomy. *Urol Clin North Am*, 2000. 27: 677. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11098766>
146. Jones, C.D., et al. Computed tomographic evaluation and guided correction of malpositioned nephrostomy catheters. *Abdom Imaging*, 1999. 24: 422. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10390572>
147. Silberzweig, J.E., et al. Percutaneous renal biopsy complicated by renal capsular artery pseudoaneurysm. *Am J Kidney Dis*, 1998. 31: 533. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9506693>
148. Gupta, M., et al. Massive hemorrhage from renal vein injury during percutaneous renal surgery: endourological management. *J Urol*, 1997. 157: 795. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9072568>
149. El-Nahas, A.R., et al. Post-percutaneous nephrolithotomy extensive hemorrhage: a study of risk factors. *J Urol*, 2007. 177: 576. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17222636>
150. El-Nahas, A.R., et al. Functional and morphological effects of postpercutaneous nephrolithotomy superselective renal angiographic embolization. *Urology*, 2008. 71: 408. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18342174>

151. Ghai, B., et al. Massive intraabdominal extravasation of fluid: a life threatening complication following percutaneous nephrolithotomy. *Int Urol Nephrol*, 2003. 35: 315. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15160530>
152. Oderich, G.S., et al. Iatrogenic operative injuries of abdominal and pelvic veins: a potentially lethal complication. *J Vasc Surg*, 2004. 39: 931. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15111840>
153. Taneja, M., et al. Renal vascular injuries following nephron-sparing surgery and their endovascular management. *Singapore Med J*, 2008. 49: 63. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18204772>
154. Inci, K., et al. Renal artery pseudoaneurysm: complication of minimally invasive kidney surgery. *J Endourol*, 2010. 24: 149. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19954351>
155. Perini, S., et al. Transcatheter embolization of biopsy-related vascular injury in the transplant kidney: immediate and long-term outcome. *J Vasc Interv Radiol*, 1998. 9: 1011. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9840051>
156. Nakatani, T., et al. Renal allograft arteriovenous fistula and large pseudoaneurysm. *Clin Transplant*, 2003. 17: 9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12588315>
157. Breyer, B.N., et al. Minimally invasive endovascular techniques to treat acute renal hemorrhage. *J Urol*, 2008. 179: 2248. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18423679>
158. Wang, M.Q., et al. [Treatment of acquired arteriovenous fistulas with interventional minimally invasive techniques]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*, 2004. 42: 687. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15329261>
159. Morris, C.S., et al. Nonsurgical treatment of acute iatrogenic renal artery injuries occurring after renal artery angioplasty and stenting. *AJR Am J Roentgenol*, 2001. 177: 1353. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11717082>
160. 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>
161. 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>
162. 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>
163. 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>
164. 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>
165. 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>
166. Delacroix, S.E., Jr., et al. Urinary tract injuries: recognition and management. *Clin Colon Rectal Surg*, 2010. 23: 104. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21629628>
167. 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>
168. 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>
169. Johnson, D.B., et al. Complications of ureteroscopy. *Urol Clin North Am*, 2004. 31: 157. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15040412>
170. 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>
171. 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>
172. Wu, H.H., et al. The detection of ureteral injuries after hysterectomy. *J Minim Invasive Gynecol*, 2006. 13: 403. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16962522>
173. 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>
174. 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>
175. Kunkle, D.A., et al. Delayed diagnosis of traumatic ureteral injuries. *J Urol*, 2006. 176: 2503. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17085143>
176. 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>
177. 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>
178. 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>
179. 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>
180. 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>
181. 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>
182. 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>
183. Png, J.C., et al. Principles of ureteric reconstruction. *Curr Opin Urol*, 2000. 10: 207. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10858898>
184. Burks, F.N., et al. Management of iatrogenic ureteral injury. *Ther Adv Urol*, 2014. 6: 115. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24883109>

185. 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>
186. 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>
187. 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>
188. 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>
189. 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.
190. 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>
191. 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>
192. 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>
193. 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>
194. 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>
195. 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>
196. 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>
197. 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>
198. Tarney, C.M. Bladder Injury During Cesarean Delivery. *Curr Womens Health Rev*, 2013. 9: 70. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24876830>
199. 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>
200. 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>
201. 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>
202. 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>
203. 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>
204. 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>
205. 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>
206. 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>
207. 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>
208. 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>
209. Balbay, M.D., et al. The actual incidence of bladder perforation following transurethral bladder surgery. *J Urol*, 2005. 174: 2260.
210. 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>
211. 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>
212. 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>
213. 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>
214. 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>
215. Collado, A., et al. Early complications of endoscopic treatment for superficial bladder tumors. *J Urol*, 2000. 164: 1529. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11025697>
216. Rafique, M. Intravesical foreign bodies: review and current management strategies. *Urol J*, 2008. 5: 223. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19101894>
217. Barber, M.D. Surgical techniques for removing problematic mesh. *Clin Obstet Gynecol*, 2013. 56: 289. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23563870>
218. 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>

219. Clarke-Pearson, D.L., et al. Complications of hysterectomy. *Obstet Gynecol*, 2013. 121: 654. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23635631>
220. 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>
221. 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>
222. 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>
223. 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>
224. Alperin, M., et al. Conservative management of postoperatively diagnosed cystotomy. *Urology*, 2009. 73: 1163 e17. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18514295>
225. 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>
226. 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>
227. 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>
228. 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>
229. Navsaria, P.H., et al. Selective nonoperative management in 1106 patients with abdominal gunshot wounds: conclusions on safety, efficacy, and the role of selective CT imaging in a prospective single-center study. *Ann Surg*, 2015. 261: 760. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25185470>
230. 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>
231. Lee, J.S., et al. Urologic complications following obstetric and gynecologic surgery. *Korean J Urol*, 2012. 53: 795. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23185673>
232. Traxer, O., et al. Technique and complications of transurethral surgery for bladder tumours. *BJU Int*, 2004. 94: 492. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15329099>
233. Stav, K., et al. Risk factors for trocar injury to the bladder during mid urethral sling procedures. *J Urol*, 2009. 182: 174. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19450824>
234. 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>
235. Frenkl, T.L., et al. Management of iatrogenic foreign bodies of the bladder and urethra following pelvic floor surgery. *Neurourol Urodyn*, 2008. 27: 491. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18537142>
236. 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>
237. Kashfi, C., et al. Incidence and prevention of iatrogenic urethral injuries. *J Urol*, 2008. 179: 2254. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18423712>
238. Fenton, A.S., et al. Anterior urethral strictures: etiology and characteristics. *Urology*, 2005. 65: 1055. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15913734>
239. Buddha, S. Complication of urethral catheterisation. *Lancet*, 2005. 365: 909. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15752537>
240. Hammarsten, J., et al. Suprapubic catheter following transurethral resection of the prostate: a way to decrease the number of urethral strictures and improve the outcome of operations. *J Urol*, 1992. 147: 648. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1538447>
241. Katz, G., et al. Prevention of urethral strictures following coronary artery bypass graft surgery. *Urology*, 1992. 39: 433. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1580032>
242. Thomas, A.Z., et al. Avoidable iatrogenic complications of urethral catheterization and inadequate intern training in a tertiary-care teaching hospital. *BJU Int*, 2009. 104: 1109. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19338562>
243. Vicente, J., et al. Value of electrical dispersion as a cause of urethral stenosis after endoscopic surgery. *Eur Urol*, 1992. 21: 280. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1459149>
244. 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>
245. 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>
246. Hammarsten, J., et al. Urethral strictures following transurethral resection of the prostate. The role of the catheter. *Br J Urol*, 1989. 63: 397. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2713622>
247. 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>
248. Eltabey, M.A., et al. Holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate. *Can J Urol*, 2010. 17: 5447.
249. Elliott, S.P., et al. Incidence of urethral stricture after primary treatment for prostate cancer: data From CaPSURE. *J Urol*, 2007. 178: 529. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17570425>
250. Park, R., et al. Anastomotic strictures following radical prostatectomy: insights into incidence, effectiveness of intervention, effect on continence, and factors predisposing to occurrence. *Urology*, 2001. 57: 742. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11306394>
251. 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>
252. 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: 97. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18326071>

253. 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>
254. Chrouser, K.L., et al. Urinary fistulas following external radiation or permanent brachytherapy for the treatment of prostate cancer. *J Urol*, 2005. 173: 1953. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15879789>
255. Marguet, C., et al. Rectourethral fistula after combination radiotherapy for prostate cancer. *Urology*, 2007. 69: 898. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17482930>
256. 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>
257. Fonteyne, V., et al. Urinary toxicity after high dose intensity modulated radiotherapy as primary therapy for prostate cancer. *Radiother Oncol*, 2009. 92: 42. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19356817>
258. Shelley, M., et al. Cryotherapy for localised prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007: CD005010. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17636783>
259. Polat, O., et al. Iatrogenic injuries to ureter, bladder and urethra during abdominal and pelvic operations. *Int Urol Nephrol*, 1997. 29: 13. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9203032>
260. 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>
261. Chapple, C., et al. Consensus statement on urethral trauma. *BJU Int*, 2004. 93: 1195. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15180604>
262. 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>
263. Park, S., et al. Straddle injuries to the bulbar urethra: management and outcomes in 78 patients. *J Urol*, 2004. 171: 722. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14713796>
264. 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>
265. Kommu, S.S., et al. Patterns of urethral injury and immediate management. *Curr Opin Urol*, 2007. 17: 383. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17921771>
266. Rosenstein, D.I., et al. Diagnosis and classification of urethral injuries. *Urol Clin North Am*, 2006. 33: 73. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16488282>
267. Phonsombat, S., et al. Penetrating external genital trauma: a 30-year single institution experience. *J Urol*, 2008. 180: 192.
268. Simhan, J., et al. Gunshot wounds to the scrotum: a large single-institutional 20-year experience. *BJU Int*, 2012. 109: 1704. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21992688>
269. 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>
270. 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>
271. Amit, A., et al. Penile fracture and associated urethral injury: Experience at a tertiary care hospital. *Can Urol Assoc J*, 2013. 7: E168. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23589751>
272. 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>
273. Palminteri, E., et al. Contemporary urethral stricture characteristics in the developed world. *Urology*, 2013. 81: 191. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23153951>
274. Basta, A.M., et al. Predicting urethral injury from pelvic fracture patterns in male patients with blunt trauma. *J Urol*, 2007. 177: 571. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17222635>
275. Barbagli, G., et al. The spectrum of pelvic fracture urethral injuries and posterior urethroplasty in an Italian high-volume center, from 1980 to 2013. *Arab J Urol*, 2015. 13: 32. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26019976>
276. Koraitim, M.M., et al. Risk factors and mechanism of urethral injury in pelvic fractures. *Br J Urol*, 1996. 77: 876. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8705225>
277. 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>
278. 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>
279. 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>
280. Feng, C., et al. Risk factors for erectile dysfunction in patients with urethral strictures secondary to blunt trauma. *J Sex Med*, 2008. 5: 2656. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18564154>
281. Metzke, M., et al. Male sexual dysfunction after pelvic fracture. *J Trauma*, 2007. 63: 394. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17693842>
282. Bertrand, L.A., et al. Lower urinary tract pain and anterior urethral stricture disease: prevalence and effects of urethral reconstruction. *J Urol*, 2015. 193: 184. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25046621>
283. Koraitim, M.M., et al. Role of magnetic resonance imaging in assessment of posterior urethral distraction defects. *Urology*, 2007. 70: 403. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17905082>
284. Mundy, A.R., et al. Urethral trauma. Part II: Types of injury and their management. *BJU Int*, 2011. 108: 630. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21854524>
285. Koraitim, M.M. Pelvic fracture urethral injuries: the unresolved controversy. *J Urol*, 1999. 161: 1433. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10210368>
286. Hadjizacharia, P., et al. Evaluation of immediate endoscopic realignment as a treatment modality for traumatic urethral injuries. *J Trauma*, 2008. 64: 1443. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18545107>
287. Rieder, J., et al. Review of intentionally self-inflicted, accidental and iatrogenic foreign objects in the genitourinary tract. *Urol Int*, 2010. 84: 471. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20224259>

288. Kielb, S.J., et al. Evaluation and management of traumatic posterior urethral disruption with flexible cystourethroscopy. *J Trauma*, 2001. 50: 36.
289. Mazaris, E.M., et al. Penile fractures: immediate surgical approach with a midline ventral incision. *BJU Int*, 2009. 104: 520. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19239439>
290. 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>
291. Goonesinghe, S.K., et al. Flexible cystourethroscopy in the follow-up of posturethroplasty patients and characterisation of recurrences. *Eur Urol*, 2015. 68: 523. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25913391>
292. Mouraviev, V.B., et al. The treatment of posterior urethral disruption associated with pelvic fractures: comparative experience of early realignment versus delayed urethroplasty. *J Urol*, 2005. 173: 873. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15711301>
293. Derouiche, A., et al. Management of penile fractures complicated by urethral rupture. *Int J Impot Res*, 2008. 20: 111. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17673928>
294. Jack, G.S., et al. Current treatment options for penile fractures. *Rev Urol*, 2004. 6: 114. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16985591>
295. Cavalcanti, A.G., et al. Management of urethral lesions in penile blunt trauma. *Int J Urol*, 2006. 13: 1218. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16984556>
296. Koraitim, M.M. Pelvic fracture urethral injuries: evaluation of various methods of management. *J Urol*, 1996. 156: 1288. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8808856>
297. 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>
298. Moudouni, S.M., et al. Early endoscopic realignment of post-traumatic posterior urethral disruption. *Urology*, 2001. 57: 628. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11306365>
299. Kulkarni, S.B., et al. Posterior urethral stricture after pelvic fracture urethral distraction defects in developing and developed countries, and choice of surgical technique. *J Urol*, 2010. 183: 1049. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20092843>
300. Koraitim, M.M. Unsuccessful outcomes after posterior urethroplasty: definition, diagnosis, and treatment. *Urology*, 2012. 79: 1168. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22449452>
301. Sofer, M., et al. Long-term results of early endoscopic realignment of complete posterior urethral disruption. *J Endourol*, 2010. 24: 1117. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20590470>
302. Singh, B.P., et al. Impact of prior urethral manipulation on outcome of anastomotic urethroplasty for post-traumatic urethral stricture. *Urology*, 2010. 75: 179. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19854488>
303. 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>
304. Mundy, A.R. The role of delayed primary repair in the acute management of pelvic fracture injuries of the urethra. *Br J Urol*, 1991. 68: 273. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1913069>
305. Aboutaieb, R., et al. [Surgical treatment of traumatic ruptures of the posterior urethra]. *Prog Urol*, 2000. 10: 58. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10785920>
306. 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>
307. 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>
308. Culty, T., et al. Anastomotic urethroplasty for posttraumatic urethral stricture: previous urethral manipulation has a negative impact on the final outcome. *J Urol*, 2007. 177: 1374.
309. Webster, G.D., et al. Repair of pelvic fracture posterior urethral defects using an elaborated perineal approach: experience with 74 cases. *J Urol*, 1991. 145: 744. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2005693>
310. Kizer, W.S., et al. Simplified reconstruction of posterior urethral disruption defects: limited role of supracrural rerouting. *J Urol*, 2007. 177: 1378. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382736>
311. Koraitim, M.M. On the art of anastomotic posterior urethroplasty: a 27-year experience. *J Urol*, 2005. 173: 135. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15592055>
312. Cooperberg, M.R., et al. Urethral reconstruction for traumatic posterior urethral disruption: outcomes of a 25-year experience. *J Urol*, 2007. 178: 2006. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17869302>
313. Koraitim, M.M. Optimising the outcome after anastomotic posterior urethroplasty. *Arab J Urol*, 2015. 13: 27. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26019975>
314. Koraitim, M.M., et al. Perineal repair of pelvic fracture urethral injury: in pursuit of a successful outcome. *BJU Int*, 2015. 116: 265. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24552421>
315. Webster, G.D., et al. Salvage posterior urethroplasty after failed initial repair of pelvic fracture membranous urethral defects. *J Urol*, 1990. 144: 1370. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2231930>
316. MacDiarmid, S., et al. The importance of accurate assessment and conservative management of the open bladder neck in patients with post-pelvic fracture membranous urethral distraction defects. *Br J Urol*, 1995. 75: 65. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7850300>
317. Oosterlinck, W., et al. [Surgical treatment of urethral stenoses: technical aspects]. *Ann Urol (Paris)*, 2007. 41: 173. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18260607>
318. Feng, C., et al. The relationship between erectile dysfunction and open urethroplasty: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med*, 2013. 10: 2060. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23656595>
319. Levine, J., et al. Comparison of open and endoscopic treatment of posttraumatic posterior urethral strictures. *World J Surg*, 2001. 25: 1597. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11775198>
320. Goel, M.C., et al. Endoscopic management of traumatic posterior urethral stricture: early results and followup. *J Urol*, 1997. 157: 95. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8976224>
321. Singh, O., et al. Urogenital fistulas in women: 5-year experience at a single center. *Urol J*, 2010. 7: 35. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20209454>

322. Gokalp, A., et al. How to manage acute urethral false passage due to intermittent catheterization in spinal cord injured patients who refused insertion of an indwelling catheter. *J Urol*, 2003. 169: 203. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478136>
323. 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>
324. Pansadoro, V., et al. Iatrogenic prostatic urethral strictures: classification and endoscopic treatment. *Urology*, 1999. 53: 784. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10197857>
325. Monga, M., et al. Testicular Trauma. *Adolesc Med*, 1996. 7: 141. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10359963>
326. 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>
327. de Peretti, F., et al. [Fuel tanks of motorcycles. Role in severe trauma of the pelvis]. *Presse Med*, 1993. 22: 61. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8493205>
328. Herrmann, B., et al. Genital injuries in prepubertal girls from inline skating accidents. *Pediatrics*, 2002. 110: e16.
329. 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>
330. 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>
331. 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>
332. Cass, A.S., et al. Bilateral testicular injury from external trauma. *J Urol*, 1988. 140: 1435. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3193512>
333. McAninch, J.W., et al. Major traumatic and septic genital injuries. *J Trauma*, 1984. 24: 291. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6368854>
334. Michielsen, D., et al. Burns to the genitalia and the perineum. *J Urol*, 1998. 159: 418. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9649253>
335. Nelius, T., et al. Genital piercings: diagnostic and therapeutic implications for urologists. *Urology*, 2011. 78: 998. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22054364>
336. 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>
337. Husmann, D.A. Editorial Comment. *J Urol* 1998. 159: 959. [http://www.jurology.com/article/S0022-5347\(01\)63782-0/abstract](http://www.jurology.com/article/S0022-5347(01)63782-0/abstract)
338. 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>
339. Presutti, R.J. Prevention and treatment of dog bites. *Am Fam Physician*, 2001. 63: 1567. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11327433>
340. Talan, D.A., et al. Bacteriologic analysis of infected dog and cat bites. Emergency Medicine Animal Bite Infection Study Group. *N Engl J Med*, 1999. 340: 85. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9887159>
341. 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>
342. 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>
343. Dreesen, D.W., et al. Current recommendations for the prophylaxis and treatment of rabies. *Drugs*, 1998. 56: 801. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9829154>
344. Anderson, C.R. Animal bites. Guidelines to current management. *Postgrad Med*, 1992. 92: 134. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1614928>
345. Gee, S., et al. Guidance for the Management of Human Bite Injuries. Health Protection Agency North West Policy Group, 2012. http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20140714084352/http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1194947350692
346. Gaspar, S.S., et al. Sexual Urological Emergencies. *Sexual Medicine Reviews*, 2015. 3: 93. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27784550>
347. 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>
348. Okur, H., et al. Genitourinary tract injuries in girls. *Br J Urol*, 1996. 78: 446. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8881959>
349. Dardamissis, E., et al. Guidance for healthcare professionals on dealing with injuries where teeth break the skin. Health Protection Agency North West Policy Group, 2007.
350. U.S. Department of Justice, Office on Violence Against Women. A National Protocol for Sexual Assault Medical Forensic Examinations: Adults/Adolescents. 2013:2nd edn. <https://www.ncjrs.gov/pdffiles1/ovw/241903.pdf>
351. Amer, T., et al. Penile Fracture: A Meta-Analysis. *Urol Int*, 2016. 96: 315. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26953932>
352. Haas, C.A., et al. Penile fracture and testicular rupture. *World J Urol*, 1999. 17: 101.
353. 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>
354. Tsang, T., et al. Penile fracture with urethral injury. *J Urol*, 1992. 147: 466. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1732623>
355. 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>
356. 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>
357. Karadeniz, T., et al. Penile fracture: differential diagnosis, management and outcome. *Br J Urol*, 1996. 77: 279. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8800899>
358. 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>

359. Pretorius, E.S., et al. MR imaging of the penis. *Radiographics*, 2001. 21 Spec No: S283. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11598264>
360. 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>
361. Summerton, D.J., et al. Reconstructive surgery in penile trauma and cancer. *Nat Clin Pract Urol*, 2005. 2: 391. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16474736>
362. 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>
363. Orvis, B.R., et al. Penile rupture. *Urol Clin North Am*, 1989. 16: 369. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2652861>
364. Virasoro, R., et al. Penile Amputation: Cosmetic and Functional Results. *Sexual Medicine Reviews*, 2015. 3: 214. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27784611>
365. 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>
366. Lee, J.Y., et al. Traumatic dislocation of testes and bladder rupture. *Urology*, 1992. 40: 506. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1466102>
367. Nagarajan, V.P., et al. Traumatic dislocation of testis. *Urology*, 1983. 22: 521. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6649208>
368. Pollen, J.J., et al. Traumatic dislocation of the testes. *J Trauma*, 1982. 22: 247. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7069812>
369. 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>
370. 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>
371. Altarac, S. Management of 53 cases of testicular trauma. *Eur Urol*, 1994. 25: 119. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8137851>
372. 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>
373. Cass, A.S., et al. Testicular injuries. *Urology*, 1991. 37: 528. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2038785>
374. Wasko, R., et al. Traumatic rupture of the testicle. *J Urol*, 1966. 95: 721. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5935538>
375. Andipa, E., et al. Magnetic resonance imaging and ultrasound evaluation of penile and testicular masses. *World J Urol*, 2004. 22: 382.
376. 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>
377. 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>
378. Kratzik, C., et al. Has ultrasound influenced the therapy concept of blunt scrotal trauma? *J Urol*, 1989. 142: 1243. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2681835>
379. 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>
380. Micallef, M., et al. Ultrasound features of blunt testicular injury. *Injury*, 2001. 32: 23. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11164397>
381. 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>
382. 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>
383. 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>
384. 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>
385. Altarac, S. A case of testicle replantation. *J Urol*, 1993. 150: 1507. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8411440>
386. 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>
387. 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>
388. McWilliams, G.D., et al. Gynecologic emergencies. *Surg Clin North Am*, 2008. 88: 265. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18381113>
389. Virgili, A., et al. Serious hematoma of the vulva from a bicycle accident. A case report. *J Reprod Med*, 2000. 45: 662. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10986686>
390. 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>
391. 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>
392. Catterson, 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>
393. Dutton, R.P., et al. Daily multidisciplinary rounds shorten length of stay for trauma patients. *J Trauma*, 2003. 55: 913. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14608165>
394. Mankanjuola, J.K., et al. Centralisation of major trauma: an opportunity for acute urology services in the UK. *BJU Int*, 2012. 109: 173. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22212283>
395. Feliciano DV, Moore EE., Mattox KL., Trauma damage control, in *Trauma*, Feliciano DV, Mattox KL, Moore EE, Eds. 2000, McGraw-Hill: New York.

396. Hirshberg, A., et al. 'Damage control' in trauma surgery. *Br J Surg*, 1993. 80: 1501. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8298911>
397. 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>
398. 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>
399. Mercer, S.J., et al. Lessons from the battlefield: human factors in defence anaesthesia. *Br J Anaesth*, 2010. 105: 9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20551025>
400. Holcomb, J.B., et al. Military, civilian, and rural application of the damage control philosophy. *Mil Med*, 2001. 166: 490. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11413725>
401. Brandes, S.B., et al. Renal trauma: a practical guide to evaluation and management. *ScientificWorldJournal*, 2004. 4 Suppl 1: 31. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15349524>
402. Hirshberg A, M.K., *Top Knife: the Art and Craft of Trauma Surgery*. 2005, TFM Publishing Ltd. : Shrewsbury, UK. <http://www.tfmpublishing.com/top-knife-the-art-craft-of-trauma-surgery>
403. Best, C.D., et al. Traumatic ureteral injuries: a single institution experience validating the American Association for the Surgery of Trauma-Organ Injury Scale grading scale. *J Urol*, 2005. 173: 1202. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758748>
404. Hirshberg, A., et al. Planned reoperation for trauma: a two year experience with 124 consecutive patients. *J Trauma*, 1994. 37: 365. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8083894>
405. Gomez, R.G., et al. Consensus statement on bladder injuries. *BJU Int*, 2004. 94: 27. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15217426>
406. van der Horst, C., et al. Male genital injury: diagnostics and treatment. *BJU Int*, 2004. 93: 927. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15142139>
407. Gross, M. Rupture of the testicle: the importance of early surgical treatment. *J Urol*, 1969. 101: 196. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5765482>
408. Slater, M.S., et al. Terrorism in America. An evolving threat. *Arch Surg*, 1997. 132: 1059. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9336502>
409. Caro, D. Major disasters. *Lancet*, 1974. 2: 1309. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4139541>
410. Weighlt, J.A., et al. American College of Surgeons Committee on Trauma, Advanced Trauma Life Support Student Course Manual. 6th, ed. 1997, Chicago.
411. National Audit Office, Treating Injury and Illness arising on Military Operations. February 2010. <https://www.nao.org.uk/report/ministry-of-defence-treating-injury-and-illness-arising-on-military-operations/>
412. 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>
413. Jacobs, L.M., Jr., et al. An emergency medical system approach to disaster planning. *J Trauma*, 1979. 19: 157. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/458880>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ К 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/>
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, European Association of Urology: Arnhem. <https://uroweb.org/guideline/chronic-pelvic-pain/>
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. McMahan, 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. <http://www.iasp-pain.org/files/Content/ContentFolders/Publications2/FreeBooks/Classification-of-Chronic-Pain.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. 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/>
14. 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. https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42017054893
15. 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>
16. 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>
17. Fenton, B.W. Measuring quality of life in chronic pelvic pain syndrome. *Exp Rev Obstet Gynecol*, 2010. 5: 115. <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1586/eog.09.70?needAccess=true>
18. Baranowski, A.P. Chronic pelvic pain. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2009. 23: 593. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19647692>
19. 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>
20. 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>
21. 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
22. 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>
23. 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>
24. 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>
25. 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/16093741>
26. 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>
27. Vehof, J., et al. Shared genetic factors underlie chronic pain syndromes. *Pain*, 2014. 155: 1562. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24879916>
28. 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>
29. 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>
30. 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>
31. 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>
32. Berkley, K.J., et al. Don't dismiss dysmenorrhea! *Pain*, 2011. 152: 1940. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21514053>
33. 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>
34. 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>
35. 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>
36. 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>
37. Martin, C.E., et al. Catastrophizing: A predictor of persistent pain among women with endometriosis at 1 year. *Human Reproduction*, 2011. 26: 3078. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21900393>
38. 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 Psychosom Res*, 2014. 77: 333. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25300538>
39. 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>
40. 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>
41. 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>
42. 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>
43. Lampe, A., et al. Chronic pelvic pain and previous sexual abuse. *Obstet Gynecol*, 2000. 96: 929. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11084180>
44. 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>

45. 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>
46. McGowan, L., et al. Chronic pelvic pain: A meta-analytic review. *Psychol Health*, 1998. 13: 937. <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/08870449808407441>
47. 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>
48. 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>
49. 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>
50. 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>
51. Campbell, R., et al. Gynecological health impact of sexual assault. *Res Nurs Health*, 2006. 29: 399. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16977640>
52. 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>
53. 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>
54. 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>
55. 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>
56. Tripp, D.A., et al. Sexual functioning, catastrophizing, depression, and pain, as predictors of quality of life in women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urology*, 2009. 73: 987. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19394494>
57. 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>
58. 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>
59. 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>
60. 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>
61. Baranowski, A., et al., *Urogenital Pain in Clinical Practice*. 2008, New York.
62. 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>
63. 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>
64. Yoon, B.I., et al. Clinical courses following acute bacterial prostatitis. *Prostate International*, 2013. 1: 89. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24223408>
65. 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>
66. 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>
67. Pezet, S., et al. Neurotrophins: mediators and modulators of pain. *Annu Rev Neurosci*, 2006. 29: 507. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16776595>
68. 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>
69. Nazif, O., et al. Neural upregulation in interstitial cystitis. *Urology*, 2007. 69: 24. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17462476>
70. 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>
71. 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>
72. 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>
73. Malykhina, A.P. Neural mechanisms of pelvic organ cross-sensitization. *Neuroscience*, 2007. 149: 660. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17920206>
74. 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>
75. 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>
76. Binik, Y.M. The DSM diagnostic criteria for dyspareunia. *Arch Sex Behav*, 2010. 39: 292. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19830537>
77. Farmer, M., et al. Psychology is from Mars, sexology is from Venus: can they meet on earth? *Canadian Psychology*, 2005. 46: 46. <https://www.scholars.northwestern.edu/en/publications/psychology-is-from-mars-sexology-is-fromvenus-can-they-meet-on-e>
78. Bergeron, S., et al. Genital pain in women: Beyond interference with intercourse. *Pain*, 2011. 152: 1223. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21324589>

79. 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>
80. 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>
81. 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>
82. Iglesias-Rios, L., et al. Depression and Posttraumatic Stress Disorder Among Women with Vulvodynia: Evidence from the Population-Based Woman to Woman Health Study. *J Womens Health*, 2015. 24: 557. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25950702>
83. 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>
84. 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>
85. 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>
86. Allaire, C., et al., History-taking, physical examination and psychological assessment. In: Jarrell JE, Vilos GJ (editors) *Consensus guidelines for the management of chronic pelvic pain.*, in *J Obstet Gynaecol Can*. 2005. p. 869.
87. 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>
88. Heinberg, L.J., et al. Psychological factors in pelvic/urogenital pain: the influence of site of pain versus sex. *Pain*, 2004. 108: 88. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15109511>
89. 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>
90. 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>
91. 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>
92. 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>
93. 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>
94. Krieger, J.N., et al. Epidemiology of prostatitis. *Int J Antimicrob Agents*, 2008. 31 Suppl 1: S85. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
95. 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/18164907>
96. 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>
97. 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>
98. 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>
99. Held, P., et al., Interstitial Cystitis. Epidemiology of interstitial cystitis. In: Hanno PM, Staskin DR, Krane RJ, Wein AJ, eds. 1990, Springer Verlag: London.
100. Jones, C., et al. Prevalence of interstitial cystitis in the United States. *Proc Am Urol Ass J Urol*, 1994. 151 (Suppl). [No abstract available]
101. 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>
102. Oravisto, K.J. Epidemiology of interstitial cystitis. *Ann Chir Gynaecol Fenn*, 1975. 64: 75. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/971677>
103. Parsons, C.L., et al. Prevalence of interstitial cystitis in young women. *Urology*, 2004. 64: 866. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15533465>
104. 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>
105. 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>
106. Greenberg, E., et al. Transurethral resection of Hunner's ulcer. *J Urol*, 1974. 111: 764. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4830879>
107. 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>
108. Koziol, J.A. Epidemiology of interstitial cystitis. *Urol Clin North Am*, 1994. 21: 7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8284848>
109. 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>
110. Song, Y., et al. Prevalence and correlates of painful bladder syndrome symptoms in Fuzhou Chinese women. *Neurourology Urodyn*, 2009. 28: 22. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18671294>
111. 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>
112. Messing, E.M., et al. Interstitial cystitis: early diagnosis, pathology, and treatment. *Urology*, 1978. 12: 381. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/213864>
113. Parsons, C. Interstitial cystitis: clinical manifestations and diagnostic criteria in over 200 cases.

- NeuroUrol Urodyn, 1990. 9. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/nau.1930090302/abstract>
114. 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>
 115. 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>
 116. 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>
 117. 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>
CHRONIC PELVIC PAIN - LIMITED UPDATE MARCH 2017 61
 118. 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>
 119. 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>
 120. 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>
 121. 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>
 122. 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>
 123. 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>
 124. 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>
 125. 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>
 126. 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>
 127. 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>
 128. 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>
 129. 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>
 130. 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>
 131. 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>
 132. 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>
 133. 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>
 134. 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>
 135. 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>
 136. 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>
 137. Ambler, N., et al. Sexual difficulties of chronic pain patients. *Clin J Pain*, 2001. 17: 138. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11444715>
 138. 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>
 139. 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>
 140. Zermann, D., et al. Chronic prostatitis: a myofascial pain syndrome? *Infect Urol*, 1999. 12: 84. <https://www.prostatitis.org/myofascial.html>
 141. 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>
 142. 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>
 143. 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>
 144. 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>
 145. 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>
 146. 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>

147. 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>
148. 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>
149. 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>
150. 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>
151. 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>
152. 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>
153. 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>
154. 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>
155. 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>
156. 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>
157. 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>
158. 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>
159. 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>
160. 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>
161. 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>
162. 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>
163. 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>
164. 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>
165. 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>
166. 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>
167. 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>
168. 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>
169. 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>
170. 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>
171. 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>
172. 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>
173. 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>
174. 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>
175. 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>
176. 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>
177. 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>
178. 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>
179. 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>
180. Kaur, H., et al. Urethral pain syndrome and its management. *Obstet Gynecol Surv*, 2007. 62: 348. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17850378>

- nih.gov/pubmed/17425813
181. 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>
 182. Hahn, L. Treatment of ilioinguinal nerve entrapment - a randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2011. 90: 955. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21615360>
 183. Antolak, S.J., Jr., et al. Anatomical basis of chronic pelvic pain syndrome: the ischial spine and pudendal nerve entrapment. *Med Hypotheses*, 2002. 59: 349. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12208168>
 184. Mahakkanukrauh, P., et al. Anatomical study of the pudendal nerve adjacent to the sacrospinous ligament. *Clin Anat*, 2005. 18: 200. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15768420>
 185. Labat, J.J., et al. Diagnostic criteria for pudendal neuralgia by pudendal nerve entrapment (Nantes criteria). *NeuroUrol Urodyn*, 2008. 27: 306. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17828787>
 186. Robert, R., et al. Anatomic basis of chronic perineal pain: role of the pudendal nerve. *Surg Radiol Anat*, 1998. 20: 93. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9658526>
 187. Shafik, A. Pudendal canal syndrome as a cause of vulvodynia and its treatment by pudendal nerve decompression. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1998. 80: 215. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9846672>
 188. Amarenco, G., et al. Electrophysiological analysis of pudendal neuropathy following traction. *Muscle Nerve*, 2001. 24: 116. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11150974>
 189. Goldet, R., et al. [Traction on the orthopedic table and pudendal nerve injury. Importance of electrophysiologic examination]. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*, 1998. 84: 523. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9846326>
 190. Alevizon, S.J., et al. Sacrospinous colpopexy: management of postoperative pudendal nerve entrapment. *Obstet Gynecol*, 1996. 88: 713. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8841264>
 191. Fisher, H.W., et al. Nerve injury locations during retropubic sling procedures. *Int Urogynecol J*, 2011. 22: 439. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21060989>
 192. Moszkowicz, D., et al. Where does pelvic nerve injury occur during rectal surgery for cancer? *Colorectal Dis*, 2011. 13: 1326. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20718836>
 193. Ashton-Miller, J.A., et al. Functional anatomy of the female pelvic floor. *Ann N Y Acad Sci*, 2007. 1101: 266. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17416924>
 194. Amarenco, G., et al. [Perineal neuropathy due to stretching and urinary incontinence. Physiopathology, diagnosis and therapeutic implications]. *Ann Urol (Paris)*, 1990. 24: 463. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2176777>
 195. Fleming, M., et al. Sexuality and chronic pain. *J Sex Educ Ther*, 2001. 26: 204. <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01614576.2001.11074415>
 196. 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>
 197. 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>
 198. 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>
 199. 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>
 200. 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>
 201. Smith, K.B., et al. Sexual and relationship functioning in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and their partners. *Arch Sex Behav*, 2007. 36: 301. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17186130>
 202. Gunter, J. Chronic pelvic pain: an integrated approach to diagnosis and treatment. *Obstet Gynecol Surv*, 2003. 58: 615. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12972837>
 203. Latthe, P., et al. WHO systematic review of prevalence of chronic pelvic pain: a neglected reproductive health morbidity. *BMC Public Health*, 2006. 6: 177. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16824213>
 204. Pearce, C., et al. A multidisciplinary approach to self care in chronic pelvic pain. *Br J Nurs*, 2007. 16: 82. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17353816>
 205. ter Kuile, M.M., et al. Sexual functioning in women with chronic pelvic pain: the role of anxiety and depression. *J Sex Med*, 2010. 7: 1901. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19678881>
 206. 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>
 207. 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>
 208. 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>
 209. 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>
 210. Paice, J. Sexuality and chronic pain. *Am J Nurs*, 2003. 103: 87. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12544064>
 211. 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>
 212. 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/12913709>
 213. 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>
 214. Ishigooka, M., et al. Similarity of distributions of spinal c-Fos and plasma extravasation after acute chemical irritation of the bladder and the prostate. *J Urol*, 2000. 164: 1751. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11025764>

215. 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>
216. 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>
217. 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>
218. 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>
219. 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>
220. 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>
221. 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>
222. Morgan, C.J., et al. Ketamine use: a review. *Addiction*, 2012. 107: 27. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21777321>
223. 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>
224. 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>
225. 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>
226. Howard, F.M. Chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol*, 2003. 101: 594. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12636968>
227. 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>
228. 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>
229. Cleeland, C.S. The Brief Pain Inventory User Guide. 2009. https://www.mdanderson.org/documents/Departments-and-Divisions/Symptom-Research/BPI_UserGuide.pdf
230. 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>
231. 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>
232. 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/9684578>
233. Erickson, D.R., et al. Interstitial cystitis. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 1998. 9: 174. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9745978>
234. Fall, M., et al. Chronic interstitial cystitis: a heterogeneous syndrome. *J Urol*, 1987. 137: 35. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3795363>
235. Warren, J.W., et al. Evidence-based criteria for pain of interstitial cystitis/painful bladder syndrome in women. *Urology*, 2008. 71: 444. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18342184>
236. Bharucha, A.E., et al. Functional anorectal disorders. *Gastroenterology*, 2006. 130: 1510. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16678564>
237. 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>
238. 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>
239. 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>
240. 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>
241. Mebust, W., et al., Symptom evaluation, quality of life and sexuality. In: 2nd Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). 1993, Jersey, Channel Islands.
242. 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>
243. 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>
244. 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>
245. Sliker-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>
246. 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>
247. 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>
248. 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>
249. 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>
250. 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>
 251. 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>
 252. 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>
 253. 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>
 254. 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>
 255. 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>
 256. 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>
 257. Romanzi, L. Techniques of pudendal nerve block. *J Sex Med*, 2010. 7: 1716. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20537059>
 258. 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>
 259. 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>
 260. 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>
 261. 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>
 262. 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. <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/01443619409027849?journalCode=ijog20>
 263. 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>
 264. 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>
 265. Poldrack, R., et al. Scanning the Horizon: challenges and solutions for neuroimaging research. *bioRxiv*, 2016. <http://biorxiv.org/content/early/2016/08/01/059188>
 266. 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>
 267. 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>
 268. 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>
 269. 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>
 270. 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>
 271. 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>
 272. 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>
 273. 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>
 274. 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>
 275. 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/>
 276. 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>
 277. 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>
 278. 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>
 279. 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>
 280. 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>
 281. 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>
 282. 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>

283. 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>
284. 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>
285. 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>
286. 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>
287. 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>
288. Johansson, S.L., et al. Pathology of interstitial cystitis. *Urol Clin North Am*, 1994. 21: 55. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8284845>
289. 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>
290. 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>
291. 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>
292. 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>
293. 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>
294. 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.
295. 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/21663624>
296. 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>
297. 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>
298. 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>
299. 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>
300. 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>
301. 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>
302. 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>
303. 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>
304. 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>
305. 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>
306. 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>
307. 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>
308. European Association of Urology (EAU). EAU Survey: What do you tell your patients?
309. Loving, S., et al. Does evidence support physiotherapy management of adult female chronic pelvic pain?. *Scand J Pain*, 2012. 3: 70. [http://www.scandinavianjournalpain.com/article/S1877-8860\(11\)00153-4/abstract](http://www.scandinavianjournalpain.com/article/S1877-8860(11)00153-4/abstract)
310. 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>
311. 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>
312. de las Penas, C., et al. Manual therapies in myofascial trigger point treatment: a systematic review. *J Bodyw Mov Ther*, 2005. 9: 27. [http://www.bodyworkmovementtherapies.com/article/S1360-8592\(03\)00106-2/abstract](http://www.bodyworkmovementtherapies.com/article/S1360-8592(03)00106-2/abstract)
313. 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>
314. 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>
315. 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>
316. Karper, W.B. Exercise effects on interstitial cystitis: two case reports. *Urol Nurs*, 2004. 24: 202. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15311489>
 317. 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>
 318. 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>
 319. 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>
 320. 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.
 321. 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>
 322. 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>
 323. 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>
 324. 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>
 325. 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>
 326. 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>
 327. 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/>
 328. 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>
 329. Vahdatpour B., et al. Efficacy of extracorporeal shock wave therapy for the treatment of chronic pelvic pain syndrome: A randomized, controlled trial. *ISRN Urology*, 2013. 972601. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24000311>
 330. 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>
 331. 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>
 332. 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>
 333. 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. *NeuroUrology & Urodynamics*, 2016. 6: 6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26741647>
 334. Qin, Z., et al. Systematic review of acupuncture for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Medicine (United States)*, 2016. 95: e3095. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26986148>
 335. 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>
 336. 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>
 337. 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>
 338. 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>
 339. 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>
 340. Champaneria, R., et al. Psychological therapies for chronic pelvic pain: Systematic review of randomized controlled trials. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 2012. 91: 281. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22050516>
 341. 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>
 342. 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>
 343. 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 Psychosom Res*, 2014. 77: 264. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25280823>
 344. Kanter, G., et al. Mindfulness-based stress reduction as a novel treatment for interstitial cystitis/bladder pain syndrome: a randomized controlled trial. *Int Urogyn J*, 2016. 26: 26. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27116196>
 345. Daniels, J.P., et al. Chronic pelvic pain in women. *BMJ*, 2010. 341: c4834. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20923840>
 346. Rosenbaum, T.Y. How well is the multidisciplinary model working? *J Sex Med*, 2011. 8: 2957. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22032406>
 347. 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>

348. 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>
349. Tripp, D.A., et al. A feasibility trial of a cognitive-behavioural symptom management program for chronic pelvic pain for men with refractory chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Can Urol Assoc J*, 2011. 5: 328. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22031613>
350. 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>
351. 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>
352. Gul, O., et al. Use of terazosin 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>
353. 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>
354. 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>
355. 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>
356. 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>
357. 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>
358. 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>
359. 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>
360. 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>
361. 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>
362. 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>
363. Lee, J.C., et al. Prostate biopsy culture findings of men with chronic pelvic pain syndrome do not differ from those of healthy controls. *J Urol*, 2003. 169: 584. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12544312>
364. 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>
365. Zhou, Z., et al. Detection of nanobacteria infection in type III prostatitis. *Urology*, 2008. 71: 1091. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18538692>
366. Thakkestian, 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>
367. 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>
368. 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>
369. 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>
370. 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>
371. Wagenlehner, F.M., et al. A pollen extract (Cernilton) in patients with inflammatory chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a multicentre, randomised, prospective, double-blind, placebocontrolled phase 3 study. *Eur Urol*, 2009. 56: 544. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19524353>
372. Cai, T., et al. Pollen extract in association with vitamins provides early pain relief in patients affected by chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Exp Ther Med*, 2014. 8: 1032. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25187793>
373. 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>
374. Aboumarzouk, O.M., et al. Pregabalin for chronic prostatitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 8: CD009063. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22895982>
375. Pontari, M.A., et al. Pregabalin for the treatment of men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*, 2010. 170: 1586. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20876412>
376. Nickel, J.C., et al. Pentosan polysulfate sodium therapy for men with chronic pelvic pain syndrome: a multicenter, randomized, placebo controlled study. *J Urol*, 2005. 173: 1252. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758763>
377. Gottsch, H.P., et al. A pilot study of botulinum toxin A for male chronic pelvic pain syndrome. *Scand J Urol Nephrol*, 2011. 45: 72. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21062115>
378. Falahatkar, S., et al. Transurethral intraprostatic injection of botulinum neurotoxin type A for the treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: Results of a prospective pilot doubleblind and randomized placebo-controlled study. *BJU Int*, 2015. 116: 641. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25307409>
379. Goldmeier, D., et al. Treatment of category III A prostatitis with zafirlukast: a randomized controlled feasibility study. *Int J STD AIDS*, 2005. 16: 196. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15829018>
380. Nickel, J.C., et al. Preliminary assessment of safety and efficacy in proof-of-concept, randomized clinical trial of tanezumab for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology*, 2012. 80:

1105. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23010344>
381. McNaughton, C.O., et al. Allopurinol for chronic prostatitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002: CD001041. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12519549>
382. Ziaee, A.M., et al. Effect of allopurinol in chronic nonbacterial prostatitis: a double blind randomized clinical trial. *Int Braz J Urol*, 2006. 32: 181. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16650295>
383. Theoharides, T.C. Hydroxyzine in the treatment of interstitial cystitis. *Urol Clin North Am*, 1994. 21: 113. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8284834>
384. Seshadri, P., et al. Cimetidine in the treatment of interstitial cystitis. *Urology*, 1994. 44: 614. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7941209>
385. Sant, G.R., et al. A pilot clinical trial of oral pentosan polysulfate and oral hydroxyzine in patients with interstitial cystitis. *J Urol*, 2003. 170: 810. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12913705>
386. Hanno, P.M., et al. Use of amitriptyline in the treatment of interstitial cystitis. *J Urol*, 1989. 141: 846. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2926877>
387. Kirkemo, A., et al. Use of amitriptyline in interstitial cystitis. *J Urol*, 1990. 143 Suppl. [No abstract available].
388. 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>
389. 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>
390. 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>
391. 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>
392. 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>
393. 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>
394. 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>
395. Forsell, T., et al. Cyclosporine in severe interstitial cystitis. *J Urol*, 1996. 155: 1591. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8627830>
396. 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>
397. 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>
398. 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>
399. 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>
400. Henry, R., et al. Absorption of alkalinized 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>
401. 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>
402. 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>
403. Hung, M.J., et al. Changes in sexual function of women with refractory interstitial cystitis/bladder pain syndrome after intravesical therapy with a hyaluronic acid solution. *J Sex Med*, 2014. 11: 2256. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24636240>
404. 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>
405. 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>
406. 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>
407. 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>
408. 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>
409. 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>
410. 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>
411. 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>
412. 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>
413. 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>
414. 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>

415. 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>
416. 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>
417. 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>
418. 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>
419. 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>
420. O'Connor, 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>
421. von Heyden, B., et al. [Intravesical therapy of interstitial cystitis]. *Urologe A*, 2000. 39: 542. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11138274>
422. 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>
423. Hanno, P. Interstitial cystitis and related diseases. In: Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED, eds. *Campbell's Urology*, in *Campbell's Urology*. 1998, WB Saunders Co.: Philadelphia.
424. 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>
425. Messelink, E.J. The pelvic pain centre. *World J Urol*, 2001. 19: 208. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11469609>
426. 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>
427. Ortmann, O., et al. Gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) and GnRH agonists: mechanisms of action. *Reprod Biomed Online*, 2002. 5 Suppl 1: 1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12537774>
428. 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>
429. 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>
430. 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>
431. Zermann, D., et al. Perispincteric 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>
432. 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>
433. 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>
434. 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>
435. 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>
436. Chey Wd., et al. Effects of 26 weeks of linaclotide treatment on adequate relief and IBS severity in patients with irritable bowel syndrome with constipation. *Gastroenterology*, 2012. 142. [http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(12\)63175-8/abstract](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(12)63175-8/abstract)
437. 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>
438. 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>
439. 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>
440. Marjoribanks, J., et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010: CD001751. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20091521>
441. 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>
442. 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>
443. Baldessarini, R. Drugs and the treatment of psychiatric disorders. In: Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics/eds. 1985, New York.
444. Saarto, T., et al. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007: CD005454. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17943857>
445. 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>
446. 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>
447. 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>
448. 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>

449. 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>
450. 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>
451. 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>
452. 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>
453. The British Pain Society. Opioids for persistent pain: Good practice. 2010. https://www.britishpainsociety.org/static/uploads/resources/files/book_opioid_main.pdf
454. The British Pain Society. Pain and problem drug use: Information for patients. 2007. https://www.britishpainsociety.org/static/uploads/resources/files/book_misuse_patients.pdf
455. The British Pain Society. Opioids for persistent pain: Information for patients. 2010. <https://www.sheffieldpersistentpain.com/assets/Professional%20PDFs/persistent/British%20Pain%20Society%20Opioid%20patient%20advice.pdf>
456. Lee, M., et al. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician*, 2011. 14: 145. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21412369>
457. Nickel, J.C. Opioids for chronic prostatitis and interstitial cystitis: lessons learned from the 11th World Congress on Pain. *Urology*, 2006. 68: 697. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17070334>
458. 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>
459. 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>
460. 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>
461. 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>
462. Kuo, Y.C., et al. Adverse Events of Intravesical Onabotulinum Toxin A Injection between Patients with Overactive Bladder and Interstitial Cystitis-Different Mechanisms of Action of Botox on Bladder Dysfunction? *Toxins*, 2016. 8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26999201>
463. 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>
464. 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>
465. Lee, C.L., et al. Long-term efficacy and safety of repeated intravesical 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>
466. 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>
467. 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>
468. Kerr, W.S., Jr. Interstitial cystitis: treatment by transurethral resection. *J Urol*, 1971. 105: 664. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4397018>
469. 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>
470. 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> CHRONIC PELVIC PAIN - LIMITED UPDATE MARCH 2017 79
471. 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>
472. 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>
473. 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>
474. 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>
475. 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>
476. Nurse, D.E., et al. The problems of substitution cystoplasty. *Br J Urol*, 1988. 61: 423. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3395801>
477. 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>
478. 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>
479. Gershbaum, D., et al. Practice trends for the management of interstitial cystitis. *Urology*, 2001. 57: 119. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11378100>
480. 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>

481. Shaikh, A., et al. Pregnancy after augmentation cystoplasty. *J Pak Med Assoc*, 2006. 56: 465. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17144396>
482. 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>
483. 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>
484. Menconi, C., et al. Persistent anal and pelvic floor pain after PPH and STARR: surgical management of the fixed scar staple line. *Int J Colorectal Dis*, 2016. 31: 41. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26248794>
485. 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>
486. 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>
487. Cheong, Y.C., et al. Should women with chronic pelvic pain have adhesiolysis? *BMC Womens Health*, 2014. 14: 36. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24595586>
488. Swank, D.J., et al. Laparoscopic adhesiolysis in patients with chronic abdominal pain: a blinded randomised controlled multi-centre trial. *Lancet*, 2003. 361: 1247. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12699951>
489. Jarrell, J., et al. Women's Pain Experience Predicts Future Surgery for Pain Associated With Endometriosis. *J Obstet Gynaecol Can*, 2007. 29: 988. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18053384>
490. Jarrell, J., et al. Laparoscopy and reported pain among patients with endometriosis. *J Obstet Gynaecol Can*, 2005. 27: 477. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16100643>
491. 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>
492. Possover, M., et al. Laparoscopic neurectomy 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>
493. 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>
494. 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>
495. Robert, R., et al. Neurosurgical treatment of perineal neuralgias. *Adv Tech Stand Neurosurg*, 2007. 32: 41. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17907474>
496. NICE. Technology appraisal guidance 159. Spinal cord stimulation for chronic pain of neuropathic or ischaemic origin. 2008. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta159>
497. 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>
498. 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>
499. 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>
500. 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>
501. 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>
502. 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>
503. 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>
504. 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>
505. 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>
506. 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>
507. 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>
508. Rhame, E.E., et al. Successful treatment of refractory pudendal neuralgia with pulsed radiofrequency. *Pain Physician*, 2009. 12: 633. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19461829>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ К РЕКОМЕНДАЦИЯМ ПО ОСЛОЖНЕНИЯМ ПОСЛЕ УРОЛОГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

1. Bertges, D.J., et al. Toward optimal recording of surgical complications: concurrent tracking compared to the discharge data set. *Surgery*, 2007. 141: 19.
2. Dindo, D., et al. Quality assessment in surgery: riding a lame horse. *Ann Surg*, 2010. 251: 766.
3. Fink, A.S., et al. The National Surgical Quality Improvement Program in non-veterans administration hospitals: initial demonstration of feasibility. *Ann Surg*, 2002. 236: 344.

4. Clavien, P.A., et al. Surgeon's intuition: is it enough to assess patients' surgical risk? *World J Surg*, 2007. 31: 1909.
5. Sokol, D.K., et al. What is a surgical complication? *World J Surg*, 2008. 32: 942.
6. Veen, M.R., et al. Recording and classification of complications in a surgical practice. *Eur J Surg*, 1999. 165: 421.
7. Dindo, D., et al. What is a surgical complication? *World J Surg*, 2008. 32: 939.
8. Xylinas, E., et al. Evaluation of combined oncologic and functional outcomes after robotic-assisted laparoscopic extraperitoneal radical prostatectomy: trifecta rate of achieving continence, potency and cancer control. *Urol Oncol*, 2013. 31: 99.
9. Martin, R.C., et al. Quality of complication reporting in the surgical literature. *Ann Surg*, 2002. 235: 803.
10. Clavien, P.A., et al. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery*, 1992. 111: 518.
11. Dindo, D., et al. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*, 2004. 240: 205.
12. Donat, S.M. Standards for surgical complication reporting in urologic oncology: time for a change. *Urology*, 2007. 69: 221.
13. Mitropoulos, D., et al. Reporting and grading of complications after urologic surgical procedures: an ad hoc EAU guidelines panel assessment and recommendations. *Eur Urol*, 2012. 61: 341.
14. Clavien, P.A., et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg*, 2009. 250: 187.
15. Trotti, A., et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol*, 2003. 13: 176.
16. Kooby, D.A., et al. Impact of steatosis on perioperative outcome following hepatic resection. *J Gastrointest Surg*, 2003. 7: 1034.
17. Strasberg, S.M., et al. The accordion severity grading system of surgical complications. *Ann Surg*, 2009. 250: 177.
18. 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.
19. Bruce, J., et al. The measurement and monitoring of surgical adverse events. *Health Technol Assess*, 2001. 5: 1.
20. Graefen, M. The modified Clavien system: a plea for a standardized reporting system for surgical complications. *Eur Urol*, 2010. 57: 387.
21. Sanda, M.G., et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med*, 2008. 358: 1250.
22. Schroeck, F.R., et al. Satisfaction and regret after open retropubic or robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol*, 2008. 54: 785.
23. Litwin, M.S., et al. Quality-of-life outcomes in men treated for localized prostate cancer. *JAMA*, 1995. 273: 129.
24. Steinsvik, E.A., et al. Do perceptions of adverse events differ between patients and physicians? Findings from a randomized, controlled trial of radical treatment for prostate cancer. *J Urol*, 2010. 184: 525.
25. Gunnarsson, U., et al. Registration and validity of surgical complications in colorectal cancer surgery. *Br J Surg*, 2003. 90: 454.
26. Rodkey, G.V., et al. Evaluation of healthcare quality: a tale of three giants. *Am J Surg*, 2009. 198: S3.
27. Bilimoria, K.Y., et al. Effect of postdischarge morbidity and mortality on comparisons of hospital surgical quality. *Ann Surg*, 2010. 252: 183.
28. Morris, A.M., et al. Reoperation as a quality indicator in colorectal surgery: a population-based analysis. *Ann Surg*, 2007. 245: 73.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ К РЕКОМЕНДАЦИЯМ ПО СТАНДАРТИЗИРОВАННОЙ ТЕРМИНОЛОГИИ ДЛЯ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ В УРОЛОГИИ: ТАКСОНОМИЧЕСКОМУ ПОДХОДУ

1. Marberger, M., et al. Novel approaches to improve prostate cancer diagnosis and management in early-stage disease. *BJU Int*, 2012. 109 Suppl 2: 1.
2. Loch, T. Novel strategies in imaging. *World J Urol*, 2011. 29: 569.
3. Mulla, M., et al. Terminology inaccuracies in the interpretation of imaging results in detection of cervical lymph node metastases in papillary thyroid cancer. *Endocr Connect*, 2012. 1: 78.
4. Moon, S., et al. A sense inventory for clinical abbreviations and acronyms created using clinical notes and medical dictionary resources. *J Am Med Inform Assoc*, 2014. 21: 299.
5. Komi, M., et al. Abbreviations of special terms for presentation/paper titles in magnetic resonance study. *Nihon Hoshasen Gijutsu Gakkai Zasshi*, 2013. 69: 879.
6. Toxonomy. Merriam-Webster Dictionary Website.
7. EAU guidelines. European Association of Urology Website.
8. Guidelines and policies. American Urological Association Website.
9. ACR Appropriateness Criteria. American College of Radiology Website.
10. Unified Medical Language System (UMLS). U.S. National Library of Medicine Website.
11. SNOMED CT. International Health Terminology Standards Development Organisation. Website.
12. Medical Subject Headings. U.S. National Library of Medicine Website.
13. Home page. The Cochrane Library Website.
14. Welcome to NCBI. U.S. National Library of Medicine Website.
15. Aus, G., et al. The European Association of Urology (EAU) guidelines methodology: a critical evaluation. *Eur Urol*, 2009. 56: 859.

ISBN 978-5-9500559-1-1

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ УРОЛОГОВ

УДК 616.08
ББК 56.9

Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов, 2017. – Москва, 2017. – с. 1224 – ISBN 978-5-9500559-1-1

Клинические рекомендации ЕАУ 2017

Руководитель проекта – М.А. Газимиев

Тираж 1000 экз. Заказ № 8248

ООО Агентство медицинской информации «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3

Тел./факс: (495) 234-07-34

www.medforum-agency.ru