

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Российский научный центр рентгенорадиологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Ивашин Антон Константинович

**ВЛИЯНИЕ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ
И ВНУТРИТКАНЕВОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ
С ЛОКАЛИЗОВАННЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
НА ЭРЕКТИЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ**

14.01.12 – Онкология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Д.м.н., профессор Павлов А.Ю.

Москва-2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РАЗВИТИИ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПОСЛЕ ВНУТРИКАНЕВОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ И РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЛОКАЛИЗОВАННЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	11
1.1 Рак предстательной железы.....	11
1.1.2 Краткий исторический очерк	11
1.1.2 Этиология и эпидемиология	13
1.1.3 Диагностика	15
1.1.4 Классификация	17
1.2 Эректильная функция у мужчин	20
1.2.1 Краткий исторический очерк.....	20
1.2.2 Определение	21
1.2.3 Анатомия полового члена и физиология эрекции	22
1.3 Эректильная функция после лечения РПЖ	24
1.3.1 Анатомические особенности мужской половой системы при лечении лРПЖ...24	
1.3.2 ЭФ при диагностике РПЖ.....	26
1.3.3 Андроген-депривационная терапия при лечении лРПЖ. Ее роль в ЭФ.....	27
1.3.4 Эректильная функция после радикальных методов лечения лРПЖ.....	28
1.3.5 Факторы риска ЭД после лечения РПЖ	36
1.3.6 Диагностика ЭД.....	39
1.3.7 Коррекция ЭД после радикальных методов лечения РПЖ.....	42
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	46
2.1 Общая характеристика пациентов и критерии включения в исследование	46
2.2 Высокомощностная брахитерапия источником Ir-192	49
2.2.1 Техника выполнения вмешательства	49
2.2.2 Клиническая характеристика пациентов	50
2.3 Низкомощностная брахитерапия микроисточниками I-125.....	52
2.3.1 Техника выполнения вмешательства	52
2.3.2 Клиническая характеристика пациентов	53
2.4 Радикальная простатэктомия.....	55
2.5 Сравнительный анализ пациентов, вошедших в исследование	56
2.6 Пациенты, вошедшие в исследование в ходе проспективного набора	59
2.6.1 Высокомощностная брахитерапия источником Ir-192 (проспективный набор).....	59
2.6.2 Низкомощностная брахитерапия микроисточниками I-125 (проспективный набор) 60	
2.6.3 Сравнительный анализ пациентов, вошедших в исследование в ходе проспективного набора	62

2.7	Дополнительные методы диагностики.....	64
2.7.1	Шкала твердости эрекции	64
2.7.2	Анализ показателя уровня тестостерона.....	65
2.7.3	Регистрация ночных эрекций.....	65
2.7.4	Расчет дозиметрических показателей	68
2.8	Сбор информации.....	69
2.9	Методы статистической обработки данных	69
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПОСЛЕ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ЛОКАЛИЗОВАННОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ..		
3.1	Эректильная функция после лечения ЛРПЖ (основные группы).....	71
3.1.1	Анализ эректильной функции после брахитерапии источником Ir-192.....	71
3.1.2	Анализ эректильной функции после брахитерапии микроисточником I-125.....	72
3.1.3	Анализ эректильной функции после радикальной простатэктомии	73
3.1.4	Сравнительный анализ полученных данных	75
3.2	Результаты лечения, полученные после брахитерапии источниками Ir-192 и I-125 (период 2016-2017 г.г.).....	76
3.2.1	Результаты лечения после брахитерапии источником Ir-192 (период 2016-2017 г.г.)	76
3.2.2	Результаты лечения после брахитерапии микроисточниками I-125 (период 2016-2017 г.г.)	77
3.2.3	Сравнительный анализ данных, после брахитерапии источниками Ir-192 и I-125 (период 2016-2017 г.г.).....	78
3.3	Оценка влияния факторов риска на шанс сохранения ЭФ после брахитерапии	80
3.4	Результаты анализа дополнительных показателей у пациентов после брахитерапии источниками Ir-192 и I-125 (период 2016-2017 г.г.).....	88
3.4.1	Анализ общего тестостерона.....	88
3.4.2	Дозиметрические показатели, приходящиеся на область СНП.....	89
3.4.3	Анализ ночных тумесценций	94
3.4.4	Шкала твердости эрекций	100
3.5	Эякуляторные нарушения и качество половой жизни у пациентов после брахитерапии ЛРПЖ.....	101
3.6	Результаты лечения ЭД после брахитерапии ЛРПЖ.....	104
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....		107
ВЫВОДЫ		116
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ		117

Список сокращений

АГ – Артериальная гипертензия

АДТ – Андроген-депривационная терапия

ГнРг – Гонадотропин-рилизинг-гормон

Гр – Грей

ДЛТ – Дистанционная лучевая терапия

ЗГТ – заместительная гормональная терапия

ИМТ – Индекс массы тела

лРПЖ – Локализованный рак предстательной железы

МАБ – Максимальная андрогенная блокада

МИЭФ – Международный индекс эректильной дисфункции

МРТ – Магнитно-резонансная томография

ПСА – Простатспецифический антиген

РОД – Разовая очаговая доза

РПЭ – Радикальная простатэктомия

РПЖ – Рак предстательной железы

СНП – Сосудисто-нервные пучки

ФДЭ-5 – Фосфодиэстераза 5-го типа

цАМФ – Циклический гуанозинмонофосфат

цГМФ – Циклический гуанозинмонофосфат

ШТЭ – Шкала твердости эрекции

ЭД – Эректильная дисфункция

ЭФ – Эректильная дисфункция

ВВЕДЕНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Одним из самых частых онкологических заболеваний у мужчин во всем мире является рак предстательной железы (РПЖ) [13; 114; 154]. В 2017 году в России выявлено 36725 новых случаев РПЖ, при этом на учете с данным диагнозом состояло 220264 пациентов. Благодаря улучшению ранней диагностики, а также усилению программ скрининга населения доля выявленных форм рака на ранних стадиях у лиц более молодого возраста ежегодно продолжает расти. Так, на долю 1-2 стадии РПЖ в 2007 году приходилось 40,3 %, а в 2017 году — 57,0 % [13]. Выявленный на ранних стадиях РПЖ позволяет своевременно провести радикальное лечение, тем самым увеличить продолжительность жизни [9].

Радикальная простатэктомия (РПЭ), брахитерапия источниками различной мощности входят в стандарт лечения пациентов с локализованной формой РПЖ (лРПЖ) [60; 16]. Учитывая относительно сопоставимые онкологические результаты у данных методов лечения, на первый план выходят вопросы сохранения удовлетворительного качества жизни [8; 75; 107].

Одним из наиболее частых осложнений после радикального лечения лРПЖ является развитие эректильной дисфункции (ЭД), сопровождающейся потерей полового влечения и трудностями в достижении оргазма [22; 33; 825; 121; 138; 143]. В связи с улучшением ранней выявляемости, РПЖ диагностируется все чаще у молодых пациентов, для которых сохранение эректильной функции (ЭФ) является важным аспектом удовлетворительного качества жизни при лечении РПЖ [113; 153]. Кроме того, постоянное увеличение продолжительности жизни в развитых странах мира, в связи с развитием в целом более здорового образа жизни, подчеркивает важность сохранения ЭФ у пациентов, подвергающихся радикальному лечению [117].

ЭД не только негативно сказывается на сексуальной удовлетворенности, но и играет огромную роль в межличностных отношениях, влияет на

самооценку мужчины и затрагивает все аспекты его жизнедеятельности и здоровья [4;70; 105]. Данная проблема носит важный психосоматический и социальный характер. Для многих мужчин ЭФ напрямую ассоциирована с восприятием себя как человека мужского пола. ЭД приводит к снижению мужской самооценки, что может стать причиной повышенной тревожности, депрессий, а также к усугублению развития канцерспецифического стресса [85]. Большинство мужчин замыкаются в себе, теряют вкус к жизни, развивается угнетение, в результате чего появляются проблемы адаптации в социуме, что особенно важно для лиц трудоспособного возраста [68]. Отсутствие восприятия себя как мужчины приводит к нежеланию обращаться за медицинской помощью по поводу своих психоэмоциональных и сексуальных проблем после лечения лРПЖ [87]. Также стоит отметить, что в результате данного осложнения после лечения лРПЖ возможно развитие проблем в семейной жизни [57; 137]. ЭД существенно снижает качество жизни не только мужчин, но и их половых партнеров [145]. Отсутствие интимной близости, недопонимание и отсутствие адекватного восприятия данной проблемы приводит к постоянным конфликтам, что может служить причиной распада семьи.

С учетом вышесказанного, необходимо надлежащим образом контролировать послеоперационную ЭД, проводить тщательное изучение всех факторов, влияющих на сохранение ЭФ после лечения, включая предоперационную оценку изначального состояния пациента, особенности оперативного или радиологического лечения лРПЖ, а также послеоперационные мероприятия реабилитации. Отсутствие модели выбора оптимального метода лечения у пациентов с лРПЖ, заинтересованных в сохранении эректильной функции, является крайне важной и актуальной проблемой. Предоставление точной информации в отношении рисков развития ЭД у отдельных пациентов важно не только для принятия обоснованного решения в выборе метода лечения, но и для снижения общей неудовлетворенности от самого лечения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оптимизировать выбор метода радикального лечения пациентов с локализованным раком предстательной железы для обеспечения сохранения эректильной функции и удовлетворительного качества жизни после лечения.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Сравнить результаты влияния радикальной простатэктомии и брахитерапии при лечении локализованного рака предстательной железы на эректильную функцию.

2. Сравнить влияние низкоэнергетической и высокоэнергетической брахитерапии локализованного рака предстательной железы на эректильную функцию.

3. Выявить факторы риска, оказывающие влияние на возможность сохранения эректильной функции после брахитерапии локализованного рака предстательной железы.

4. Оценить возможности медикаментозной терапии в коррекции эректильной дисфункции после брахитерапии локализованного рака предстательной железы.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

С помощью анализа результатов дозиметрического планирования доказано отсутствие влияния суммарной очаговой дозы, приходящейся на область расположения сосудисто-нервных пучков, на сохранность эректильной функции после высокоэнергетической и низкоэнергетической брахитерапии локализованного рака предстательной железы. Таким образом, лучевые повреждения сосудисто-нервных пучков не являются главным этиологическим фактором возникновения эректильной дисфункции у пациентов после брахитерапии.

По результатам анализа ночных пенильных тумесценций выявлена сохранность эректильной функции после брахитерапии локализованного рака предстательной железы в большинстве случаев, в том числе и у пациентов, которые отмечали отсутствие половых актов после лечения. Данные

результаты позволили установить канцероспецифичный патогенез возникновения эректильной дисфункции после брахитерапии у определенных пациентов.

Изучение факторов риска развития эректильной дисфункции после брахитерапии локализованного рака предстательной железы позволило определить критерии (начальные показатели эректильной функции, наличие сахарного диабета 2-го типа, стадия артериальной гипертонии, курение и объем предстательной железы), оказывающие влияние на утрату эректильной функции после лечения.

Данные о суммарной очаговой дозе, приходящейся на область расположения сосудисто-нервных пучков, анализа ночных тумесценций, а также анализа факторов риска позволили дополнить патогенез развития эректильной дисфункции после брахитерапии.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Полученные результаты по данным о сохранности эректильной функции после радикальных методов лечения локализованного рака предстательной железы позволяют оптимизировать выбор метода лечения пациентов, заинтересованных в сохранении эректильной функции. Пациентам, заинтересованным в сохранении эректильной функции после лечения локализованного рака предстательной железы, целесообразно выполнять брахитерапию.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. В связи с более высоким процентом сохранения эректильной функции после лечения, проведение брахитерапии микроисточниками I-125 является более предпочтительным методом радикального лечения локализованного рака предстательной железы для пациентов, заинтересованных в сохранении эректильной функции, по сравнению с брахитерапией микроисточником Ir-192 и радикальной простатэктомией, в том числе и с нервосберегающей методикой.

2. Начальные показатели эректильной функции, наличие сахарного диабета 2-го типа, стадия артериальной гипертензии, курение, объем предстательной железы являются факторами, определяющие возможность сохранности эректильной функции после брахитерапии локализованного рака предстательной железы.

3. Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа являются высокоэффективными препаратами для лечения эректильной дисфункции различной степени выраженности после брахитерапии локализованного рака предстательной железы.

ВНЕДРЕНИЕ В ПРАКТИКУ

Данные, полученные в диссертации, внедрены в работу онкоурологического отделения ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» МЗ РФ, в педагогический процесс обучения ординаторов по специальности «Урология» и «Онкология» на базе ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» МЗ РФ.

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ

Результаты проведенного исследования доложены на:

IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Брахитерапия в комплексном лечении злокачественных образований различных локализаций», г. Москва 7 – 8 декабря 2017 г.; XIV конгрессе «Мужское здоровье», г. Сочи 27-29 апреля 2018 года; XV конгрессе «Мужское здоровье», г. Сочи 25–27 апреля 2019 год.

Результаты диссертационного исследования доложены на заседании научно-практической конференции и совета по апробациям кандидатских диссертаций ФГБУ «Российского научного центра рентгенорадиологии» Минздрава России 20.06.2019 г.

ПУБЛИКАЦИИ

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 5 статей в российских рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ

Диссертация изложена на 139 страницах машинописного текста, иллюстрирована 19 рисунками, 26 таблицами. Работа состоит из введения, трех глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 22 отечественных и 157 зарубежных источников.

ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РАЗВИТИИ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПОСЛЕ ВНУТРИТКАНЕВОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ И РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЛОКАЛИЗОВАННЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Рак предстательной железы

1.1.2 Краткий исторический очерк

В 1853 году J. Adams , хирург Лондонской больницы, описал первый случай РПЖ, который он обнаружил при гистологическом исследовании [24], отметив в своем докладе как «очень редкий случай». Примечательно, что спустя 150 лет РПЖ стал серьезной проблемой для здоровья мужчин во всем мире. Резкое увеличение числа случаев РПЖ можно объяснить несколькими причинами. Во-первых, заболеваемость РПЖ напрямую зависит от возраста пациента, поэтому с увеличением средней продолжительности жизни за последнее столетие возросла заболеваемость РПЖ. Во-вторых, повышение уровня заболеваемости в некотором роде может быть обусловлено развитием «западного» образа жизни, а также миграцией населения. Известно, что заболеваемость РПЖ значительно ниже в азиатских популяциях по сравнению с западными, и она увеличивается у мужчин, эмигрировавших в западные страны, что опосредовано указывает на возможное воздействие окружающей среды и продуктов питания на развитие РПЖ [74].

Увеличение заболеваемости привело к значительным изменениям в диагностике и тактики лечения РПЖ за последнее столетие. Пятьдесят лет назад типичным пациентом с диагностированным РПЖ был мужчина лет семидесяти, у которого были выявлены метастазы в кости и/или мягкие ткани. Диагноз при таком запущенном статусе болезни был «смертельным приговором», при этом пациенты умирали в течение 1-2 лет.

В 1940-х годах С. Huggins обнаружил, что метастатический РПЖ реагирует на андрогенную блокаду, что ознаменовало начало новой эры

терапии РПЖ. Примечательно, что лекарственная (изначально применялись пероральные эстрогены) и хирургическая кастрация стала первым эффективным методом лечения РПЖ. Данное открытие было удостоено Нобелевской премии по физиологии и медицине в 1966 году [86].

Исторически, операция по поводу РПЖ первоначально проводилась для облегчения симптомов непроходимости мочи. До XX века были описаны единичные случаи хирургического удаления обструктивных простатических масс [102]. Тем не менее, не было никакого систематического метода удаления самой предстательной железы вплоть до 1904 года, когда Н. Н. Young в больнице Джона Хопкинса выполнил первую промежностную РПЭ [176]. Следующий значительный прогресс в хирургической методике произошел в 1983 году, когда Р. С. Walsh разработал модифицированную методику нервосберегающей РПЭ - на основе анатомического подхода - для усиления контроля над кровотечением. Этот подход позволил избежать травм сосудисто-нервных пучков (СНП), тем самым позволяя увеличить шансы на сохранение ЭФ без ущерба для онкологических результатов РПЭ [168]. Совершенствование оборудования позволило в 1991 году Schuessler W.W. выполнить первую лапароскопическую РПЭ [150], а в 2010 году Yates D.R. описал проведение робот-ассистированной РПЭ [174].

Примерно в начале 80-х годов был обнаружен простат-специфический антиген (ПСА), являющийся маркером РПЖ [169]. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA, US FDA) вскоре одобрило измерение уровня ПСА для мониторинга прогрессирования РПЖ, а также в качестве маркера ответа на терапию. Впоследствии данный тест был одобрен в качестве скрининга РПЖ.

Первые сообщения об использовании радиации для лечения лРПЖ появились в начале XX века и были ограничены введением источников радия в уретру и прямую кишку в качестве альтернативы хирургическому лечению у паллиативных больных [177]. Однако эти методы были трудны для

выполнения и неудобны для пациента. Реальный интерес к брахитерапии не проявлялся до 1970-х годов, когда Whitmore W. описал метод открытых имплантаций радиоизотопа I-125 [172]. Изотоп был запечатан в миниатюрные титановые цилиндры и имплантирован в предстательную железу без помощи какого-либо устройства визуализации. Несмотря на большую привлекательность использования данного метода, он часто приводил к неоднородному распределению дозы. Это приводило к серьезным осложнениям и высокой частоте локальных рецидивов. В 1983 году Holm H. сообщил о методике имплантации радиоактивных «семян» I-125 под контролем трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) [84].

Лучевая терапия с использованием внешнего луча первоначально проводилась только в качестве дополнения к радиоактивному радию, потому что системы доставки были недостаточны для эффективного лечения. Интерес к лучевой терапии вернулся в 1950-х годах, когда стали доступны более высокоэнергетические кобальтовые машины, способные проникать на более глубокие уровни тканей. В последующие десятилетия были разработаны ускорители с более высокой энергией и новые типы излучения. Усовершенствованные возможности рентгенографии и обработки данных, такие как компьютерная томография, дали возможность создавать трехмерные конформные планы лечения, тем самым позволив подводить высокие дозы на область предстательной железы, с минимальными повреждениями окружающих тканей [45].

1.1.2 Этиология и эпидемиология

Определяющие факторы геномных вариаций, механизмы взаимодействия генетических факторов и факторов окружающей среды на шанс развития РПЖ во многом неизвестны. Тем не менее, встречаемость РПЖ широко варьируется, в зависимости от географической зоны, с наиболее высокими показателями в Северной Америке и Австралии. При

этом жители Южной, Восточной и Центральной Азии имеют наиболее низкие показатели встречаемости РПЖ среди населения [63]. Хотя стоит отметить, что данное распределение может быть обусловлено не только географическим расположением, но и качеством медицинской помощи, образом жизни и средней продолжительностью жизни.

Наследственный характер РПЖ определяется на основании выявленных случаев данного заболевания у трех и более родственников или не менее чем у двух родственников с РПЖ, диагностированным в раннем возрасте (до 55 лет). Семейный анамнез связан с повышенной встречаемостью РПЖ, но лишь у 9 % развивается истинный наследственный РПЖ, который диагностируется в среднем на 16 лет раньше. При этом наследственный РПЖ не отличается повышенной агрессивностью [81; 89; 136].

Показатель распространенности злокачественных новообразований в массиве населения России в 2017 году составил 2 475,3 на 100 000 населения, что выше уровня 2007 года (1 783,9) на 38,8 %. Рост данного показателя обусловлен как ростом заболеваемости и выявляемости, так и увеличением выживаемости онкологических больных [13].

Рак предстательной железы (РПЖ) — одна из наиболее распространённых опухолей у мужчин, как России, так во всем мире в целом. В РФ на долю РПЖ приходится 6,1 % от всего контингента больных с онкологическими новообразованиями в стране. По данному показателю РПЖ уступает место только злокачественным образованиям молочной железы (18,4 %), матки (7,1 %) и больным с опухолями кожи без меланомы (11,7 %). В 2017 году в РФ взято на учет 36725 больных с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования, при этом на учете на конец года находилось 220264 пациентов, что составляло 150,2 на 100 тыс. населения. Стоит отметить, что распространённость данного заболевания продолжает ежегодно расти: в 2007 году на 100 000 населения приходилось 53,4, а в 2017 году — 150,2.

Благодаря улучшению ранней диагностики, а также усилению программ скрининга населения доля выявленных форм рака на ранних стадиях у лиц более молодого возраста ежегодно продолжает расти. Так, на долю 1–2-й стадии РПЖ в 2007 году приходилось 40,3 %, а в 2017 году — 57,0 %. Стоит отметить, что благодаря современным методам диагностики удалось достигнуть снижения летальности больных в течение года с момента установления диагноза с 16,1 % в 2007 году до 8,1 % в 2017 году [13].

Встречаемость РПЖ по результатам аутопсии во всем мире имеют идентичные показатели [131]. По результатам обзора аутопсийных исследований, встречаемость РПЖ в возрасте до 30 лет составляет 5 %, с увеличением в 1,7 раза на каждые 10 лет жизни, до 59 % в возрасте старше 79 лет [30].

1.1.3 Диагностика

Простатспецифический антиген

ПСА, также называемый калликреин-3, представляет собой гликопротеин, образующийся в предстательной железе. Он функционирует для разжижения спермы, повышения подвижности сперматозоидов и растворения слизи шейки матки [26]. ПСА был обнаружен в 1970-х годах R. Ablin [23]. Возможности раннего выявления РПЖ были выявлены, когда в 1991 году Catalona WJ и соав. сообщили о когорте из 1653 мужчин, которые прошли тестирование на анализ крови на ПСА в дополнение к пальцевому ректальному исследованию [42]. Биопсия у 112 мужчин с ПСА ≥ 4 нг/мл выявила злокачественность у 37 (33 %) пациентов. ПСА был объявлен как маркер РПЖ, позволяющий улучшить выявляемость онкологического процесса; тем не менее даже тогда было выявлено отсутствие специфичности, с возможными подъемами показателей из-за доброкачественной гипертрофии предстательной железы, недавних манипуляций с предстательной железой (массаж, биопсия и т. д.) или воспалительного процесса. Кроме того, популяционные исследования

показали, что нормальный диапазон для ПСА увеличивается с возрастом. Таким образом, значение ПСА требует интерпретации с пониманием клинической ситуации [18].

Магнитно-резонансная томография

Начало клинического применения магнитно-резонансной томографии (МРТ) для исследования предстательной железы и окружающих ее структур можно отнести к началу 1980-х годов. Изначально МРТ позволяла передать особенности строения предстательной железы, которые отражаются в ее зональной дифференцировке. Классическим признаком РПЖ при МРТ является участок снижения интенсивности МР-сигнала на T2-взвешенных изображениях (ВИ) в периферической зоне железы, имеющей высокую интенсивность сигнала. Кроме того, РПЖ характеризуется ранним и быстрым накоплением и более медленным «вымыванием» контрастного препарата. Однако на ранних стадиях рака изменения в предстательной железе нехарактерны и могут наблюдаться и при простатите, и при очаговых атрофических процессах. С учетом вышесказанного роль МРТ предстательной железы изначально сводилась только к локорегионарному стадированию заболевания у пациентов с доказанным РПЖ после биопсии. Со временем, благодаря накопленному опыту и развитым технологиям, была создана мультипараметрическая МРТ (мпМРТ), которая объединяет анатомические изображения (T2-ВИ и T1-ВИ) с функциональной оценкой, включающей диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ), динамическое контрастное усиление (ДКУ) и протонную магнитно-резонансную спектроскопию *in vivo* [19; 160].

В 2012 году экспертная комиссия Европейского общества урогенитальной радиологии (European Society of Urogenital Radiology, ESUR) разработала стандартизованную систему интерпретации и отчетности по мпМРТ предстательной железы (Prostate Imaging Reporting and Data System, PI-RADS). В 2015 году на основании пересмотренной и

дополненной классификации введена в практику вторая версия системы PI-RADS v. 2, в которой представлены основные принципы стандартизации и сопоставимости МРТ- исследований с целью уменьшения вариабельности в интерпретации данных по мпМРТ предстательной железы. На основании системы PI-RADS разработана 5 бальная шкала, оценивающая риски выявления клинически значимого РПЖ (1 балл – низкая вероятность РПЖ; 5 баллов – очень высокая вероятность РПЖ).

МРТ предстательной железы на сегодняшний день является важным диагностическим инструментом, который способствует как раннему выявлению РПЖ, так и снижению частоты необоснованных биопсий предстательной железы. МРТ является методом определения тактики ведения пациента с подозрением и уже установленным РПЖ. МРТ-исследование позволяет осуществлять адекватный контроль в процессе и после лечения РПЖ, способствует раннему установлению продолженного роста или рецидива опухоли, регионарного или отдаленного метастазирования. На сегодняшний день, данный метод получил широкое применение в нашей стране.

1.1.4 Классификация

С целью объединения пациентов со схожими клиническими и морфологическими данными на сегодняшний день используется Международная классификация стадий злокачественных новообразований TNM (аббревиатура от англ. tumor, nodus, metastasis) от 2017 года, которая приведена в Таблице 1 [36].

Патоморфологическая классификация основана на гистологическом исследовании препарата и во многом соответствует клинической классификации, за исключением стадий T1c и подстадий T2. Все гистологически подтвержденные локализованные РПЖ после РПЭ относятся к стадии pT2, и в настоящее время Международный союз по борьбе с

Таблица 1– Стадирование рака предстательной железы по системе TNM (2017)

<p>T – первичная опухоль</p> <p>Tx – недостаточно данных для оценки первичной опухоли</p> <p>T0 – первичная опухоль не определяется</p> <p>T1 – клинически не определяемая опухоль, непальпируемая и не выявляемая при визуализации (невизуализируемая)</p> <p>T1a – опухоль, случайно выявленная при патоморфологическом исследовании не более чем в 5 % удаленной ткани</p> <p>T1b – опухоль, случайно выявленная при патоморфологическом исследовании более чем в 5 % удаленной ткани</p> <p>T1c – опухоль выявлена при пункционной биопсии (выполненной, например, по поводу повышенного уровня ПСА)</p> <p>T2 – опухоль локализована в предстательной железе (ПЖ)¹</p> <p>T2a – опухоль занимает не более половины одной доли ПЖ</p> <p>T2b – опухоль занимает более половины одной доли ПЖ, но не распространяется на вторую долю</p> <p>T2c – опухоль занимает обе доли ПЖ</p> <p>T3 – опухоль прорастает за пределы капсулы ПЖ²</p> <p>T3a – экстракапсулярное прорастание (одностороннее или двустороннее), включая микроскопическое прорастание в шейку мочевого пузыря</p> <p>T3b – опухоль прорастает в один или оба семенных пузырька</p> <p>T4 – опухоль срастается или распространяется на окружающие ткани, помимо семенных пузырьков (к наружному сфинктеру, прямой кишке, мышцам, поднимающим задний проход, и/или стенкам таза)</p>
<p>N – регионарные лимфатические узлы (ЛУ)²</p> <p>Nx – недостаточно данных для оценки регионарных ЛУ</p> <p>N0 – метастазы в регионарных ЛУ отсутствуют</p> <p>N1 – метастазы в регионарных ЛУ</p>
<p>M – отдаленные метастазы³</p> <p>Mx – недостаточно данных для оценки отдаленных метастазов</p> <p>M0 – отдаленные метастазы отсутствуют</p> <p>M1 – отдаленные метастазы</p> <p>M1a – метастазы в одном или более нерегионарных ЛУ</p> <p>M1b – метастазы в кости(-ях)</p> <p>M1c – метастазы в других тканях и органах</p>

Примечание –

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

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.

онкологическими заболеваниями (Union for International Cancer Control, UICC) больше не разделяет стадию pT2 на подстадии [36].

Патоморфологическая классификация основана на гистологическом исследовании препарата и во многом соответствует клинической классификации, за исключением стадий T1c и подстадий T2. Все гистологически подтвержденные локализованные РПЖ после РПЭ относятся к стадии pT2, и в настоящее время Международный союз по борьбе с онкологическими заболеваниями (Union for International Cancer Control, UICC) больше не разделяет стадию pT2 на подстадии [36].

Гистопатологическая градация степени дифференцировки по шкале Глисона используется для аденокарциномы и является суммой степени дифференцировки преобладающего по распространенности (основного) компонента опухоли и степени дифференцировки второго по распространенности компонента опухоли. Если определяется только один паттерн, сумма рассчитывается простым его удвоением:

Глисон X – дифференцировка опухоли по Глисону не может быть оценена;

Глисон ≤ 6 – высокодифференцированная аденокарцинома (незначительная клеточная анаплазия);

Глисон 7 – умеренно-дифференцированная аденокарцинома (умеренная клеточная анаплазия);

Глисон 8–10 – низкодифференцированная/недифференцированная аденокарцинома (выраженная клеточная анаплазия).

На конференции Международного общества по урологической патологии (International Society of Urological Pathology, ISUP) в 2014 году предложена концепция деления индекса Глисона по группам, которая приведена в Таблице 2. Одной из причин данной группировки являлась крайне важное различие между индексом Глисона 7 баллов (3+4) и (4+3) [58,59].

Таблица 2 – Группы степени злокачественности РПЖ по концепции ISUP (2014)

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

С целью классификации пациентов со схожим риском биохимического рецидива после радикального метода лечения на основании начальных данных Европейская Ассоциация Урологов (ЕАУ) используется классификация по группам риска, основанную на классификации D'Amico (Таблица 3) [48].

Таблица 3 – Группы риска по биохимическому рецидиву локализованного и местнораспространенного РПЖ

Низкий риск	Промежуточный риск	Высокий риск	
ПСА < 10 нг/мл; Глисон < 7 (Группа ISUP 1); Стадия cT1–2a	ПСА = 10–20 нг/мл; Глисон = 7 (Группа ISUP 2/3); Стадия T2b	ПСА > 20 нг/мл; Глисон ≥ 8 (Группа ISUP 4/5); Стадия cT2c	Любой уровень ПСА; Любой индекс Глисона (любая группа ISUP); cT3-4 или cN+
Локализованный процесс			Местнораспространенный процесс

1.2 Эректильная функция у мужчин

1.2.1 Краткий исторический очерк

Вопросы механизма эрекции, причины возникновения ЭД и методы ее коррекции остаются актуальными на протяжении многих веков. Первое упоминание о лечении ЭД относится к 400 году до н.э, когда Гиппократ сообщил о ряде попыток лечения богатых людей Древней Греции путем

инъекций экстракта семенников овец [161]. Гиппократ считал, что яички непосредственно связаны с половым членом и играют важную роль в процессе достижения эрекции. Подтверждением данной теории служило отсутствие эрекции у мужчин после кастрации [83]. В своих трудах древнеримский врач Гален описывал процесс эрекции в результате накопления воздуха в половом члене [163]. Данная теория являлась основополагающей в течение длительного времени вплоть до XV века. В это время Леонардо да Винчи в своих работах пришел к выводу, что процесс эрекции происходит за счет крови, а не воздуха [31; 93; 151]. И только в XVIII веке, благодаря работам Von Haller из Швейцарии, было установлено, что эрекция находится под влиянием нервной системы [164].

Несмотря на большие успехи, достигнутые в понимании механизмов развития эрекции, ЭД, хирургической анатомии малого таза у мужчины, вопрос сохранения ЭФ после радикальных методов лечения ЛРПЖ до сих пор остается нерешенным.

1.2.2 Определение

Эрекция полового члена - это сложный скоординированный физиологический процесс вследствие каскада неврологических, сосудистых и гуморальных событий, в результате которого происходит увеличение полового члена в объеме и резкое повышение его упругости [73].

Эректильной дисфункцией называется последовательная или рецидивирующая неспособность достигать и/или поддерживать эрекцию полового члена, достаточную для совершения полового акта [122]. Такое определение строго актуально только при наличии полового партнера, поэтому общий термин сексуальной активности (половой акт или мастурбация) был бы более целесообразен [88]. Данная патология встречается как самостоятельная проблема, так и может быть одним из осложнений при лечении РПЖ.

1.2.3 Анатомия полового члена и физиология эрекции

Половой член состоит из двух кавернозных тел и одного спонгиозного тела. Спонгиозное тело в дистальном конце расширяется в головку полового члена, а уретра проходит через ее центральную часть. Основную роль в процессе возникновения эрекции играют кавернозные тела, проксимальные части которых прикреплены к лобковым костям. Кавернозные тела, заключённые в белочную оболочку, содержат сосудистые пространства (лакуны, пещеры, синусы), выстланные эндотелием, покрывающим подлежащие гладкие мышцы. Процесс увеличения размеров полового члена при эрекции определяется количеством коллагеновых и эластических волокон в белочной оболочке и кавернозных телах.

Три гемодинамических фактора играют особенно важную роль при эрекции:

- уменьшение внутрикавернозного сопротивления артериальному притоку вследствие расслабления кавернозных мышечных клеток;
- увеличение артериального притока вследствие расширения артериальных сосудов;
- уменьшение венозного оттока вследствие сдавления венозных сплетений, расположенных внутри кавернозных тел и под белочной оболочкой [73; 170].

Принято выделять 5 фаз эрекции в результате гемодинамических изменений во время эрекции:

- латентная фаза (удлинение ствола полового члена);
- фаза набухания (нарастание набухания и ригидности полового члена с увеличением артериального притока);
- фаза эрекции (максимально удлиненный пульсирующий ствол полового члена, стабилизация давления в кавернозных телах на уровне 10–20 мм рт. ст.);
- фаза ригидности (максимальное набухание и ригидность полового члена при давлении в кавернозных телах, намного превышающем

систолическое артериальное давление вследствие бульбокавернозного рефлекса);

- фаза детумесценции (ослабление ригидности, уменьшение объема полового члена и давления в кавернозных телах) [101].

Если рассматривать механизм регуляции эрекции на биохимическом уровне, то происходит следующий каскад реакций:

- на фоне сексуальной стимуляции происходит высвобождение оксида азота из эндотелиальной клетки;

- оксид азота присоединяется к ферменту гуанилатциклаза (гуанилатциклаза содержится в гладких мышечных клетках), за счет чего происходит повышение активности гуанилатциклазы;

- повышение активности гуанилатциклазы вызывает образование циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ);

- цГМФ обеспечивает расслабление клеток стенок кавернозных тел, что приводит к кровенаполнению члена;

- при прекращении выделения оксида азота гуанилатциклаза теряет свою активность, цГМФ синтезируется в меньших количествах, гладкомышечные клетки сокращаются, эрекция пропадает. Схема механизма эрекции изображена на рисунке 1.

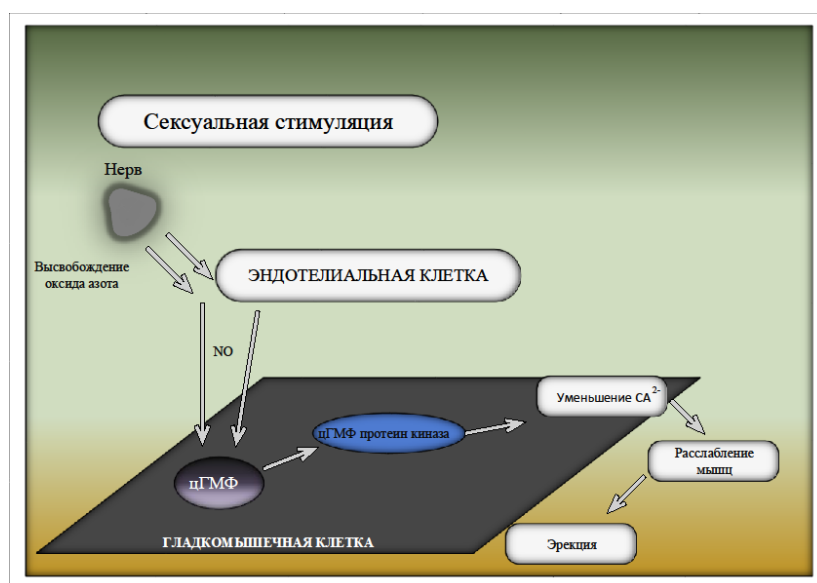


Рисунок 1 – Схема механизма эрекции

1.3 Эректильная функция после лечения РПЖ

1.3.1 Анатомические особенности мужской половой системы при лечении лРПЖ

В контексте развития ЭД после лечения лРПЖ необходимо учитывать два основных аспекта: кровоснабжение полового члена и анатомию сосудисто-нервного пучка.

Кровоснабжение

Кровоснабжение полового члена в основном осуществляется внутренней срамной артерией, являющейся ветвью внутренней подвздошной артерии. Вспомогательные срамные артерии были описаны у 4 до 75 % мужчин [93]. Они могут происходить от внутренней и наружной подвздошной артерии или запирающей артерии и проходить вдоль фасции сухожильной дуги таза или на переднебоковой стороне верхушки предстательной железы [66]. Несколько опубликованных исследований показали, что повреждение дополнительных срамных артерий может привести к артериальной недостаточности полового члена [93]. Так, в ряде дальнейших наблюдений было показано, что дополнительные срамные артерии могут нести полную ответственность за поставку артериальной крови к пещеристым телам полового члена [113]. Mulhall J.P. с соавт. в когорте мужчин, перенесших нервосберегающую РП, показал, что у 59 % пациентов с послеоперационной ЭД имелась артериальная недостаточность [117]. С другой стороны, Vox G.N. и соав. оценивали влияние пересечения дополнительных срамных артерий в серии из 200 пациентов, получавших РПЭ. В этой работе было показано, что лигирование дополнительных срамных артерий произошло у 19 пациентов, у 95 % из них было отмечено восстановление ЭФ после операции [34]. Несмотря на противоречивые данные, с целью профилактики артериальной недостаточности кавернозной ткани в послеоперационном периоде необходимо стремиться к сохранению добавочных половых артерий.

Внутренняя срамная артерия после отхождения от нее ветвей к промежности образует общую артерию полового члена, которая служит

источником трех ветвей, кровоснабжающих половой член: дорсальной артерии пениса (*a. dorsalis penis*), бульбоуретральной артерии (*a. bulbourethralis*) и кавернозной или глубокой артерии пениса (*a. cavernosus*, или *a. profunda penis*). Глубокая артерия полового члена по своему ходу отдает множество спиральных веточек, некоторые из которых открываются непосредственно в синусы, а некоторые, кроме того, кровоснабжают гладкомышечную кавернозную ткань.

Начинающиеся в самих пещеристых телах мелкие венулы объединяются в более крупные, образующие под белочной оболочкой подоболочечное сплетение. В дистальной и средней частях пещеристых тел эти венулы опорожняются в отводящие вены, пронизывающие белочную оболочку. В половом члене имеются три основных венозных коллектора, имеющих между собой множество анастомозов: поверхностная дорсальная вена (*v. dorsalis superficialis*), глубокая дорсальная вена (*v. dorsalis profunda*), глубокая вена полового члена, или кавернозная вена (*v. profunda penis*). Поверхностная дорсальная вена дренирует в основном кожу полового члена и его крайнюю плоть и опорожняется в подкожную бедренную вену; глубокая дорсальная вена дренирует оба кавернозных тела и губчатое тело, головку полового члена и впадает в пузырьно-предстательное венозное сплетение, а оттуда во внутренние подвздошные вены; обе дорсальные вены идут над белочной оболочкой; глубокая вена полового члена исходит из каждого кавернозного тела и дренирует только их через пузырьно-предстательное венозное сплетение. Вены полового члена отличаются от всех вен организма человека отсутствием клапанного аппарата и наличием хорошо выраженной, сопоставимой с артериальной, мышечной оболочки, которая позволяет венам активно сокращаться.

Иннервация

Ветви тазового сплетения (симпатические и парасимпатические волокна) формируют кавернозные нервы (*nn. cavernoses*), которые

иннервируют кавернозные и спонгиозные тела, регулируя кровенаполнение полового члена во время эрекции и детумесценции [101].

Кавернозные нервы, происходящие из тазового сплетения, располагаются постлатерально за семенными пузырьками на передней стенке прямой кишки. Вместе с сопровождающими их кровеносными сосудами кавернозные нервы образуют сосудисто-нервные пучки (СНП). Далее СНП располагаются на уровне мембранозной уретры на позиции 5 и 7 часов условного циферблата, проникают через мочеполовую диафрагму и впадают в кавернозные тела.

Walsh P.C. и Donker P.J. в 1982 г. детально описали анатомию СНП. Это привело к возникновению новой техники операции -нервосберегающей РП, направленной на сохранение СНП с целью снижения развития ЭД в послеоперационном периоде [167].

Эректильная функция при онкологическом процессе

Большинство проведенных исследований показало, что онкологический процесс независимо от его локализации может вызывать прямо или косвенно сексуальные побочные эффекты. Страх, хроническая усталость, депрессия, боязнь приближающегося лечения негативно сказываются не только на либидо, но и на самой ЭФ. Необходимо понимать, что не только онкологический процесс вызывает негативное психологическое воздействие, но и само лечение влияет на ЭФ. Установлено, что химиотерапия [38], адриген-депривационная терапия [53; 100; 152], лучевая терапия [69; 96; 123; 135; 139; 156], хирургическое лечение [43; 61; 80; 99; 148] оказывают негативное влияние на ЭФ у пациентов с онкологическим процессом любой локализации.

1.3.2 Эректильная функция при диагностике РПЖ

Несмотря на развитие минимально инвазивных технологий хирургического лечения, усовершенствования лучевых методик, ЭД после

радикального лечения лРПЖ регистрируется в 6–68 % случаев, по-прежнему оставаясь нерешенной проблемой для пациентов и врачей [102].

Salonia и соав. при оценке исходных баллов, полученных по опроснику Международного индекса эректильной функции (МИЭФ-5) у 234 пациентов перед лечением лРПЖ, показали, что около 28 % пациентов не осуществляли попыток полового акта в течение 4-х недель до операции [147]. Эти данные указывают на то, что временная близость к операции может снизить половую активность и/или желание пациента. Так, в своей работе Kim с соав. произвел анализ опроса 54 кандидатов, заполнивших анкету МИЭФ-5 перед биопсией предстательной железы с подозрением на онкологический процесс и непосредственно перед радикальным лечением. По результатам анкетирования, средний балл у пациентов перед биопсией предстательной железы был значительно выше, чем перед лечением у пациентов с уже установленным онкологическим диагнозом лРПЖ ($P < 0,001$) [94]. Данные результаты необходимо учитывать при оценке начальной ЭФ в связи с возможным занижением показателей, в результате наличия психологического стресса, связанного с онкологическим диагнозом [147].

1.3.3 Андроген-депривационная терапия при лечении лРПЖ. Ее роль в эректильной функции

Роль андрогенов в патофизиологии РПЖ хорошо изучена. Сигнализация рецепторов андрогенов имеет решающее значение для роста РПЖ [76; 120]. Первое наблюдение такой взаимосвязи, при которой кастрационный уровень тестостерона приводил к регрессии РПЖ, было сделано Huggins С. и Hodges С.V. в 1941 году, что послужило основой для разработки и внедрения андроген-депривационной терапии (АДТ) в лечение РПЖ [86].

К наиболее распространенным побочным эффектам, возникающим при использовании АДТ, относится ЭД, что составляет 10–30 % случаев [70; 53]. АДТ, выполняемая хирургическим или фармакологическим методом, индуцирует ЭД через пониженный уровень тестостерона. Кастрационный

уровень тестостерона в большинстве случаев приводит к существенному снижению либидо в первые месяцы после начала лечения с последующим снижением артериальной дилатации, что впоследствии приводит к развитию ЭД [82; 165]. АДТ также ассоциируется с уменьшением длины полового члена и размерами яичек, что может приводить к усилению проявлений ЭД в результате психогенного компонента.

ЭД на фоне кратковременной АДТ в большинстве случаев носит обратимый характер. При этом процесс восстановления ЭФ занимает некоторое время, а в некоторых случаях пациенты отмечают неполное восстановление ЭФ (до начального уровня) [100].

ЭД развивается в подавляющем большинстве случаев у пациентов с длительной АДТ [152]. Побочные эффекты, а также методы их профилактики в результате применения АДТ хорошо известны. Так, в работе DiBlasio и соав. ретроспективно исследовали 395 пациентов после лекарственной или хирургической кастрации по поводу РПЖ. Было отмечено восстановление ЭФ у 80 % пациентов на фоне медикаментозного лечения, в том числе у 44 % на фоне приема ингибиторов ФДЭ-5 в качестве монотерапии [53]. Успешные результаты кажутся обнадеживающими, особенно при мультимодальной терапии. К сожалению, уровень тестостерона не был исследован в данной работе. При этом стоит понимать, что, несмотря на эффективность механических и фармакологических методов коррекции ЭД, отсутствие либидо часто ограничивает энтузиазм пациентов в лечении ЭД.

Таким образом, пациенты, получающие АДТ, должны быть должным образом информированы о возможности возникновения побочных эффектов.

1.3.4 Эректильная функция после радикальных методов лечения ЛРПЖ.

Вне зависимости от вида лечения РПЖ отмечается снижение показателей ЭФ. Публикации, посвящённые сравнению различных видов лечения РПЖ со стороны шансов развития ЭД в послеоперационном периоде носят ограниченный характер, и в основном данные результаты получены в

ходе анализа литературный данных, что ведет за собой отсутствие однородности по вводным критериям у пациентов. Так, в недавнем крупном исследовании на когорте 2550 пациентов сравнивалась РПЭ, лучевая терапия и динамическое наблюдение у пациентов с лРПЖ. Мужчины в группе лучевой терапии были старше ($p < 0.001$), и изначальная ЭФ была хуже ($p < 0.001$), чем у мужчин в группе РПЭ. При 3-летнем наблюдении отмечено, что в группе РПЭ средний показатель ЭФ снизился больше, чем в группе лучевой терапии. При этом не было получено клинически значимых различий между группой лучевой терапии и динамического наблюдения [29]. Chen R.C. с соав. в своей работе сравнивали влияние РПЭ, дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) и брахитерапии на качество жизни против группы активного наблюдения у 1141 пациентов с лРПЖ. По сравнению с активным наблюдением, через 3 месяца после лечения отмечено ухудшение ЭФ в группе РПЭ на 36,2 %, ДЛТ на 13,9 % и в группе брахитерапии на 17,1 % [44].

Эректильная функция после хирургических методов

Данные о частоте возникновения ЭД после РПЭ широко освещались в течение последних двух десятилетий, при этом в отчетах отмечались значительные различия в показателях ЭФ после лечения, что можно объяснить не только хирургическими и анатомическими особенностями при выполнении оперативных пособий, стандартизацией начальных показателей ЭФ, но и отсутствием данных об опыте хирурга и проводимых методах реабилитации в послеоперационном периоде. Учитывая вышеуказанное, сравнение результатов ЭФ между открытой и минимально инвазивной хирургией представляется трудной задачей, а сравнение лапароскопической и робот-ассистированных операций и подавно [133].

Показатели встречаемости сохранения ЭФ через 12 месяцев после лечения находятся в диапазоне от 31 % до 86 % после открытой нервосберегающей РПЭ [54]; после лапароскопической РПЭ в диапазоне от

42 % до 76 % [65]. В недавнем метаанализе серии робот-ассистированной простатэктомий сообщалось о восстановлении эрекции в 32–68 %, 50–86 %, 54–90 % и 63–94 % случаев через 3, 6, 12 и 24 месяца после операция соответственно [66]. Стоит отметить, что большинство данных поступает из ретроспективного анализа, при этом лишь немногие работы включали в себя проспективный набор пациентов (Таблица 4) [39].

Таблица 4 – Проспективное исследование, сравнивающее функциональные результаты различных доступов радикальной простатэктомии

Автор/год	Кол-во пациентов (n)	Характеристика пациента	Определение восстановления ЭФ	Показатели восстановления ЭФ
Tewari и др. (2003) [159]	оРПЭ: 100 раРПЭ: 200	Ожидаемая продолжительность жизни > 10 лет	Эрекция достаточна для полового акта	оРПЭ: 50 % через 36 месяцев раРПЭ: 50 % через 6 месяцев
Ficarra и др. (2009) [64]	оРПЭ: 41 раРПЭ: 64	Средний возраст 61 год Двухстороннее сохранение СНП	SHIM > 17	12 месяцев оРПЭ: 49 % раРПЭ: 81 %
Kim и др. (2011) [95]	оРПЭ: 122 раРПЭ: 373	Средний возраст 64 года Одно- или двухстороннее сохранение СНП	Эрекция достаточна для полового акта	12 месяцев: оРПЭ: 28 % раРПЭ: 57 % 24 месяца: оРПЭ: 47 % раРПЭ: 84 %
Di Piergo и др. (2011) [52]	оРПЭ: 47 раРПЭ: 22	Средний возраст 62 года Двухстороннее сохранение СНП	Эрекция достаточна для полового акта	12 месяцев оРПЭ: 26 % раРПЭ: 55 %
Asimakopoulos и др. (2011) [27]	лРПЭ: 64 раРПЭ: 52	Возраст < 70 лет Двухстороннее сохранение СНП	Эрекция достаточна для полового акта	12 месяцев: лРПЭ: 32 % раРПЭ: 77 %
Haglund и др. (2015) [77]	оРПЭ: 144 раРПЭ: 366	Возраст < 75 лет Оперирован опытными хирургами (количество операции ≥ 100 операций)	Эрекция достаточна для полового акта	12 месяцев: оРПЭ: 25 % раРПЭ: 29 %

Примечание:

оРПЭ – открытая радикальная простатэктомия; лРПЭ – лапароскопическая радикальная простатэктомия;

раРПЭ – робот-ассистированная радикальная простатэктомия; SHIM – опросник скрининга сексуального

здоровья мужчин.

Необходимо учитывать, что при оценке восстановления ЭФ необходимо различать восстановление спонтанной эрекции и восстановление эрекции, достаточной для проведения полового акта. Так, в работе Graefen M. и соавт. возникновение спонтанной эрекции было отмечено в 63,9–73,3 % при сохранении одного СНП и 84,3–96,5 % при сохранении двух СНП. При этом если оценивать возможность проведения полового акта, то результаты были значительно хуже: при сохранении одного СНП — 18–36,7 %, при сохранении двух СНП — 37,3–69 % [72].

На сегодняшний день считается, что основные механизмы ЭД после РПЭ заключаются в нейропраксии, гипоксии кавернозной ткани и развитии кавернозного фиброза (Рисунок 2) [5; 15].

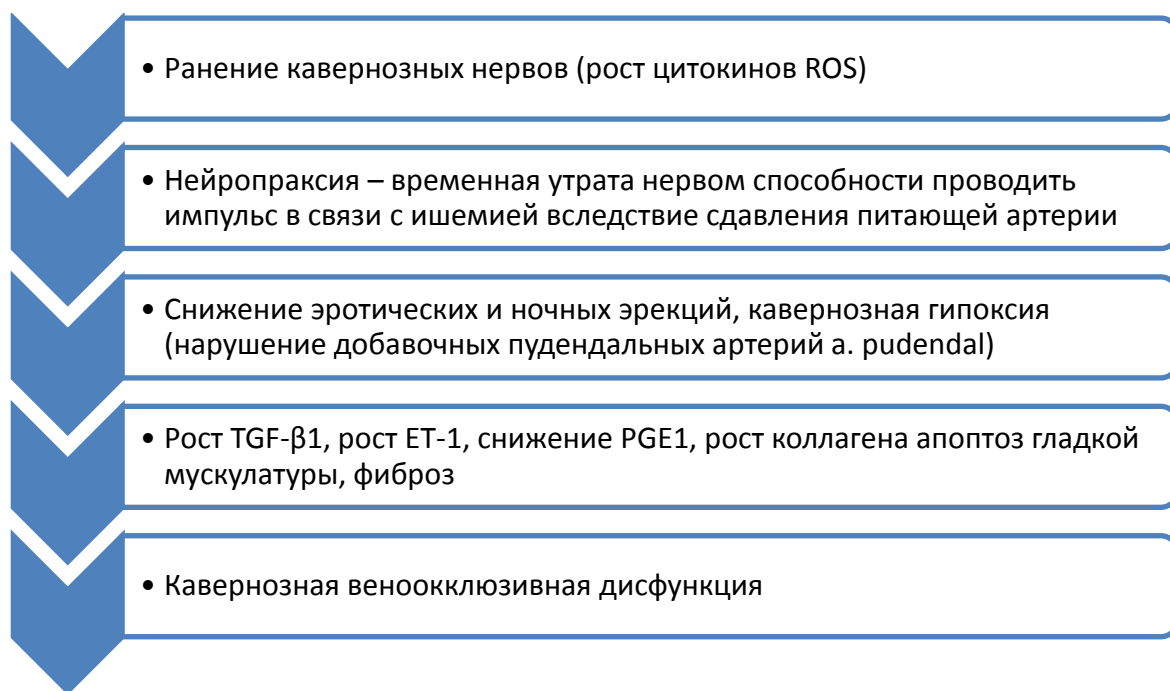


Рисунок 2 - Замкнутый круг эректильной дисфункции после радикальной простатэктомии.

ROS – активные формы кислорода;

TGF-β1 – трансформирующий фактор роста β1;

ET-1 – эндотелин-1; PGE1 – простагландин E1

Механическое повреждение кавернозных нервов во время ретракции предстательной железы, термическое повреждение от электрокоагуляции, воспаление от хирургической травмы и нервная ишемия приводят к

нейропраксии. Помимо этого, из-за нарушения кровоснабжения происходит снижение уровня парциального давления кислорода в кавернозной ткани, что приводит к повышению фиброгенных цитокинов. В дополнение, длительный период кавернозной ишемии и отсутствие спонтанных ночных эрекции после РПЭ приводит к недостаточности кавернозной ткани и нарушению веноокклюзивного механизма. Апоптоз гладкомышечных клеток в кавернозных тканях со временем приводит к формированию кавернозного фиброза [15; 46; 54].

По данным некоторых авторов, хороший прогноз сохранения сексуальной активности после РПЭ обеспечивают следующие факторы:

- применение нервосберегающих методик операций (сохранение СНП)
- заинтересованность больного в сохранение сексуальной функции
- отсутствие сахарного диабета, дислипидемии, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии и других факторов риска ЭД в анамнезе
- возраст до 65 лет
- исходно высокий уровень сексуальной активности (МИЭФ-5 более 20 баллов)
- назначение ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5) в послеоперационном периоде [5,6].

Основным методом профилактики развития ЭД после РПЭ является приём ингибиторов ФДЭ-5 типа [2]. Прием силданафила [127], тадалафила [10; 201], варданафила [115] показали хорошие результаты в восстановлении ЭФ в послеоперационном периоде. Все три препарата имеют одинаковую эффективность и безопасность и отличаются в основном лишь по показателям фармакокинетики. К дополнительным методам профилактики относятся прием вазоактивных препаратов (простагландин E1), вакуум-констрикторные устройства [133]. При неэффективности консервативной терапии методом выбора лечения ЭД, возникшей после выполнения РПЭ, является выполнение фаллопротезирования.

На сегодняшний день даже при применении билатеральной нервосберегающей РПЭ и проведении полноценного послеоперационного курса пенильной реабилитации не всегда удается добиться восстановления половой функции, достаточной для проведения полового акта [3, 46]. Данная ситуация требует модификации нервосберегающих методик, поиска и разработки новых схем профилактики ЭД, использования альтернативных методов радикального лечения РПЖ. Вопрос сохранения ЭФ до сих пор остается крайне актуальным у пациентов после лечения РПЖ.

Эректильная функция после лучевых методов лечения

По сравнению с исследованиями ЭФ после РПЭ, работы, посвященные ЭФ после лучевого лечения лРПЖ, представлены в значительно меньшем объеме. За последние 15 лет отмечается улучшение клинических результатов лучевого лечения пациентов с лРПЖ за счет увеличения подводимой дозы на предстательную железу, а также за счет добавления АДТ [11].

ЭД является распространённым осложнением после лучевого лечения РПЖ. Лучевая терапия приводит к медленному снижению ЭФ в течение 1–3 лет. При этом этиология и истинная частота встречаемости данного осложнения в настоящий момент доподлинно не известна. Сообщается о встречаемости у 10-70 % пациентов [69; 88; 135; 156].

Брахитерапия была первоначально введена не только с целью ограничения побочных эффектов от ДЛТ на кишечник и мочевого пузыря, но и для повышения шанса сохранения ЭФ после лечения. Благодаря внедрению сложных 3D-компьютерных методов дозиметрии и применению ТРУЗИ в конце 1990-х годов стало возможным более точное имплантирование радиоактивных источников при брахитерапии, что привело к снижению побочных эффектов, улучшению качества жизни, снижению шансов развития ЭД. Несмотря на высокую долю пациентов, получавших брахитерапию, на данный момент недостаточно данных по изучению развития ЭД у данной когорты населения.

Низкомощностная брахитерапия с постоянными радиоактивными источниками в последнее время приобрела популярность в качестве радикального лечения ЛРПЖ, результаты которой сопоставимы с онкологическими результатами в группах РПЭ и ДЛТ [7; 109; 110]. В литературе имеется большой разброс показателей развития ЭД после брахитерапии микроисточниками I-125 от 5 % до 76 %, что также зависит и от времени наблюдения после операции [21;88;131] . Так, в работе Merrick GS и соав. 52 % пациентов, перенесших брахитерапию по поводу ЛРПЖ, отмечали сохранную ЭФ в течение 6 лет после операции [108].

Появление высокодозной брахитерапии микроисточником Ir-192 также показали отличные результаты в лечении пациентов с РПЖ [12; 17; 20; 21; 28; 79; 103; 130; 140; 170; 178] . В недавнем литературном обзоре отмечается сохранение ЭФ у 57–89 % пациентов [51]. Как правило, с течением времени отмечается улучшение ЭФ [135]. Иногда эти цифры стабилизируются или возвращаются к исходному уровню. В своей работе Siglin J. и соав. продемонстрировали, что половая функция максимально снижается в течение первых 24 месяцев после облучения и стабилизируется после этого [155].

Методы брахитерапии используют различные источники излучения, которые помещаются непосредственно внутрь органа с опухолью или в окружающую ткань. Учитывая высокий градиент дозы, можно подводить высокие дозы на органы-мишени, тем самым ограничивая повреждения окружающих тканей. Но учитывая анатомическое расположение, СНП, луковица и тело полового члена получают высокую дозу облучения, что может повлиять на сохранность ЭФ после лечения. Вышеуказанные области облучения, в отличие от уретры и прямой кишки, не рассчитываются в повседневной практике.

Оценка эффектов, вызванных излучением, очень сложна и зависит от нескольких факторов, таких как суммарная доза, мощность дозы, количество фракций, оксигенация тканей, чувствительность клеток к излучению, а также

возможность клеток к репарации [104]. При использовании низкоэнергетической брахитерапии происходит облучение тканей в непрерывном режиме, при котором может проявляться феномен незавершенной репарации. В противоположность этому при высокоэнергетической брахитерапии, при однократных облучениях существенной репарации не происходит. При этом информации о критических показателях, их влиянии на сохранение ЭФ после лечения недостаточно, и в основном они носят экспериментальный характер.

В некоторых исследованиях на животных были рассмотрены осложнения при стереотаксической лучевой терапии для предстательной железы, СНП и луковицы полового члена. Nolan et al. показали, что облучение предстательной железы вызывает повреждение артерий и снижение проводниковой функции в половом нерве за счет дегенерации и потери аксонов [123]. Kimura M. и др обнаружили снижение циклических уровней монофосфата гуанозина, которые имеют важное значение при опосредованной эрекции, у пациентов, подвергшихся лучевому лечению [96].

В настоящее время данные о возможных механизмах развития ЭД после брахитерапии, взаимосвязи дозы радиации и ее воздействия на СНП, луковицу и тело полового члена носят противоречивый характер [162]. Согласно европейским рекомендациям по урологии, механизмы развития ЭД после облучения предстательной железы включают повреждение СНП, сосудов полового члена и кавернозных тел [14]. Zelefsky и соав. пришли к выводу, что в этиологии радиационно-индуцированной ЭД преобладает артериогенный фактор [179]. В ряде работ сообщалась сильная статистически значимая связь между дозой лучевой терапии, подаваемой на луковицу полового члена, и ЭД в послеоперационном периоде [112]. Rivin del Campo и соав. провели обзор литературы с целью выявления взаимосвязи между дозой облучения луковицы полового члена и риском развития ЭД у мужчин после лучевой терапии РПЖ. Из 146 рассмотренных статей, половина показала статистически значимую взаимосвязь между дозой излучения и ЭД [139].

Противоречащие вышесказанному данные, выявлены в работе Andreas Meyer и соав., которые оценивали побочные эффекты с помощью опросников IPSS (Международная система суммарной оценки заболеваний предстательной железы) и МИЭФ-5 после брахитерапии микроисточниками I-125, делая особый акцент на сегментную дозиметрию. При оценке результатов через 24 месяца не было получено достоверной корреляции между сегментной дозиметрией и количеством побочных эффектов [25]. Аналогичные результаты получены и в ряде других работ [97]. Авторы предполагают, что непосредственно травма луковицы полового члена при имплантации, а не собственно доза излучения оказывает негативное влияние на ЭФ после брахитерапии.

Стоит отметить, что после лучевых методов лечения (как и после хирургических) отмечается не только ухудшение ЭФ, но и эякуляторные нарушения с ухудшением половой активности. В серии работ было выявлено уменьшение объема или отсутствие спермы у 2–56 %, боль во время эякуляции у 3–26 %, гемоспермия у 5–15 %, неудовлетворенность сексуальной жизни у 25–60 %, снижение либидо у 8–53%. Также сообщалось о пониженной интенсивности оргазма [88; 111].

Боль во время эякуляции после брахитерапии источниками I-125 обычно развивается в течение первых 6 месяцев после имплантации и, вероятно, связана с воспалением в терминальной части семявыводящих протоков и уретры. Гемоспермия, скорее всего, обусловлена радиационно-индуцированной ломкостью капилляров и носит временный характер [166]. Широкий спектр проявлений ЭД после брахитерапии предстательной железы необходимо тщательным образом контролировать во избежание искажений результатов сбора данных и последующей их интерпретации.

1.3.5 Факторы риска эректильной дисфункции после лечения РПЖ

Независимо от вида лечения РПЖ, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, в сочетании с преклонным возрастом пациентов

являются общепризнанным фактором риска развития ЭД в популяции [67; 145].

Помимо этого, существует большое количество работ, посвященных факторам риска развития ЭД после РП.

Начальный уровень ЭФ является основным показателем восстановления ЭФ после РПЭ [146]. Так, Salomon и соав. в своем ретроспективном исследовании, включающем 1330 пациентов, оценивали базовую функцию у пациентов с лРПЖ перед РП. ЭД была выявлена у 23,4 % (выраженная степень у 9,2 %, умеренная 4,0 %, легкая у 10,2 % пациентов) еще перед началом лечения [144]. При этом до 48 % пациентов с легкой и умеренной ЭД до РПЭ показали развитие выраженной степени ЭД после операции [144]. По этим причинам критическая и полная оценка базового уровня ЭФ является фундаментальной частью предоперационного обследования пациента [147].

Rabbanі F и др. в своей работе четко продемонстрировали влияние возраста пациента на вероятность восстановления ЭФ после РП. Так, восстановление дооперационной ЭФ было достигнуто у 70 %, 45 % и 30 % пациентов в возрасте моложе 60 лет, от 60 до 70 лет и старше 70 лет соответственно [134]. Аналогичные результаты были получены в крупной серии из 1288 пациентов, получавших нервосберегающую РПЭ, с сохранением 2-х СНП [128]. В недавнем исследовании, включающем 3241 пациента, Kumar и соав. установили, что у пациентов старше 70 лет имелись более низкие темпы восстановления ЭФ, чем в группе более молодых пациентов (33,5 % против 52,3 % соответственно) [98].

В своей работе Lindsay A. и соав. оценивали влияние возраста пациентов с лРПЖ на качество жизни до и после лечения [78]. В работе представлены результаты многофакторной оценки качества жизни, в том числе и ЭФ, до и после лечения на когорте 5362 пациентов с лРПЖ. Было установлено значительное снижение базовых показателей качества жизни по сравнению с результатами через 2 года после лечения, независимо от возрастной группы

пациентов (моложе 60, от 60 до 70 лет, старше 70 лет) для ЭФ (40-46 %). В группе пациентов в возрасте моложе 60 лет было отмечено меньшее снижение ЭФ через 2 года после лечения, по сравнению с группой старше 70 лет (40 % против 46 %). При этом пациенты в группе моложе 60 были склонны к ухудшению психологического состояния по поводу ЭФ, чем пожилые мужчины (39 % против 17 %). Это может свидетельствовать о том, что пожилые люди начинают с более низкими базовыми показателями качества жизни, они имеют более низкие ожидания от лечения, чем молодые пациенты, а также обладают большей устойчивостью к колебаниям качества жизни с течением времени [35].

В другом исследовании, включавшем 984 пациентов, было установлено, что общие сосудистые факторы, в том числе гипертония, гиперхолестеринемия, сахарный диабет, коронарные заболевания, а также курение являлись независимыми предикторами восстановления ЭФ через 24–30 месяцев после выполнения РП, независимо от сохранения СНП и изначальной ЭФ [158]. Также было установлено, что возраст, индекс массы тела (ИМТ), сахарный диабет 2-го типа и депрессия являлись независимыми факторами риска для базовой ЭД ($p \leq 0.005$) [144].

В попытке комплексно оценить влияние факторов предоперационного риска на послеоперационное восстановление ЭФ Briganti A. и соав. разработали модель стратификации риска, включающую в себя возраст пациента, предоперационную ЭФ (измеренную с помощью опросника МИЭФ), индекса коморбидности Чарлсона (CCI) (для оценки общего состояния здоровья). Они продемонстрировали, что риск ЭД после РПЭ может быть разделен на 3 группы: низкий риск ЭД (≤ 65 лет, МИЭФ ≥ 26 и CCI ≤ 1), промежуточный риск ЭД (66–69 лет или МИЭФ 11 ~ 25, CCI ≤ 1) и высокий риск ЭД (> 70 лет, МИЭФ-EF ≤ 10 или CCI ≥ 2). При 3-летнем наблюдении, восстановление ЭФ составило 85 %, 59 % и 37 % соответственно ($p < 0,001$) [37]. Novara G. и соав. применили ту же систему стратификации у больных, перенесших роботассистированную РП, показав,

что CCI ($p = 0,007$) и базовый уровень ЭФ ($p < 0,001$) были независимыми предикторами восстановления ЭФ через 12 месяцев после операции. В своей работе Новара и соав. получили восстановление ЭФ у 82 %, 57 % и 29 % пациентов с низким, средним и высоким уровнем риска соответственно [124].

Работ, посвящённых факторам риска ЭД после брахитерапии РПЖ, значительно меньше. В ряде работ продемонстрировано, что предимплантационная ЭФ, возраст, сахарный диабет, наличие дополнительной ДЛТ, гормонотерапия имеют статистически значимую корреляцию с возникновением ЭД после брахитерапии микроисточниками I-125. Кроме того, было установлено, что возраст на момент постановки диагноза (моложе 60 лет), снижение изначальной ЭФ, а также комбинации брахитерапии с ДЛТ и/или АДТ значительно увеличивают риск ЭД после брахитерапии [111; 112].

1.3.6 Диагностика ЭД

Опросники

Опросник МИЭФ является широко используемым инструментом для оценки мужской сексуальной функции самим пациентом. МИЭФ был разработан и утвержден в 1996–1997 годах в качестве дополнения к программе клинических испытаний Силданафила [41; 142]. В 1999 году МИЭФ был рекомендован 1-й Международной консультацией по проблеме эректильной дисфункции [90], под эгидой Всемирной организации здравоохранения, в качестве «золотого стандарта» для оценки степени выраженности ЭД при проведении различных клинических испытаний. Он был переведен и адаптирован на 32 языка мира.

Сокращенный 5-позиционный опросник МИЭФ, известный как версия МИЭФ-5, был разработан и используется как краткий, удобный метод диагностики ЭД [141].

Валидность и чувствительность шкалы МИЭФ-5 оценивали путем анализа пациентов с ЭД ($n = 932$) в четырех плацебо-контролируемых

испытаниях Силденафила и мужчин без ЭД (n = 115) в группе контроля. Анализ классификационного дерева дал оптимальный показатель 21 балл и менее для диагностики ЭД (чувствительность = 0,98, специфичность = 0,88) [40]. Также опросник МИЭФ-5 используется для оценки степени выраженности ЭД. Так, показатели 16-20, 11-15, менее 10 баллов расцениваются как легкая, умеренная, и выраженная степень ЭД соответственно.

Несмотря на простоту использования и широкое повсеместное внедрение, опросник МИЭФ имеет ряд ограничений [41; 142]. Действительно, данный опросник фокусируется только на текущем сексуальном состоянии мужчины. Он не содержит никакой конкретной информации о партнерских отношениях, а также не информативен у пациентов, не пытавшихся совершить половой акт.

Шкала твердости эрекции

Шкала твердости эрекции (ШТЭ) была разработана командой сексологов во главе с доктором Голдстейном в 1998 г. Шкала основана на важнейшем показателе мужской потенции – твердости эрекции полового члена. В ряде работ выявлена четкая взаимосвязь между степенью выраженности ЭД по результатам опросников МИЭФ и степенью твердости полового члена, оцененной баллами ШТЭ. В связи с простотой проведения анализа, ШТЭ получила широкое распространение не только в качестве диагностики ЭД, но и в качестве контроля за показателями ЭФ на фоне лечения [118].

Общий тестостерон

Андрогены играют ключевую роль в развитии и поддержании сексуальной функции, строения тела, состояния мышечной и костной ткани. Мужской гипогонадизм – это клинический синдром, вызванный недостаточностью андрогенов, которые могут оказывать отрицательное влияние на качество жизни. Диагноз гипогонадизма у мужчин ставится при наличии клинических симптомов и дефицита тестостерона,

подтверждённого лабораторным анализом. Наиболее распространенными симптомами возрастного гипогонадизма считаются снижение сексуального влечения и сексуальной активности, ЭД, уменьшение энергии и изменение настроения [173]. В трех крупных эпидемиологических исследованиях недавно получены референтные пределы для нижней границы нормального уровня общего тестостерон – 12,1 нмоль/л [32]. Стоит отметить, что распространенность андрогенного дефицита увеличивается с возрастом.

Тестостерон может влиять на рост РПЖ. Так, в ряде работ установлено, что гипогонадизм связан с более низкой частотой РПЖ, но при этом РПЖ у мужчин с гипогонадизмом диагностируется на более запущенных стадиях и с более высоким индексом Глисона [157]. В ряде работ обнаружено, что заместительная гормональная терапия (ЗГТ) не повышает риск развития РПЖ, а также частоту встречаемости более агрессивных видов опухоли [10].

На данный момент вопрос назначения ЗГТ пациентам с симптомами андрогенного дефицита после лечения ЛРПЖ является дискуссионным. Согласно Европейским рекомендациям по урологии в 2013 году, абсолютным противопоказанием к назначению тестостерона являлся РПЖ и простатический специфический антиген (ПСА) более 4; в 2015 году остаётся только пункт о наличии гистологически подтвержденного РПЖ; в Рекомендациях 2017 года к противопоказаниям относится только местнораспространенный или метастатический РПЖ [14].

В недавно проведенном ретроспективном исследовании мужчин, которые получали ЗГТ после установки диагноза РПЖ и перенесенного лечения, отсутствуют данные, что назначенная терапия приводила к увеличению общей или канцерспецифической смертности. При этом большинство пациентов имели локализованную форму рака предстательной железы и подвергались хирургическому лечению в объеме РПЭ [91].

В настоящее время в отечественной и мировой литературе отсутствуют отдаленные результаты по безопасности ЗГТ у пациентов после лечения ЛРПЖ.

Анализ ночных тумесценций

Регистрацию ночных тумесценций полового члена давно используют с целью дифференциальной диагностики между органической и психогенной ЭД, поскольку считается, что ночные эрекции не зависят от психологических факторов [49]. Кроме того, данные формы ЭД могут сочетаться, а на основании опроса и анамнеза не всегда возможно распознать этиологию ЭД.

Также оценка ночных тумесценций позволяет оценить характер нарушений после брахитерапии ЛРПЖ. У данной группы пациентов возможен как психогенный, так и органический характер сексуального расстройства. Кроме того, регистрация ночных тумесценций позволяет уточнить возможный сосудистый механизм развития ЭД и количественно определить эффективность пероральных препаратов.

В фазе быстрого сна в норме у мужчин происходит 3-6 физиологических эрекции продолжительностью до 30 минут. Общая продолжительность спонтанных эрекции в течение ночи составляет 1,5 часа, или 20% от всего времени сна. Окружность в норме у основания полового члена в момент эрекции должна увеличиваться более чем на 3 см, у верхушки более чем на 2 см, а минимальная продолжительность эрекции составлять не менее 10 минут [1].

1.3.7 Коррекция эректильной дисфункции после радикальных методов лечения РПЖ

ЭД является общим осложнением для всех методов лечения ЛРПЖ, которое оказывает значительное влияние на качество жизни [71]. У мужчин, которые вели активную половую жизнь до установки диагноза ЛРПЖ, ухудшение сексуального качества жизни является самым сильным предиктором общей удовлетворенности от лечения. Точность оценки нарушения сексуальной функции после брахитерапии предстательной железы ограничена отчасти из-за сложности сексуальной функции,

многокомпонентной составляющей половой жизни, различных трактовок в определении ЭД.

Термин «реабилитация полового члена» описывает использование различных лекарственных средств или устройств после окончательного лечения рака предстательной железы с целью сохранения целостности кавернозных тел и максимального восстановления эректильной функции. Фундаментальный принцип заключается в минимизации фиброза тканей полового члена путем оптимизации оксигенации и защиты эндотелиальных клеток.

К основной группе препаратов, применяющихся при ЭД, относятся ингибиторы ФДЭ-5. Ингибиторы ФДЭ-5 активирует распад циклического гуанозинмонофосфата (цАМФ), что вызывает сокращение гладкомышечных клеток полового члена и препятствует его кровенаполнению. Ингибиторы ФДЭ-5 подавляют деятельность описанного фермента и способствуют накоплению цАМФ. В результате гладкомышечные клетки расслабляются, к половому члену усиливается приток артериальной крови, наступает эрекция.

Использование ингибиторов ФДЭ-5 с целью сохранения качества сексуальной жизни после лечения рака предстательной железы было успешно реализовано у мужчин, получавших РПЭ [106]. В то время как основной механизм ЭД после РПЭ считается нейрогенным, ЭД после лучевой терапии носит многокомпонентный характер [50]. После лучевой терапии могут быть повреждены чувствительные эндотелиальные клетки, выстилающие половые артерии и синусоиды кавернозной оболочки тела полового члена, что приводит к стенозу просвета, артериальной недостаточности и развитию фиброза в телесной ткани через несколько месяцев после лучевой терапии [62]. Гипоксия в микроциркуляторном русле кавернозных тел опосредует процесс постлучевого фиброза [119]. Предполагается, что достижение эрекций на регулярной основе может предотвратить развитие постлучевого фиброза [171].

Использование ФДЭ-5 облегчает периодическую оксигенацию кавернозных тел, способствует росту эндотелиальных клеток гладкой мускулатуры и позволяет многим пациентам достичь эрекцию повышенной жесткости [171]. При этом существуют данные, что назначение ингибиторов ФДЭ-5 в раннем послеоперационном периоде приводит к улучшению ЭФ, по сравнению с использованием препаратов в отсроченном периоде [149].

Thomas J. Pugh и соав. провели проспективный анализ влияния приема Тадалафила на ЭФ после низкоэнергетической брахитерапии в дозировке 10 мг 2 раза в неделю на основании данных 237 мужчин с ЛРПЖ. После лечения 148 (62%) мужчин отмечали наличие эрекций, достаточных для совершения полового акта. Из них 132 (89%) пациента вели активную половую жизнь и через 2 года после низкоэнергетической брахитерапии. При этом при отмене приема Тадалафила 24% мужчин отмечали утрату ЭФ, достаточной для совершения полового акта, через 2 года после низкоэнергетической брахитерапии [132].

В отличие от пациентов после РП, большинство пациентов (85%) с ЭД, индуцированной брахитерапией, лучше отреагировало на пероральные ингибиторы ФДЭ-5. Такой высокий уровень ответов имеет важное значение в оценке качества жизни пациентов после радикального лечения. По сравнению с РП, успешное лечение ЭД пероральными ингибиторами ФДЭ-5 зависит от сохранения нейроваскулярных пучков, которые в целом имеют более низкие показатели отклика на лечение (50% -80%) [97].

К терапии второй линии при неэффективности пероральных препаратов относятся интракавернозные инъекции. Алпростадил – первый и единственный одобренный препарат для интракавернозного лечения ЭД [90]. На фоне его использования эрекция возникает спустя 5-15 минут, а ее длительность зависит от дозировки (5-40 мкг за одну инъекцию). К недостаткам использования данного метода относится необходимость выполнения укола в половой член, что часто пугает пациентов в связи со

страхом травматизации полового члена. К осложнениям после интракавернозной инъекции алпростатида относятся [56; 129]:

- боль в половом члене (50% пациентов отмечают боль в половом члене, но только после 11% инъекций);
- продолжительная эрекция 5%;
- приапизм 1%;
- фиброз 2%.

К терапии второй линии относятся имплантация пенильных протезов.

Согласно данным, представленным в литературе и проводимых исследованиях, необходимо тщательное изучение всех факторов, влияющих на сохранение ЭФ после лечения, включая предоперационную оценку изначального состояния пациента, особенности оперативного или радиологического лечения ЛРПЖ, а также послеоперационные мероприятия реабилитации. Отсутствие модели выбора оптимального метода лечения у пациентов с ЛРПЖ, заинтересованных в сохранении эректильной функции, является крайне важной и актуальной проблемой. Предоставление точной информации в отношении рисков развития ЭД у отдельных пациентов важно не только для принятия обоснованного решения в выборе метода лечения, но и для снижения общей неудовлетворенности от самого лечения.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика пациентов и критерии включения в исследование

Исследование основывалось на ретроспективном и проспективном анализе пациентов, находившихся на лечении или динамическом наблюдении в ФГБУ РНЦРР МЗ РФ с подтверждённым диагнозом лРПЖ с сохранной эректильной функцией на момент установки диагноза.

Пациенты были разделены по группам в зависимости от вида лечения:

- в группу 1 вошли 43 пациента с лРПЖ, которым было выполнено радикальное лечение в объеме брахитерапии источниками высокой мощности Ir-192 в виде 2-х фракций РОД 15 Гр, с интервалом в 2 недели. Лечение и наблюдение проводилось на базе ФГБУ РНЦРР МЗ. Включение пациентов производилось путем ретроспективного (5 пациента) и проспективного анализа (38 пациентов).

- в группу 2 вошли 110 пациентов с лРПЖ, которым было выполнено радикальное лечение в объеме брахитерапии источниками низкой мощности I-125 до СОД 145 Гр. Лечение и наблюдение проводилось на базе ФГБУ РНЦРР МЗ. Включение пациентов производилось путем ретроспективного (82 пациента) и проспективного анализа (28 пациентов).

- в группу 3 (группа контроля) вошли 33 пациента с лРПЖ, которым было выполнено хирургическое лечение в объеме РПЭ. В 6 случаях хирургическое лечение проводилось в ФГБУ РНЦРР МЗ РФ, в остальных случаях хирургический этап выполнялся в 14 различных клинических центрах г. Москвы и Московской области. Дальнейшее наблюдение осуществлялось в ФГБУ РНЦРР МЗ РФ.

Набор в основные группы производился путем ретроспективного (время выполнения брахитерапии с 2010 по 2015 год включительно) и проспективного (время выполнения брахитерапии с 2016 года по 2017 год) включения пациентов. Период выполнения РПЭ в группе контроля составлял

с 2012 по 2017 год. Дополнительно проводился анализ пациентов, включенных в исследование в ходе проспективного набора.

Критерием отбора пациентов в исследование послужило:

- наличие ЛРПЖ;
- сохранная эректильная функция на момент постановки диагноза;
- желание вести активную сексуальную жизнь после радикальных методов лечения.

Также были выделены дополнительные критерии отбора в связи со спецификой различных методов лечения:

а) для брахитерапии различными источниками мощности:

- объем предстательной железы до 60 куб. см;
- максимальная скорость потока мочи не менее 10 мл/сек;
- симметричная кривая мочеиспускания;
- объем выделенной мочи не менее 100 мл при урофлоуметрии.

б) в группе РПЭ:

- отсутствие положительного хирургического края в результате патоморфологического заключения.

С целью оценки однородности начальных показателей, а также выявления возможных факторов риска развития ЭД после лечения, были оценены и статистически обработаны следующие показатели:

- возраст пациента на момент операции;
- индекс массы тела;
- курение;
- максимальный уровень ПСА до операции;
- группа риска прогрессирования;
- объем предстательной железы;
- наличие и вид гормональной терапии до лечения;
- наличие сопутствующих заболеваний (АГ, сахарный диабет);
- базовая эректильная функция на момент постановки диагноза;

- количество микроисточников I-125, имплантированных в предстательную железу для группы 2.

У пациентов, которые вошли в исследование в ходе проспективного набора, дополнительно оценивались следующие показатели:

- уровень тестостерона до и после операции;
- суммарную очаговую дозу, приходящуюся на область СНП;
- анализ ночных тумесценций;
- оценка твердости эрекции.

Наличие сохранности ЭФ и степень выраженности ЭД определялись на основании данных, полученных из опросника МИЭФ-5 (Таблица 5).

Таблица 5 – Опросник по оценке выраженности эректильной дисфункции (МИЭФ - 5)

		Чрезвычайно трудно; почти никогда или никогда	Очень трудно; редко (реже чем в половине случаев)	Трудно; иногда (примерно в половине случаев)	Не очень трудно; часто (более чем в половине случаев)	Нетрудно; почти всегда или всегда
1	1. Как часто у Вас возникала эрекция при сексуальной активности за последнее время?	1	2	3	4	5
2	Как часто у Вас за последнее время возникающая эрекция была достаточна для введения полового члена (для начала полового акта)	1	2	3	4	5
3	Как часто у Вас при попытке полового акта получалось осуществить введение полового члена (начать половой акт)?	1	2	3	4	5
4	Как часто Вам за последнее время удавалось сохранить эрекцию после начала полового акта?	1	2	3	4	5
5	Насколько трудно Вам было сохранить эрекцию в течение и до конца полового акта?	1	2	3	4	5
Общая сумма баллов степени выраженности эректильной дисфункции =						
Оценка симптомов общей суммы баллов: 21 – 25 баллов – отсутствие эректильная дисфункция (норма) 16 – 20 баллов – лёгкая эректильная дисфункция 11 – 15 баллов – умеренная эректильная дисфункция 5 – 10 баллов – значительная эректильная дисфункция						

2.2 Высокомощная брахитерапия источником Ir-192

2.2.1 Техника выполнения вмешательства

Проведение процедуры брахитерапии микроисточником Ir-192 занимало около 1,5 часов.

После стандартной подготовки больного к инвазивному трансперинеальному вмешательству и выполнения анестезиологического пособия пациент укладывался на операционный стол на спину, к столу прикреплялись подставки для ног. Ноги пациента фиксировались на подставках в положении в стороны и вверх на 90 гр в тазобедренном суставе так, чтобы промежность находилась на краю операционного стола. Мошонка поднималась вверх с помощью лейкопластыря, который фиксировался в надлобковой области к коже, таким образом освобождалось манипуляционное поле – промежность. Производилась стандартная антисептическая обработка кожи промежности, мошонки и ануса. В мочевого пузырь устанавливался катетер Фолея. Ректальный датчик УЗ аппарата с брахибаллоном, обработанным гелем для ультразвукового сканирования, вводился в прямую кишку пациента. Датчик закреплялся на степпере. С помощью изменений положения степпера и заполнения брахибаллона физиологическим раствором добивалась оптимальная визуализация предстательной железы в проекции виртуальной (изображенной на мониторе) «координатной брахитерапевтической решетки».

Далее осуществлялось непрерывное сканирование предстательной железы от основания к верхушке. Полученные изображения пересылались в планирующую систему. Производилось дозиметрическое планирование внутритканевой лучевой терапии. В программу планирования вносились информации о пациенте, информация об источнике (активность), расчетной очаговой дозе. Изображения предстательной железы, полученные при ТРУЗИ, импортировались в планирующую программу. Выполнялась стандартизация положения решетки, обведение контуров простаты, уретры, прямой кишки, семенных пузырьков, при необходимости мочевого пузыря.

Далее производилось планирование позиций интрастатов, составление «виртуального» дозиметрического плана внутритканевого облучения. Специалист, проводящий планирование, обеспечивал точность расчетных параметров гистограммы доза-объем для получения точных значений. Предписанная доза должна была покрывать более 90% объема-мишени ($V_{100} > 90\%$ (V_{100} – объем, на который приходится 100% предписанной дозы)). Для оценки лечебного плана используются изодозные распределения в отношении органа-мишени, соответствующие 80%, 100%, 110%, 120% и 150% от предписанной дозы.

Далее, согласно намеченному плану, в предстательную железу через реальную «координатную брахитерапевтическую решетку» вводились интрастаты (стальные ригидные иглы с мандренами) и осуществлялось непрерывное сканирование органа. Далее контуры органов сравнивались и, при необходимости, вносились изменения. Позиция виртуального интрастата совмещалась с реально визуализируемой иглой. Программа рассчитывала дозиметрический план – согласно введенным параметрам – расчетная доза в запланированном объеме облучения, максимальные и минимальные показатели для критических органов. Далее принятый и одобренный план облучения пересылался на рабочую станцию. Доставляющие трубки от аппарата (Microselectron) присоединяются к введенным интрастатам. Происходил сеанс облучения.

2.2.2 Клиническая характеристика пациентов

Средний возраст пациентов на момент операции составлял $63,14 \pm 7,09$ лет. Для дальнейшей оценки пациенты были разделены на возрастные группы: 13 (30,2%) в возрасте моложе 60 лет, 25 (58,1%) в возрасте от 60 до 70 лет и 5 (11,6%) пациентов старше 70 лет.

Анализ базовых показателей ЭФ с помощью опросников МИЭФ-5 производился перед радикальным лечением. Средний показатель баллов МИЭФ-5 составлял $20,72 \pm 3,28$. ЭД отсутствовала (21-25 балла) у 23 (53,5%),

легкая степень (16-20 балла) у 17 (39,5%) и умеренная ЭД (11-15 балла) у 3 (7%) пациентов.

Был проанализирован показатель индекс Глисона, полученный по результатам гистологического заключения после биопсии предстательной железы. Индекс Глисона 6 баллов установлен у 29 (67,4%) пациентов, 7 баллов у 12 (27,9%) пациентов, 8 баллов у 2 (4,7%) пациентов.

Средний показатель максимального уровня ПСА до начала лечения составлял $8,1 \pm 3,4$ нг/мл. Показатели максимального ПСА были также категорированы. ПСА до 10 нг/мл выявлено у 31 (72,1%), 10-20 нг/мл выявлено у 12 (27,9%) пациентов. Пациентов с показателем ПСА выше 20 нг/мл в данной группе не было.

На основании стадии заболевания, максимального уровня ПСА, индекса Глисона пациенты были распределены на группы риска прогрессирования. Низкий риск прогрессирования выявлен у 15 (34,9%) пациентов, промежуточный у 26 (60,4%) пациентов, высокий у 2 (4,7%) пациентов.

Объем предстательной железы определялся по результатам МРТ малого таза. Средний объем предстательной железы составлял $33,41 \pm 11,67$ см³. Для дальнейшей оценки мы категорировали пациентов в зависимости от объема предстательной железы: до 30 см³ - 19 (44,2%) пациентов, 30,1-50,0 см³ - 22 (51,2%) пациента, более 50 см³ - 2 (4,7%) пациента.

Средний показатель ИМТ до операции составлял $27,55 \pm 3,78$. Нормальные показатели (ИМТ 18,5 - 25,00) были у 13 (30,2%) пациентов, избыточная масса тела (ИМТ 25-30) выявлена у 17 (39,5%), ожирение 1-й степени (ИМТ 30-35) у 12 (27,9%), ожирение 2-й степени (ИМТ 35-40) выявлено у 1 (2,3%) пациента.

Сопутствующая патология в виде сахарного диабета 2-го типа выявлена у 2 (4,7%) пациентов. Артериальная гипертензия 1-й степени выявлена у 11 (25,6%), 2-й степени у 28 (65,1%), 3-й степени у 4 (9,3%) пациентов. Стоит отметить, что 13 (30,2%) пациентов являлись курящими.

В зависимости от применения АДТ, пациенты были распределены на 3 подгруппы. Так, в первой подгруппе АДТ проводилась аналогами ГнРг у 29 (67,4%); во второй подгруппе 3 (7,0%) пациентам выполнялась АДТ в режиме МАБ. В третьей подгруппе 11 (25,6%) пациентам АДТ не проводилась.

Среднее время наблюдения в данной группе составило $14,4 \pm 8,5$ месяцев.

2.3 Низкомощностная брахитерапия микроисточниками I-125

2.3.1 Техника выполнения вмешательства

Проведение процедуры имплантации микроисточниками I-125 занимало около 1,5 часов.

После стандартной подготовки больного к инвазивному трансперинеальному вмешательству и выполнения анестезиологического пособия пациент укладывался на операционный стол на спину, к столу прикрепляются подставки для ног. Ноги пациента фиксировались на подставках в положении в стороны и вверх на 90 гр в тазобедренном суставе так, чтобы промежность находилась на краю операционного стола. Производилась стандартная антисептическая обработка кожи промежности, мошонки и ануса. В мочевого пузырь устанавливался катетер Фолея, пережимался. Ректальный датчик УЗ - аппарата с брахибаллоном, обработанным гелем для ультразвукового сканирования, вводился в прямую кишку пациента. Датчик закреплялся на степере. С помощью изменений положения степера и заполнения брахибаллона физиологическим раствором добивалась оптимальная визуализация предстательной железы в проекции виртуальной (изображенной на мониторе) «координатной брахитерапевтической решетки». Далее осуществлялось пошаговое (1 шаг составляет 5 мм) сканирование предстательной железы от основания к верхушке, получая несколько изображений в фронтальном срезе.

Одновременно получающиеся изображения предстательной железы импортировались в планирующую программу.

Далее выполнялось введение в программу планирования информации об источниках (активность), расчетной очаговой дозе. Далее после стандартизации положения решетки-шаблона осуществлялось обведение контуров предстательной железы, уретры, прямой кишки, семенных пузырьков на каждом из полученных изображений предстательной железы. Затем - планирование позиций источников, составление дозиметрического плана внутритканевого облучения. При проведении брахитерапии СОД является величина в 145 Гр, которая включала капсулу предстательной железы плюс 2 - 3 мм запаса.

Следующим этапом происходило нарезание источников и «зарядка» их в специальные иглы-интрастаты. Каждая игла снабжена мандреном. Затем под контролем ТРУЗИ через решетку-шаблон источники вводились трансперинеально при помощи интрастатов в предстательную железу.

2.3.2 Клиническая характеристика пациентов

Средний возраст пациентов на момент операции составлял $62,94 \pm 5,83$ лет. Для дальнейшей оценки пациенты были разделены на возрастные группы: 36 (32,7%) пациентов в возрасте моложе 60 лет, 65 (59,1%) пациентов в возрасте от 60 до 70 лет и 9 (8,2%) пациентов старше 70 лет.

До начала радикального лечения производился анализ базовых показателей ЭФ с помощью опросников МИЭФ-5. Средний показатель баллов МИЭФ-5 составлял $20,01 \pm 3,29$. ЭД отсутствовала (21-25 балла) у 49 (44,5%) пациентов. Легкая степень (16-20 балла) выявлена у 49 (44,5%) пациентов и умеренная ЭД (11-15 балла) у 12 (10,9%) пациентов.

Был проанализирован показатель индекса Глисона, полученный по результатам гистологического заключения после биопсии предстательной железы. Индекс Глисон 6 баллов выявлен у 95 (86,4%) пациентов, 7 баллов у 14 (12,7%) пациентов, 8 баллов у 1 (0,9%) пациента.

Средний показатель максимального уровня ПСА до начала лечения составлял $8,74 \pm 4,14$ нг/мл. Показатели максимального ПСА также категоризованы: ПСА до 10 нг/мл выявлено у 80 (72,7%), 10-20 нг/мл выявлено у 28 (25,5%) пациентов. Показатель ПСА выше 20 нг/мл выявлен в 2 (1,8%) случаях.

На основании стадии заболевания, максимального уровня пса, индекса Глисона пациенты были распределены на группы риска прогрессирования. Низкий риск прогрессирования выявлен у 59 (53,6%) пациентов, промежуточный у 48 (43,6%) пациентов, высокий у 3 (2,7%) пациентов.

Объем предстательной железы определялся по результатам МРТ малого таза. Средний объем предстательной железы составлял $30,45 \pm 10,52$ см³. Для дальнейшей оценки мы категоризовали пациентов в зависимости от объема железы: до 30 см³ - 59 (53,6%) пациентов, 30,1-50,0 см³ - 49 (44,5%) пациентов, более 50 см³ - 2 (1,8%) пациента.

Средний показатель ИМТ до операции составлял $27,4 \pm 3,52$. Нормальные показатели (ИМТ 18,5 - 25,00) были у 25 (22,7%) пациентов, избыточная масса тела (ИМТ 25-30) выявлена у 63 (57,3%), ожирение 1-й степени (ИМТ 30-35) у 21 (19,1%), ожирение 2-й степени (ИМТ 35-40) выявлено у 1 (0,9%) пациента.

Сопутствующая патология в виде сахарного диабета 2-го типа выявлена у 8 (7,3%) пациентов. Артериальная гипертензия 1-й степени выявлена у 30 (27,3%), 2-й степени у 54 (49,1%), 3-й степени у 26 (23,6%) пациентов. Стоит отметить, что 42 (38,2%) пациента курили.

В зависимости от применения АДТ, пациенты были распределены на 3 подгруппы. Так, в первой подгруппе АДТ проводилась аналогами ГнРг у 55 (50,0%); во второй подгруппе 38 (34,5%) пациентам выполнялась АДТ в режиме МАБ. В третьей подгруппе 17 (15,5%) пациентам АДТ не проводилась.

Среднее время наблюдения в данной группе составило $43,2 \pm 24,9$ месяцев.

2.4 Радикальная простатэктомия

Средний возраст пациентов на момент операции составлял $64,06 \pm 5,35$ лет.

До начала радикального лечения производился анализ базовых показателей ЭФ с помощью опросников МИЭФ-5. Средний показатель баллов МИЭФ-5 составлял $20,48 \pm 3,1$. ЭД отсутствовала (21-25 балла) у 17 (51,5%), легкая степень (16-20 балла) у 15 (45,5%) и умеренная ЭД (11-15 балла) у 1 (3,0%) пациентов.

Был проанализирован показатель индекса Глисона, полученный по результатам гистологического заключения после биопсии предстательной железы. Индекс Глисон 6 баллов установлен у 18 (54,5%) пациентов, 7 баллов у 13 (39,4%) пациентов, 8 баллов у 2 (6,1%) пациентов.

Средний показатель максимального уровня ПСА до начала лечения составлял $9,35 \pm 5,47$ нг/мл.

На основании стадии заболевания, максимального уровня ПСА, индекса Глисона пациенты были распределены на группы риска прогрессирования. Низкий риск прогрессирования выявлен у 18 (42,4%) пациентов, промежуточный у 13 (45,5%) пациентов, высокий у 2 (12,1%) пациентов.

Объем предстательной железы в данной группе не оценивался.

Средний показатель ИМТ до операции составлял $27,06 \pm 2,58$.

Сопутствующие патологии в виде сахарного диабета 2-го типа выявлены у 2 (6,1%) пациентов. Артериальная гипертензия 1-й степени выявлена у 12 (36,4%), 2-й степени у 13 (39,4%), 3-й степени у 8 (24,2%) пациентов. Фактор курения в данной группе не оценивался.

В зависимости от применения АДТ, пациенты были распределены на 3 группы. АДТ аналогами ГнРг проводилась у 4 (12,1%), МАБ проводилась у 1 (3,0%) пациентов. У 28 (84,4%) пациентов АДТ не проводилась.

Среднее время наблюдения в данной группе составило $21,5 \pm 17,6$ месяцев.

По результатам анализа выписок пациентов, предоставленных на консультации, дополнительно производился анализ доступов на хирургическом этапе, а также наличие нервосберегающей методики. Так, РПЭ промежностным доступом выполнялась у 1 пациента, позадилонным доступом в 12 случаях, лапароскопическим доступом в 15 случаях, робот-ассистированная в 5 случаях. Данные о наличии нервосберегающей методики были указаны всего в 8 случаях.

2.5 Сравнительный анализ пациентов, вошедших в исследование

После статистической обработки данных, пациенты групп 1, 2 и 3 не имели статистически значимых различий по большинству показателей (Таблица 6).

В результате дисперсионного анализа для количественных показателей не выявлены статистически значимые различия для критериев: возраст полных лет на момент операции ($p=0,640$), начальные показатели ЭФ ($p=0,437$), максимальный уровень ПСА ($p=0,445$), ИМТ ($p=0,820$).

В результате теста независимости хи-квадрат не выявлены статистические различия в критериях: группа риска прогрессирования ($p=0,061$), стадия АГ ($p=0,140$), наличие сахарного диабета 2 типа ($p=0,834$), наличие фактора курения ($p=0,357$).

В результате анализа t-критерия Стьюдента не выявлены статистически значимые различия для критерия: объём предстательной железы ($p=0,131$).

Достоверные различия методом теста независимости хи-квадрат выявлены в критериях: «индекса Глисона» ($P<0,01$), «Андроген-депривационная терапия» ($P<0,001$), а методом дисперсионного анализа в критерии «Среднее время наблюдение после операции».

При комбинированном анализе критерия индекса Глисона статистические различия при парном сравнении выявлены среди всех групп. Данные различия объясняются более строгими показателями для выполнения брахитерапии источниками I-125 в монорежиме с целью снижения риска прогрессирования в послеоперационном периоде.

Таблица 6 – Клинические характеристики пациентов включенных в исследование

Критерии		Группа 1 (Брахитерапия Iг-192)	Группа 2 (Брахитерапия I-125)	Группа 3 (Радикальная простатэктомия)	Уровень значимости различий
Количество пациентов		43	110	33	
Возраст полных лет на момент операции		63,14±7,09	62,94±5,83	64,06±5,35	p=0,640*
Начальные показатели ЭФ (МИЭФ-5)		20,72±3,28	20,01±3,29	20,48±3,1	p=0,437*
Индекс Глисона	6 баллов	29 (67,4%)	95 (86,4%)	18 (54,5%)	p<0,010**
	7 баллов	12 (27,9%)	14 (12,7%)	13 (39,4%)	
	8 баллов	2 (4,7%)	1 (0,9%)	2 (6,1%)	
Максимальный уровень ПСА (нг/мл)		8,1±3,4	8,74±4,14	9,35±5,47	p=0,445*
Группа риска прогрессирования	Низкий	15 (34,9%)	59 (53,6%)	18 (42,4%)	p=0,061**
	Промежуточный	26 (60,4%)	48 (43,6%)	13 (45,5%)	
	высокий	2 (4,7%)	3 (2,7%)	2 (12,1%)	
Объём предстательной железы (см ³)		33,41±11,67	30,45±10,52	Не оценивался	p=0,131***
ИМТ		27,55±3,78	27,4±3,52	27,06±2,58	p=0,820*
Стадия АГ	1 ст	11 (25,6%)	30 (27,3%)	12 (36,4%)	p=0,140**
	2ст	28 (65,1%)	54 (49,1%)	13 (39,4%)	
	3ст	4 (9,3%)	26 (23,6%)	8 (24,2%)	
Наличие Сахарного диабета 2 типа		Да 2 (4,7%)	Да 8 (7,3%)	Да 2 (6,1%)	p=0,834**
		Нет 41(95,3%)	Нет 102 (92,7%)	Нет 31 (93,9%)	
Наличие фактора курения		Да 13 (30,2%)	Да 42 (38,2%)	Не оценивался	p=0,357**
		Нет 30 (69,8%)	Нет 68 (61,8%)		
Андроген- депривационная терапия	Отсутствие	11 (25,6%)	17 (15,5%)	28 (84,8%)	p<0,001**
	Аналогами ГнРг	29 (67,4%)	55 (50,0%)	4 (12,1%)	
	МАБ	3 (7,0%)	38 (34,5%)	1 (3,0%)	
Среднее время наблюдения после операции (месяцев)		14,4±8,5	43,2±24,9	21,5±17,6	p<0,010*

Примечание: *Значимость различий определялась методом дисперсионного анализа; ** Значимость различий определялась тестом независимости хи-квадрат; *** Значимость различий определялась t-критерием Стьюдента для независимых выборок

При комбинированном анализе критерия АДТ статистические различия при парном сравнении выявлены среди всех групп. Различия между группами 1, 2 и группой контроля обусловлены особенностями проведения хирургических и лучевых методов лечения ЛРПЖ. Так, для методов брахитерапии в большинстве случаев назначается АДТ с целью улучшения онкологических результатов. А наличие достоверных различий относительно применения АДТ в группах 1 и 2 обусловлено ранее принятой методикой лечения в ФГБУ РНЦРР МЗ РФ. Ранее в большинстве случаев перед внутритканевой лучевой терапией в обязательном порядке назначалась МАБ с целью возможного снижения рисков развития рецидива в послеоперационном периоде. В связи с накопленным опытом, в дальнейшем мы стали все чаще отказываться от повсеместного применения МАБ с целью снижения возможных осложнений и улучшения показателей качества жизни для определенных групп пациентов, вне ущерба онкологическим показателям. Данную тенденцию можно увидеть, обратившись к результатам, полученным ходе проспективного набора пациентов. Так, МАБ при использовании брахитерапии микроисточником I-125 в период 2016-2017 годов назначалась только в 10,7% случаев, а в период 2010-2015 годов в 42,7%. Действительно, в последнее время отмечается тенденция к отказу от применения АДТ при брахитерапии I-125, также с целью снижения возможных осложнений и улучшения качества жизни. Так, в период 2010-2015 гг. АДТ не использовалась только в 12,2%, а в период 2016-2017 гг. уже в 25% случаев. Тенденцию относительно брахитерапии микроисточником Ir-192 на данный момент отследить невозможно в связи с относительно непродолжительным периодом наблюдения (среднее время наблюдения для группы 1 составляет $14,4 \pm 8,5$ месяцев).

При комбинированном анализе критерия «среднее время наблюдения после операции» статистически значимые различия при парном сравнении выявлены среди всех групп. Данные различия обусловлены временем выполнения радикального лечения.

2.6 Пациенты, вошедшие в исследование в ходе проспективного набора

На основании достоверных различий по продолжительности наблюдения за пациентами в группах 1 и 2, чтобы исключить временной фактор, при оценке влияния вида брахитерапии на ЭФ был произведен комплексный анализ пациентов, вошедших в исследование в ходе проспективного набора в период с 2016 по 2017 год. Данному критерию соответствовали 38 пациентов из группы 1 и 28 пациентов из группы 2, которые составили 2 подгруппы в зависимости от вида брахитерапии ЛРПЖ. В данных подгруппах, аналогично основным группам, произведен многофакторный анализ с целью подтверждения статистической однородности начальных показателей. Дополнительно оценивались следующие показатели:

- оценка твердости эрекции;
- уровень тестостерона;
- анализ ночных тумесценций;
- суммарную очаговую дозу, приходящуюся на область СНП.

2.6.1 Высокомощностная брахитерапия источником Ir-192 (проспективный набор)

В данную подгруппу вошли 38 пациентов с ЛРПЖ, которым в период с 2016 по 2017 год было выполнено радикальное лечение в объеме брахитерапии источниками высокой мощности Ir-192 в виде 2-х фракций РОД 15 Гр, с интервалов в 2 недели. Лечение и наблюдение проводилось на базе ФГБУ РНЦРР МЗ.

Средний возраст пациентов на момент операции составлял $62,37 \pm 6,85$ лет.

До начала радикального лечения производился анализ базовых показателей ЭФ с помощью опросников МИЭФ-5. Средний показатель баллов МИЭФ-5 составлял $20,47 \pm 3,33$. ЭД отсутствовала (21-25 балла) в 19

(50,0%) случаях. Легкая степень (16-20 балла) наблюдалась у 16 (42,1%) пациентов, умеренная ЭД (11-15 балла) у 3 (7,9%) пациентов.

Был проанализирован показатель индекса Глисона, полученный по результатам гистологического заключения после биопсии предстательной железы. Индекс Глисона 6 баллов установлен у 28 (73,6%) пациентов, 7 баллов у 8 (21,1%) пациентов, 8 баллов у 2 (5,3%) пациентов.

Средний показатель максимального уровня ПСА до начала лечения составлял $8,37 \pm 3,42$ нг/мл.

На основании стадии заболевания, максимального уровня ПСА, индекса Глисона пациенты были распределены на группы риска прогрессирования. Низкий риск прогрессирования установлен у 14 (36,8%) пациентов, промежуточный у 22 (57,9%) пациентов, высокий у 2 (5,3%) пациентов.

Объем предстательной железы определялся по результатам МРТ малого таза. Средний объем предстательной железы составлял $34,15 \pm 11,85$ см³.

Средний показатель ИМТ до операции составлял $27,75 \pm 3,93$.

Сопутствующая патология в виде сахарного диабета 2-го типа выявлена у 2 (5,3%) пациентов. Артериальная гипертензия 1-й степени выявлена у 9 (23,7%), 2-й степени у 25 (65,8%), 3-й степени у 4 (10,5%) пациентов. 12 (31,6%) пациентов являлись курящими.

В зависимости от применения АДТ, пациенты были распределены на 3 группы. АДТ аналогами ГнРг проводилась у 26 (68,4%), МАБ проводилась у 2 (5,3%) пациентов. У 10 (26,3%) пациентов АДТ не проводилась.

Среднее время наблюдения в данной группе составило $12,2 \pm 6,4$ месяцев.

2.6.2 Низкомощностная брахитерапия микроисточниками I-125 (проспективный набор)

В данную подгруппу вошли 28 пациентов с лРПЖ, которым в период с 2016 по 2017 год было выполнено радикальное лечение в объеме

брахитерапии источниками низкой мощности I-125 до СОД 145 Гр. Хирургическое лечение и дальнейшее наблюдение проводилось на базе ФГБУ РНЦРР МЗ.

Средний возраст пациентов на момент операции составлял $63,93 \pm 6,47$ лет.

До начала радикального лечения производился анализ базовых показателей ЭФ с помощью опросников МИЭФ-5. Средний показатель баллов МИЭФ-5 составлял $21,11 \pm 3,61$. ЭД отсутствовала (21-25 балла) у 15 (53,6%) пациентов. Легкая степень (16-20 балла) наблюдалась у 9 (32,1%), умеренная ЭД (11-15 балла) у 4 (14,3%) пациентов.

Был проанализирован показатель индекса Глисона, полученный по результатам гистологического заключения после биопсии предстательной железы. Индекс Глисона 6 баллов установлен у 23 (82,1%) пациентов, 7 баллов у 5 (17,9%) пациентов.

Средний показатель максимального уровня ПСА до начала лечения составлял $7,92 \pm 3,14$ нг/мл.

На основании стадии заболевания, максимального уровня ПСА, индекса Глисона пациенты были распределены на группы риска прогрессирования. Низкий риск прогрессирования установлен у 19 (67,9%) пациентов, промежуточный у 9 (32,1%) пациентов.

Объем предстательной железы определялся по результатам МРТ малого таза. Средний объем предстательной железы составлял $30,45 \pm 11,1$ см³.

Средний показатель ИМТ до операции был $27,09 \pm 3,98$.

Сопутствующая патология в виде сахарного диабета 2-го типа выявлена у 1 (3,6%) пациента. Артериальная гипертензия 1-й степени определена у 9 (32,1%), 2-й степени у 14 (50%), 3-й степени у 5 (17,9%) пациентов. 12 (42,9%) пациентов являлись курящими.

В зависимости от применения АДТ пациенты были распределены на 3 группы. АДТ аналогами ГнРг проводилась у 18 (64,3%), МАБ проводилась у 3 (10,7%) пациентов. У 7 (25,0%) пациентов АДТ не проводилась.

Среднее время наблюдения в данной группе составило 14.4 ± 8.3 .

2.6.3 Сравнительный анализ пациентов, вошедших в исследование в ходе проспективного набора

После статистической обработки данных, пациенты подгрупп 1 и 2 не имели статистически значимых различий по большинству показателей (Таблица 7).

В результате сравнения количественных показателей двух групп, с применением параметрического t-критерия Стьюдента, не выявлены статистически значимые различия для критериев: «Возраст полных лет на момент операции» ($p=0,855$), «Начальные показатели ЭФ» ($p=0,584$), «Максимальный уровень ПСА» ($p=0,471$), «Объём предстательной железы» ($p=0,410$), «ИМТ» ($p=0,170$) и «Среднее время наблюдения после операции (месяцев)» ($p=0,238$).

В результате теста независимости хи-квадрат не выявлены статистические различия в критериях: «Индекс Глисона» ($p=0,426$), «Стадия АГ» ($p=0,419$), «Наличие Сахарного диабета 2 типа» ($p=0,744$), «Наличие фактора курения» ($p=0,347$) и «Андроген-депривационная терапия» ($p=0,710$).

Достоверные различия в результате теста независимости хи-квадрат выявлены только относительно критерия «группа риска прогрессирования» ($p=0,033$), что связано с расширенными показаниями к проведению высокоэнергетической брахитерапии микроисточником Ir-192. Так, на группу промежуточного и высокого риска прогрессирования приходилось 63,2% пациентов в группе брахитерапии Ir-192 и только 32,1% в группе брахитерапии микроисточниками I-125.

Таблица №7 – Клинические характеристики пациентов, включенных в исследование для подгрупп 1 и 2 (2016-2017 год)

Критерии		Подгруппа 1 Брахитерапия Iг- 192 (набор 2016- 2017 год)	Подгруппа 2 Брахитерапия I- 125 (набор 2016- 2017)	Уровень значимости различий
Количество пациентов		38	28	
Возраст полных лет на момент операции		62,37±6,85	63,93± 6,47	p=0,855**
Начальные показатели ЭФ (МИЭФ-5)		20,47±3,33	21,11±3,61	p=0,584**
Индекс Глисона	6 баллов	28(73,6%)	23 (82,1%)	p=0,426*
	7 баллов	8(21,1%)	5 (17,9%)	
	8 баллов	2 (5,3%)	0	
Максимальный уровень ПСА (нг/мл)		8.37±3.42	7.92±3.14	p=0,471**
Группа риска прогрессирования	Низкий	14 (36,8%)	19 (67,9%)	p=0,033*
	Промежуточный	22 (57,9%)	9 (32,1%)	
	высокий	2 (5,3%)	0	
Объём предстательной железы		34.15±11.85	30.45±11.1	p=0,410**
ИМТ		27.75±3.93	27.09±3.98	p=0,170**
Стадия АГ	1 ст	9 (23,7%)	9 (32,1%)	p=0,419*
	2 ст	25 (65,8%)	14 (50%)	
	3 ст	4 (10,5%)	5 (17,9%)	
Наличие Сахарного диабета 2 типа		Да 2 (5,3%)	Да 1 (3,6%)	p=0,744*
		Нет 36 (94,7%)	Нет 27 (96,4%)	
Наличие фактора курения		Да 12 (31,6%)	Да 12 (42,9%)	p=0,347*
		Нет 26 (68,4%)	Нет 16 (57,1%)	
Андроген-депривационная терапия	Отсутствие	10 (26,3%)	7 (25,0%)	p=0,710*
	Аналоги ГнРг	26 (68,4 %)	18 (64,3%)	
	МАБ	2 (5,3%)	3 (10,7%)	
Среднее время наблюдение после операции (месяцев)		12,2± 6,4	14,4±8,3	p=0,238**

Примечание: * Значимость различий определялась тестом независимости хи-квадрат;

** Значимость различий определялась t-критерием Стьюдента для независимых выборок

2.7 Дополнительные методы диагностики

2.7.1 Шкала твердости эрекции

В нашей работе мы использовали специальную демонстрационную модель (Рисунок 3), содержащую «подушечки» различной упругости для сравнения твердости полового члена во время эрекции. После выбора пациентом «подушечки», твердость которой в наибольшей степени напоминала твердость полового члена во время эрекции, результаты переводились в баллы.



Рисунок 3 - Демонстрационная модель ШТЭ

Для трактовки полученных результатов использовались следующие данные:

1 балл означал, что половой член увеличивается в размерах, но остается недостаточно твердым. При первой степени твердости эрекцию можно сравнить с упругостью щеки. Происходит незначительное набухание члена и небольшое увеличение в диаметре и длине. Сексуальный контакт не возможен по причине недостаточной твердости.

2 балла – половой член твердый, но недостаточно твердый для пенистрации. Вторую степень приравнивают к упругости кончика носа. Твердость и длина пениса значительно увеличиваются, такое состояние принято называть слабой эрекцией. Нет готовности к половому контакту.

3балла - пенис достаточно твердый для пенистрации, но не полностью твердый. Третью степень приравнивают к упругость ладошки. Половой член увеличивается в длине и приобретает твердость, достаточную для проникновения в женское влагалище.

4 балла - пенис полностью твердый и полностью регидный. Четвертая степень приравнивается к плотности лба, то есть, нормальная эрекция с максимальной твердостью.

2.7.2 Анализ показателя уровня тестостерона

Всем пациентам из подгруппы 1 и 2 до начала лечения, а также за день до проведения брахитерапии и в период прохождения контрольного обследования после лечения лРПЖ определялся анализ крови на уровень общего тестостерона. Перед забором крови пациентам было рекомендовано воздержаться от тяжелых физических нагрузок, употребления алкоголя, жирной пищи за 24 часа до исследования. Забор крови осуществлялся в утренние часы в период с 07:00 до 11:00. С целью снижения возможности дневных колебаний уровня тестостерона, анализ производился дважды, а для дальнейшей интерпретации данных использовался средний показатель. Общий тестостерон определялся методом ИФА (иммуноферментный анализ). Показатели общего тестостерона менее 12,1 нмоль/л расценивались как проявление андрогенного дефицита.

2.7.3 Регистрация ночных эрекции

В нашей работе анализ ночных тумесценций производился на аппарате Андроскан МИТ (Рисунок 4). Целью данного исследования являлась дифференциальная диагностика психогенной и органической ЭД, а также

выявление факторов для возможного прогнозирования эффективности при использовании лекарственной терапии.



Рисунок 4 - Аппарат Андроскан МИТ (считывающее устройство)

Анализ ночных тумесценций проводился в течение минимум двух ночей с минимальным 5-часовым сном. Рекомендовалось исключить употребление алкоголя, прием лекарственных препаратов для сна или ингибиторов ФДЭ-5 в течение двух ночей до начала теста.

После установки параметров пациентов индивидуальный датчик считывания Андроскан - МИТ (Рисунок 5) закреплялся у основания полового члена непосредственно перед сном.



Рисунок 5 - Датчик регистрации ночных тумесценций Андроскан- МИТ

Для регистрации ночных тумесценций не требовались дополнительные устройства, благодаря чему оказалось возможным проводить исследование дома, в комфортной для пациента обстановке. Каждый раз по окончании мониторинга датчик передавался врачу. Производилось считывание информации, все данные переносились на персональный компьютер и анализировались с помощью программного обеспечения AndroScan. Сеансы продолжительностью менее пяти часов были исключены из дальнейшего анализа. Эректильную активность во время сна измеряли путем определения следующих параметров: количество эректильных эпизодов, продолжительность эректильных эпизодов (мин), соотношение диаметра полового члена в не эрегированном и эрегированном состоянии. Наилучшие результаты двух или трех ночных тумесценций были использованы для дальнейшего анализа.

Для интерпритации показателей использовались следующие параметры для оценки нормальных показателей ночных тумесценций: количество эректильных эпизодов: 3 и более за ночь (в анализ полученных результатов брались 3 наиболее продолжительных эпизода); средняя продолжительность эпизодов более 10 минут, соотношение диаметра полового члена в не эрегированном и эрегированном состоянии от 0,7 до 0,9.

На Рисунке 6 представлен график измерения ночной пенильной тумесценции у пациента с сохранной ЭФ до начала лечения (25 баллов по опросникам МИЭФ-5). Согласно графику, измерение производилось с 23:50 до 07:25. За этот период регистрации у пациента было 3 эпизода ночной тумесценции, которые вошли в дальнейший анализ. 1 эпизод с 2:30 до 03:00, соотношение 0,8; 2 эпизод с 3:50 до 4:55, соотношение 0,85; 3 эпизод с 5:40 до 6:15, соотношение 0,85. Все эпизоды были продолжительностью более 10 минут. Эпизоды с 6:30 до 6:40 и 7:00 до 7:10 в дальнейшем анализе не использовались.

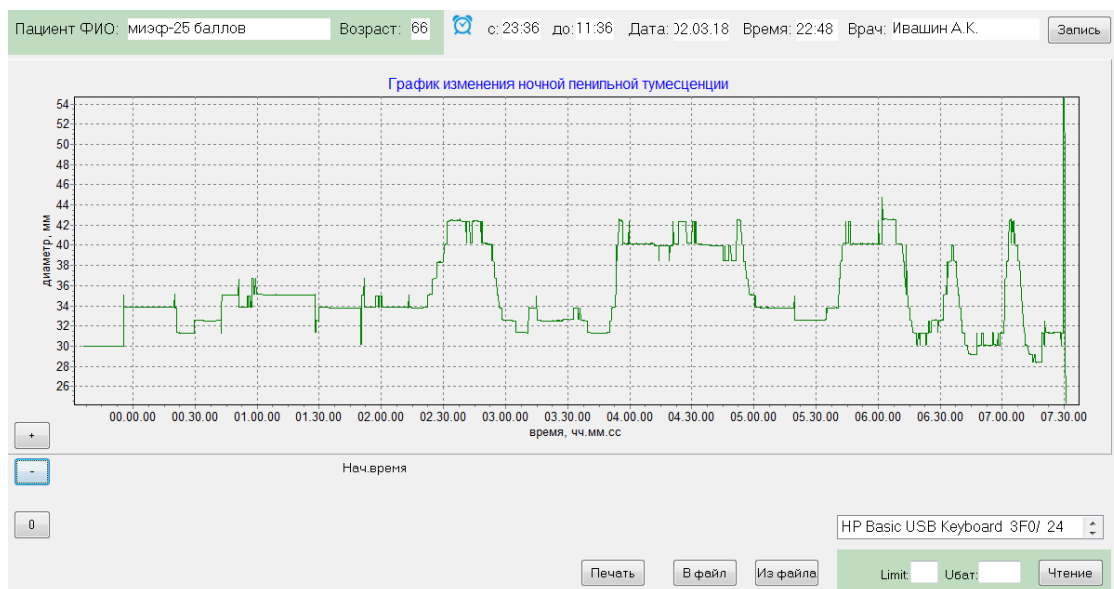


Рисунок 6 - Показатель ночных тумесценций при отсутствии ЭД (МИЭФ - 25 балла)

2.7.4 Расчет дозиметрических показателей

Пациентам, проходившим брахитерапию различными источниками мощности дозы в период с 2016 по 2017 года во время интраоперационной разметки и имплантации источников, определялась суммарная очаговая доза, приходящаяся на область СНП, которые располагаются на уровне мембранозной уретры на позиции 5 и 7 часов условного циферблата. Для более детального определения области СНП в каждом случае выполнялась ультразвуковая доплерография сосудов (Рисунок 7) с последующим оконтуриванием области расположения правого и левого СНП (Рисунок 8)

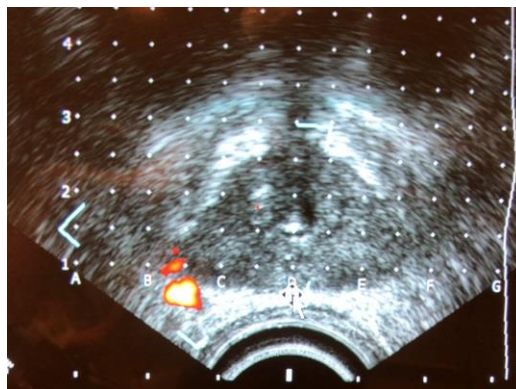


Рисунок 7 - Ультразвуковая доплерография сосудов области расположения левого СНП

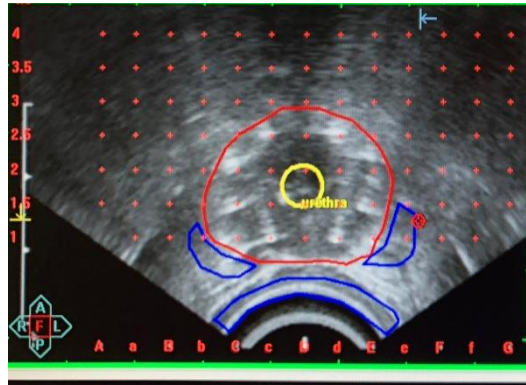


Рисунок 8 - Оконтуривания правого и левого СНП

После проведения облучения и анализа гистограмм мы фиксировали объем области расположения СНП слева и справа. С целью сравнения дозиметрических показателей, приходящихся на область СНП, при высокомощностной и низкомощностной брахитерапии лРПЖ оценивался показатель V_{100} (% объема расположения СНП, на который приходилось 100% предписанной радикальной дозы при каждом виде брахитерапии).

2.8 Сбор информации

Сбор информации после лечения осуществлялся в ходе динамического контроля на базе поликлинического отделения ФГБУ РЦНРР МЗ РФ. При невозможности осуществления очной консультации данные контрольных обследований пациенты отправляли на электронную почту. Сбор информации осуществлялся в период с ноября 2017 года по ноябрь 2018 года.

2.9 Методы статистической обработки данных

Статистический анализ результатов проводился в программе IBM SPSS Statistics 24 (IBM) и Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft). Характер нормальности распределения анализируемых признаков оценивался критерием Шапиро-Уилка, а также на основе анализа описательной статистики.

Близкие к нормальному распределению показатели описывались средними значениями, среднеквадратическими отклонениями ($M \pm sd$, где M – среднее значение, sd – среднее квадратическое отклонение).

Сравнение двух групп при анализе показателей, измеряемых в количественной шкале и имеющих нормальное распределение, осуществлялось с применением параметрического t-критерия Стьюдента для независимых групп. В случае неоднородности данных сравнение двух групп проводили непараметрическим критерием Манна-Уитни. Зависимые парные выборки сравнивали с помощью t-критерий для зависимых выборок, а также непараметрического критерия знаков Уилкоксона для зависимых выборок.

Сравнение трех групп при анализе количественных показателей проводилось с помощью параметрического дисперсионного анализа (ANOVA) и непараметрического дисперсионного анализа Крускала-Уоллиса. При обнаружении значимых различий проводили парные сравнения групп критерием Шеффе в случае равенства дисперсий по группам или критерия Тамхейна в случае неоднородности дисперсий. Однородность дисперсий по группам сравнивалась критерием Ливиня.

Для сравнения двух выборок при анализе переменных, а также выявления взаимосвязей между качественными признаками строились таблицы сопряженности, наличие связи оценивалось с помощью непараметрического критерия независимости «хи-квадрат» Пирсона или точного критерия Фишера. В случае наличия связи между показателями, на основе которых строились таблицы сопряженности, сравнивались доли признака по группам с помощью z-критерия равенства долей.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПОСЛЕ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ЛОКАЛИЗОВАННОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.

3.1 Эректильная функция после лечения лРПЖ (основные группы)

3.1.1 Анализ эректильной функции после брахитерапии источником Ir-192

Средний период наблюдения в данной группе составлял $14,35 \pm 8,45$ месяцев. Средний возраст на момент оценки составлял $64,3 \pm 7,2$ лет.

Всем 43 пациентам, получавшим лечение в объеме брахитерапии источником Ir-192, произведен анализ степени выраженности ЭД после лечения с помощью опросников МИЭФ-5.

В ходе сравнения показателей ЭФ до и после лечения получено статистически значимое снижение среднего показателя балла МИЭФ-5 с $20,72 \pm 3,28$ до $15,79 \pm 7,38$ ($p < 0,05$).

По степени выраженности ЭД после лечения у 15 (34,9%) она отсутствовала, у 10 (23,3%) выявлена легкая степень ЭД, у 5 (11,6%) выявлена умеренная степень ЭД, у 13 (30,2%) пациентов установлена выраженная степень ЭД (Рисунок 9).

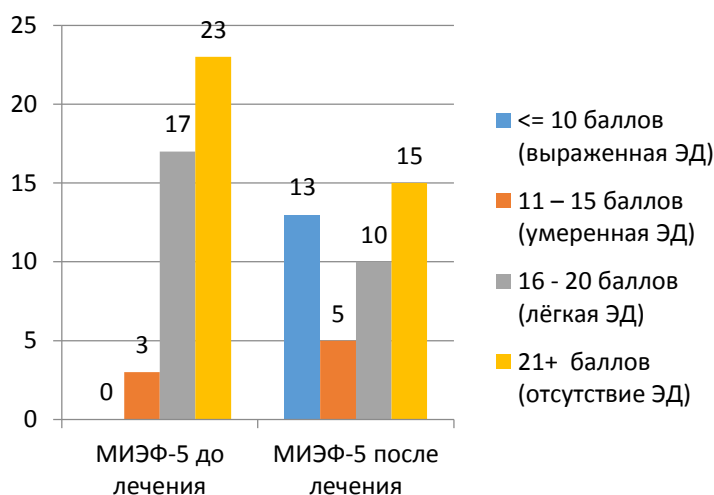


Рисунок 9 – Показатели ЭФ по результатам опросника МИЭФ-5 до и после брахитерапии Ir-192

3.1.2 Анализ эректильной функции после брахитерапии микроисточником I-125

Средний период наблюдения в данной группе составлял $43,18 \pm 24,585$ месяцев. Средний возраст на момент оценки составлял $66,55 \pm 5,73$ лет.

Всем 110 пациентам, получавшим лечение в объеме брахитерапии микроисточниками I-125, произведен анализ степени выраженности ЭД после лечения с помощью опросников МИЭФ-5.

В ходе сравнения показателей ЭФ до и после получено статистически значимое снижение среднего показателя балла МИЭФ-5 с $20,01 \pm 3,3$ баллов до $14,9 \pm 6,89$ ($p < 0,05$).

По степени выраженности ЭД после лечения, у 26 (23,6%) она отсутствовала, у 38 (34,5%) выявлена легкая степень ЭД, у 15 (13,6%) выявлена умеренная степень ЭД, у 31 (28,2%) установлена выраженная степень ЭД. Эректильная функция сохранилась у 79 (71,8%) пациента.

Показатели ЭФ по результатам опросника МИЭФ-5 до и после брахитерапии I-125 представлены на Рисунке 10.

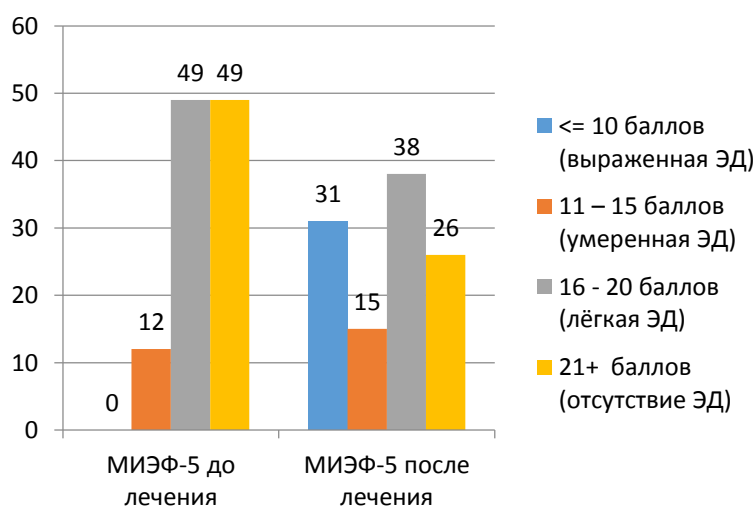


Рисунок 10 – Показатели ЭФ по результатам опросника МИЭФ-5 до и после брахитерапии I-125

3.1.3 Анализ эректильной функции после радикальной простатэктомии

Средний период наблюдения в данной группе составлял $21,52 \pm 17,62$ месяцев.

Средний возраст на момент оценки составлял $66 \pm 5,16$ лет.

При оценке ЭФ после лечения получено статически значимое снижение ЭФ ($p < 0,05$). Средний балл по результатам опросника МИЭФ-5 до лечения составлял $20,48 \pm 3,14$, после лечения $5,82 \pm 3,27$. После лечения у 31 (93,9%) пациентов отмечалась выраженная степень ЭД, не позволяющая совершить половой акт, и только у 2 пациентов наблюдалась легкая степень ЭД.

Показатели ЭФ по результатам опросника МИЭФ-5 до и после РПЭ представлены на Рисунке 11.

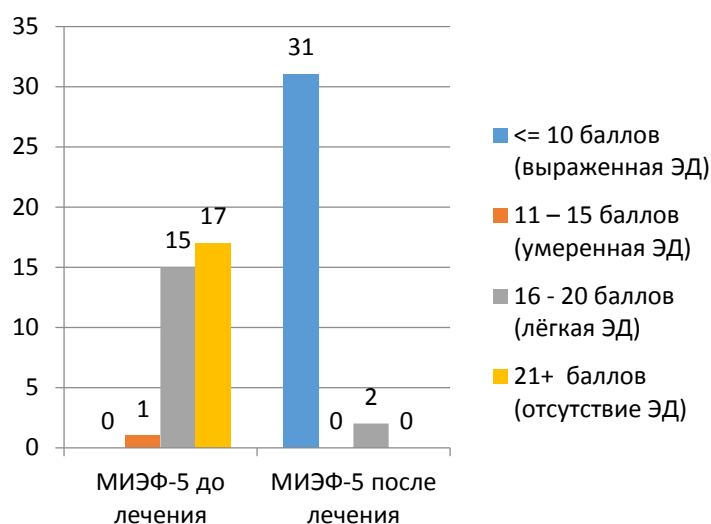


Рисунок 11 – Показатели ЭФ по результатам опросника МИЭФ-5 до и после радикальной простатэктомии

В данной группе пациентов, по результатам выписных эпикризов, дополнительно производился анализ доступа при осуществлении хирургической операции, а также факта сохранения СНП во время операции.

Так, РПЭ промежностным доступом выполнялась у 1 пациента, позадилонным доступом у 12 пациентов, лапароскопическим доступом в 15 случаях, робот-ассистированная в 5 случаях (Рисунок 12). Данные о выполнении нервосберегающей методики были указаны всего в 8 случаях, из

них у 2 пациентов отмечалась сохранная ЭФ после лечения. У всех 25 пациентов, которым по данным медицинской документации не выполнена технология нервосберегающей РПЭ, отмечалось отсутствие ЭФ в послеоперационном периоде.

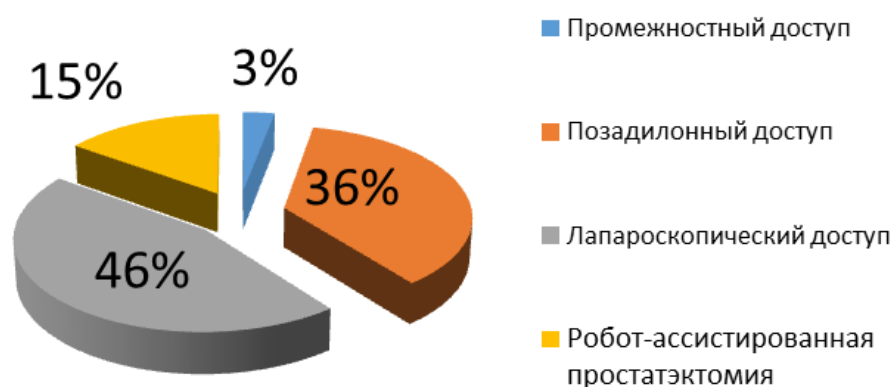


Рисунок 12 – Вид доступа при радикальной простатэктомии

Сохранная ЭФ наблюдалась только в 6,1 % случаев после РПЭ. При использовании нервосберегающей методики сохранения ЭФ в нашем исследовании наблюдалось в 25% случаев.

Несмотря на большое количество публикаций, доказывающих преимущество нервосберегающей РПЭ в сохранении ЭФ после лечения, в нашей работе только у 8 пациентов из 33 выполнялась данная методика. Эти данные являются многоцентровыми (анализ производился по данным из 14 ведущих медицинских организаций г. Москвы и Московской области).

Учитывая количество пациентов с сохранной ЭФ после лечения, мы не производили оценку влияния возможных факторов риска на сохранение ЭФ после операции в контрольной группе в связи с получением заведомо недостоверных результатов.

3.1.4 Сравнительный анализ полученных данных

Показатель среднего балла по результатам опросников МИЭФ-5 в группах 1, 2, 3 после радикального лечения составил $15,79 \pm 7,38$, $14,90 \pm 6,89$ и $5,82 \pm 3,27$ соответственно. Вне зависимости от вида радикального лечения в каждой группе выявлено статистически значимое ухудшение показателей ЭФ после радикального лечения ($p < 0,05$). При этом показатели ЭФ после лечения в группе 3 были достоверно хуже, чем в группе 1 и группе 2 ($p < 0,001$) (Рисунок 13).

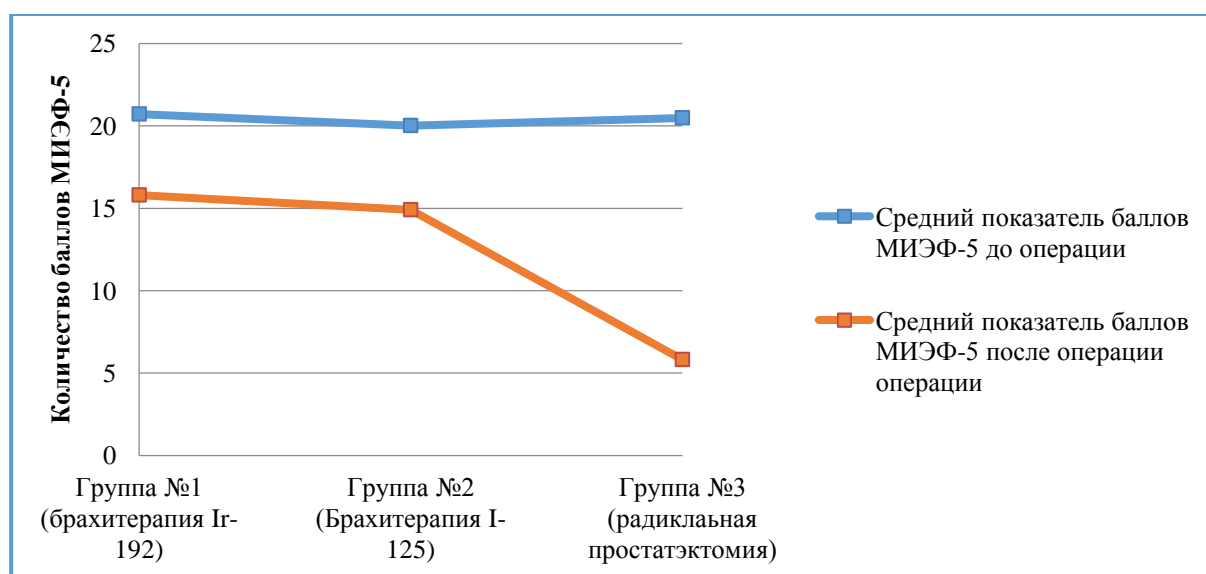


Рисунок 13 – Сравнительный анализ ЭФ до и после лечения в зависимости от вида радикального лечения

При сравнительном анализе частота встречаемости нарушения ЭФ до лечения достоверно не отличалась. После лечения ЭФ сохранилась у 71,2% (69,8% в группе 1 и 71,8% в группе 2) пациентов после брахитерапии и в 6,1% случаев после радикальной простатэктомии. При использовании нервосберегающей методики шанс сохранения ЭФ составил 25%. Данные, полученные после радикального лечения, были сопоставимы только в группах 1 и 2. В группе 3 у 31 (93,9%) пациента отмечалась выраженная ЭД, не позволяющая совершить половой акт, и только у 2 пациентов наблюдалась легкая степень ЭД (Таблица 8).

Таблица 8 – Средний показатель баллов МИЭФ и степень выраженности ЭД до и после радикального лечения

	Средний показатель баллов МИЭФ-5	Степень выраженности ЭД			
		<= 10 баллов (выраженная ЭД)	11 – 15 баллов (умеренная ЭД)	16 - 20 баллов (лёгкая ЭД)	21+ баллов (отсутствие ЭД)
До радикального лечения					
Группа 1	20,72±3,28	0	3 (7,0%)	17 (39,5%)	23 (53,5%)
Группа 2	20,01±3,29	0	12 (10,9%)	49 (44,5%)	49 (44,5%)
Группа 3	20,48±3,1	0	1 (3,0%)	15 (45,5%)	17 (51,5%)
После радикального лечения					
Группа 1	15,79±7,38	13 (30,2%)	5 (11,6%)	10 (23,3%)	15 (34,9%)
Группа 2	14,90±6,89	31 (28,2%)	15 (13,6%)	38 (34,5%)	26 (23,6%)
Группа 3	5,82±7,42	31 (93,9%)	0	2 (6,1%)	0

Мы не получили статистически значимых различий в показателях среднего балла МИЭФ-5, а также степени выраженности ЭД после лечения в группах 1 и 2 ($p=0,58$). Отсутствие данных различий в вариантах проведения брахитерапии мы объяснили достоверными различиями в продолжительности наблюдения после лечения. Так, в группе 1 оно составило $14,3\pm 8,45$ месяцев, а в группе 2 $43,18\pm 24,59$ месяцев.

3.2 Результаты лечения, полученные после брахитерапии источниками Ir-192 и I-125 (период 2016-2017 г.г.)

3.2.1 Результаты лечения после брахитерапии источником Ir-192 (период 2016-2017 г.г.)

Средний период наблюдения в данной подгруппе составил $12,24\pm 6,382$ месяцев. Средний возраст на момент оценки составил $63,37\pm 6,84$ лет.

Всем 38 пациентам, получавшим лечение в объеме брахитерапии источником Ir-192, произведен анализ степени выраженности ЭД после лечения с помощью опросников МИЭФ-5.

В ходе сравнения показателей ЭФ до и после лечения, аналогично основной группе, мы получили статистически значимое снижение среднего показателя балла МИЭФ-5 с $20,47 \pm 3,33$ до $15,11 \pm 7,5$. ($p < 0,05$).

По степени выраженности ЭД после лечения у 12 (31,6%) она отсутствовала, у 8 (21,1%) выявлена легкая степень ЭД, у 5 (13,2%) выявлена умеренная степень ЭД, у 13 (34,2%) установлена выраженная степень ЭД. (Рисунок 14). Эректильная функция сохранилась у 25 (65,8%) пациентов.

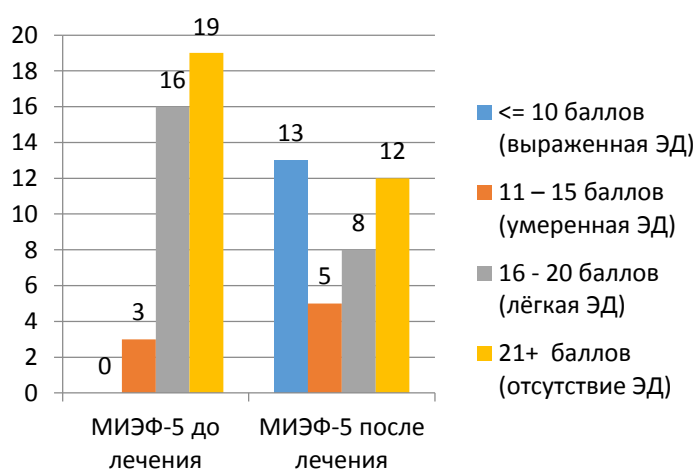


Рисунок 14 – Показатели ЭФ в подгруппе по результатам опросника МИЭФ-5

3.2.2 Результаты лечения после брахитерапии микроисточниками I-125 (период 2016-2017 г.г.)

Средний период наблюдения составил $14,39 \pm 8,32$. Средний возраст на момент оценки составил $65,14 \pm 6,615$ лет.

Всем 28 пациентам, получавшим брахитерапию микроисточниками I-125, произведен анализ степени выраженности ЭД после лечения с помощью опросников МИЭФ-5.

В ходе сравнения показателей ЭФ до и после лечения, аналогично основной группе, мы получили статистически значимое снижение среднего показателя балла МИЭФ-5 с $21,11 \pm 3,61$ баллов до $18,89 \pm 6,7$ ($p < 0,05$).

По степени выраженности ЭД после лечения у 14 (50%) пациентов она отсутствовала, у 9 (32,1%) выявлена легкая степень ЭД, у 1 (3,6%) выявлена умеренная степень ЭД, у 4 (14,3%) установлена выраженная степень ЭД (Рисунок 15). Эректильная функция сохранилась у 24 (85,7%) пациентов.

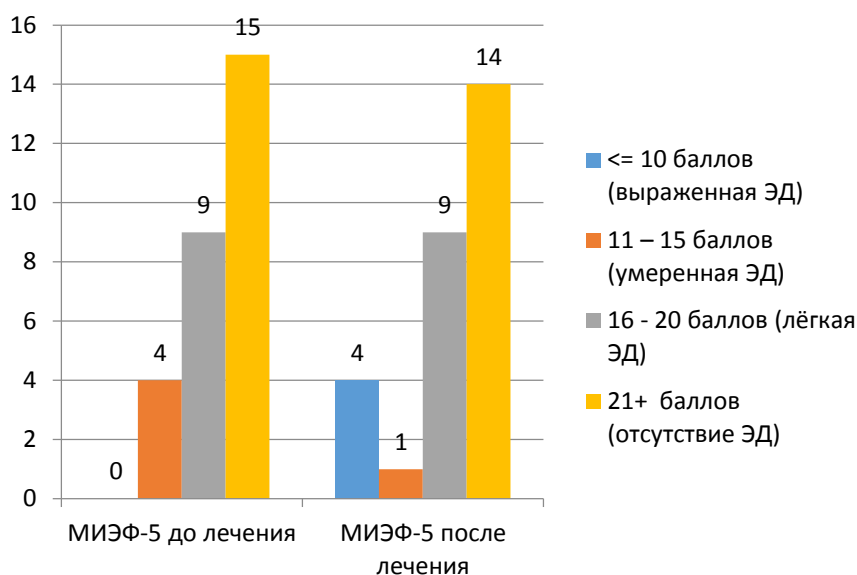


Рисунок 15 – Показатели ЭФ по результатам опросника МИЭФ-5 в подгруппе 2

3.2.3 Сравнительный анализ данных, после брахитерапии источниками Ir-192 и I-125 (период 2016-2017 г.г.)

В подгруппах 1 и 2 не обнаружены статистически значимые различия по основным вводным критериям. Различия выявлены только относительно группы риска прогрессирования. Данные различия связаны с более расширенными показаниями к проведению высокомогностной брахитерапии микроисточником Ir-192. Так, на группу промежуточного и высокого риска прогрессирования приходилось 63,2% пациентов в подгруппе 1 и только 32,1% в подгруппе 2. Относительно других критериев не обнаружены статистически значимые различия, в том числе и в начальных показателях ЭФ ($p=0,43$) и продолжительности наблюдения ($p=0,32$).

В ходе сравнительного анализа ЭФ после лечения было выявлено, что средний балл по опросникам МИЭФ-5 был достоверно выше в подгруппе №

2 ($p < 0,05$). Так, для подгруппы 1 он составлял $15,11 \pm 7,5$ баллов, а для подгруппы 2 $18,89 \pm 6,7$ баллов (Рисунок 16).

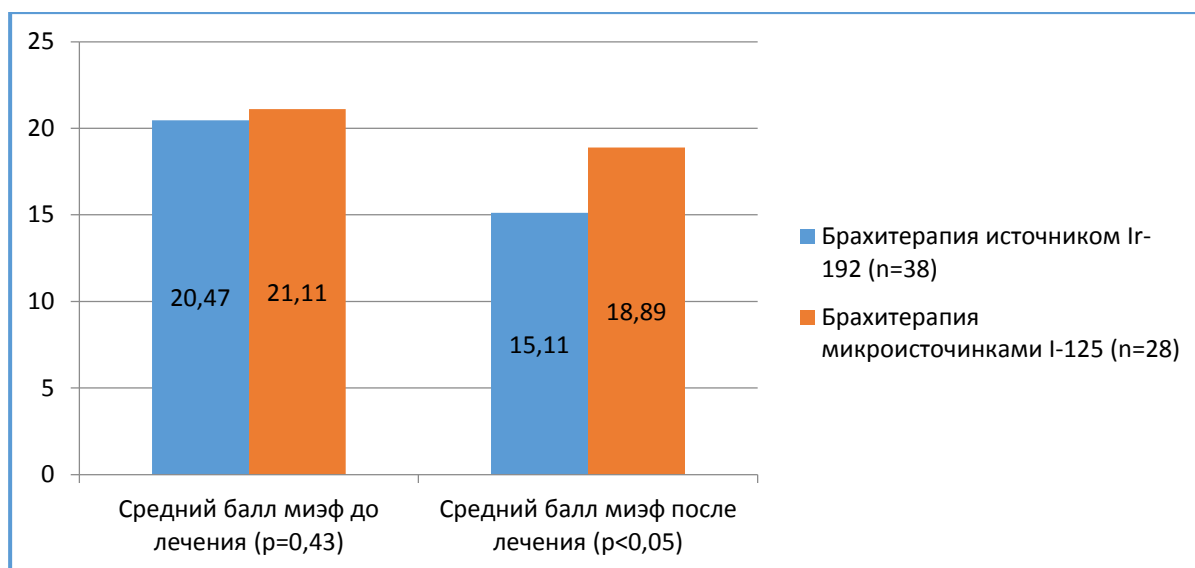


Рисунок 16 – Сравнительный анализ показателей ЭФ по результатам опросника МИЭФ-5 в подгруппах 1 и 2

По степени выраженности ЭД также выявлены статистически значимые различия. Так, отсутствие ЭД наблюдалось у 50% пациентов в подгруппе № 2 и у 31,6% в подгруппе № 1. ЭД выраженной степени встречалась в подгруппах 1 и 2 у 13 (34,2%) и у 4 (14,3%) пациентов соответственно (Таблица 9).

Таблица 9 – Сравнительный анализ степени выраженности ЭД по результатам опросников МИЭФ-5 в подгруппах 1 и 2

	Степень выраженности ЭД			
	≤ 10 баллов (выраженная ЭД)	11 – 15 баллов (умеренная ЭД)	16 - 20 баллов (лёгкая ЭД)	21+ баллов (отсутствие ЭД)
До радикального лечения				
Подгруппа 1		3 (7,9%)	16 (42,1)	19 (50,0%)
Подгруппа 2		4 (14,3%)	9 (32,1%)	15 (53,6%)
После радикального лечения				
Подгруппа 1	13 (34,2%)	5 (13,2%)	8 (21,1%)	12 (31,6%)
Подгруппа 2	4 (14,3%)	1 (3,6%)	9 (32,1%)	14 (50,0%)

Таким образом, вне зависимости от вида радикального лечения в каждой группе выявлено статистически значимое ухудшение показателей ЭФ после радикального лечения ($p < 0,05$).

Показатель среднего балла по результатам опросников МИЭФ-5 в группах 1, 2, 3 после радикального лечения составил $15,79 \pm 7,38$, $14,90 \pm 6,89$ и $5,82 \pm 3,27$ соответственно. ЭФ сохранилась у 69,8% пациентов после брахитерапии Ir-192, 71,8% после брахитерапии микроисточниками I-125, и в 6,1% случаев после РПЭ. При использовании нервосберегающей методики РПЭ шанс сохранения ЭФ составил 25%. При сопоставимом времени наблюдения ЭФ сохранена в 85,7% после брахитерапии микроисточником I-125 и в 65,8% после брахитерапии источником Ir-192

Из 33 пациентов, заинтересованных в сохранении ЭФ после лечения, только в 8 случаях была выполнена нервосберегающая РПЭ. Лапароскопические и робот-ассистированные доступы использовались только в 60% случаев.

3.3 Оценка влияния факторов риска на шанс сохранения эректильной функции после брахитерапии

Учитывая небольшое количество пациентов в группе 3, а также низкий показатель сохранной ЭФ после лечения (только у 2 пациентов из 33), мы не ставили задачу выявления возможных факторов рисков РПЭ в связи с получением заведомо статистически не значимых результатов.

Мы произвели анализ зависимости возможных факторов рисков на шанс сохранения ЭФ после внутритканевой брахитерапии лРПЖ. Целью данного анализа являлось выявление значимых факторов, оказывающих влияние на сохранность ЭФ после лечения. Также произведен анализ непосредственного влияния вида брахитерапии на сохранение ЭФ после лечения. Мы не ставили задачу выявления факторов риска для определённого вида брахитерапии.

Критерием сохранения ЭФ являлось наличие 11 и более баллов по результатам опросников МИЭФ-5.

Фактор риска: Начальные показатели эректильной функции

Все пациенты до лечения были разделены на подгруппы в зависимости от начальных показателей выраженности ЭД. Оценка производилась по результатам опросников МИЭФ-5. После статистической обработки данных выявлена статистическая значимая тенденция к снижению шанса сохранения ЭФ после лечения у пациентов с более низкими показателями ЭФ до лечения ($p < 0.001$). Так, ЭФ была сохранена у 81,9%, 69,7%, 26,7% пациентов с отсутствием, легкой или умеренной ЭД до лечения соответственно (Таблица 10).

Таблица 10 – Сохранность ЭФ в зависимости от начальных показателей ЭФ

	Влияние степени выраженности ЭД до лечения на шанс сохранения ЭФ			Уровень значимости различий
	11-15 баллов	16-20 баллов	21 -25 баллов	
Утрата ЭФ после лечения	11 (73,3%)	20 (30,3%)	13 (18,1%)	$p < 0.001$
Сохранная ЭФ после лечения	4 (26,7%)	46 (69,7%)	59 (81,9%)	

Фактор риска: Возраст на момент операции

В зависимости от возраста пациенты были разделены на подгруппы. Так, ЭФ была сохранена у 77,6%, 67,8% и у 71,4% пациентов в возрасте до 60, 61-70 и старше 71 года соответственно. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий во влиянии возраста пациентов на сохранение ЭФ после брахитерапии ($p = 0,477$), наилучшие результаты наблюдались у пациентов в возрасте до 60 лет (Таблица 11).

Таблица 11 – Сохранность ЭФ в зависимости от возраста пациента

	Возраст полных лет на момент начала лечения			Уровень значимости различий
	До 60 лет	61-70 лет	71 и более лет	
Утрата ЭФ после лечения	11 (22,4%)	29 (32,2%)	4 (28,6%)	p=0,477
Сохранная ЭФ после лечения	38 (77,6%)	61 (67,8%)	10 (71,4%)	

Фактор риска: Сахарный диабет 2-го типа

Произведен анализ влияния сахарного диабета 2-го типа на шанс сохранения ЭФ после брахитерапии ЛРПЖ. ЭФ после лечения сохранилась в 30% случаев при наличии СД 2 в анамнезе против 74,1% при отсутствии данного фактора риска. Данные показатели оказались статистически значимы (p=0,003) (Таблица № 12).

Таблица 12 – Сохранность ЭФ в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа

	Сахарный диабет 2 типа		Уровень значимости различий
	нет	есть	
Утрата ЭФ после лечения	37 (25,9%)	7 (70,0%)	p=0.003
Сохранная ЭФ после лечения	106 (74,1%)	3 (30,0%)	

Фактор риска: Артериальная гипертензия

Произведен анализ влияния стадии артериальной гипертензии у пациентов на шанс сохранения ЭФ после брахитерапии ЛРПЖ. После статистической обработки данных выявлена статистическая значимая тенденция к снижению шанса сохранения ЭФ после лечения у пациентов с

более выраженной стадией АГ ($p < 0.001$). Так, ЭФ была сохранена у 85,4%, 75,6%, 40% пациентов с 1, 2 и 3 стадией АГ соответственно (Таблица 13).

Таблица 13 – Сохранность ЭФ в зависимости от стадии АГ

	Стадия артериальной гипертензии			Уровень значимости различий
	1 ст	2 ст	3 ст	
Утрата ЭФ после лечения	6 (14,6%)	20 (24,4%)	18 (60,0%)	$p < 0.001$
Сохранная ЭФ после лечения	35 (85,4%)	62 (75,6%)	12 (40,0%)	

Фактор риска: индекс массы тела (ИМТ)

Все пациенты до лечения были разделены на подгруппы в зависимости от показателей ИМТ. После статистической обработки данных не получено достоверных данных о влиянии ИМТ на шанс сохранения ЭФ ($p = 0.123$). При этом стоит отметить, что при нормальных показателях ИМТ (18,5-24,99) шанс сохранения ЭФ составлял 84,2% против 67,5% и 65,7% у пациентов с избыточной массой тела (25,0-30,0) и ожирением (30,1 и более) соответственно (Таблица 14).

Таблица 14 – Сохранность ЭФ в зависимости от ИМТ

	Показатель ИМТ			Уровень значимости различий
	18,5-24,99	25,0-30,0	<30	
Утрата ЭФ после лечения	6 (15,8%)	26 (32,5%)	12 (34,3%)	$p = 0.123$
Сохранная ЭФ после лечения	32 (84,2%)	54 (67,5%)	23 (65,7%)	

Фактор риска: Курение

Произведен анализ влияния фактора курения на шанс сохранения ЭФ после брахитерапии ЛРПЖ. При наличии фактора курения ЭФ после лечения

сохранилась у 60% против 77,6% пациентов без данного фактора риска. Данные показатели оказались статистически значимы ($p=0,021$) (Таблица 15).

Таблица 15 – Сохранность ЭФ в зависимости от фактора курения

	Курение		Уровень значимости различий
	нет	есть	
Утрата ЭФ после лечения	22 (22,4%)	22 (40%)	$p=0,021$
Сохранная ЭФ после лечения	76 (77,6%)	33 (60%)	

Фактор риска: Индекс Глисона

Все пациенты до лечения были разделены на подгруппы в зависимости от индекса Глисона. После статистической обработки данных не получено достоверных данных о влиянии индекса Глисона на шанс сохранения ЭФ ($p=0,246$) (Таблица 16).

Таблица 16 – Сохранность ЭФ в зависимости от индекса Глисона

	Индекс Глисона			Уровень значимости различий
	6 баллов	7 баллов	8 баллов	
Утрата ЭФ после лечения	39 (31,5%)	5 (19,2%)	0	$p=0,246$
Сохранная ЭФ после лечения	85 (68,5%)	21 (80,8%)	3 (100,0%)	

Фактор риска: Риск прогрессирования

Все пациенты до лечения были разделены на подгруппы в зависимости от группы риска прогрессирования заболевания. После статистической обработки данных не получено достоверных данных о влиянии группы риска прогрессирования на шанс сохранения ЭФ ($p=0,783$) (Таблица 17).

Таблица 17 – Сохранность ЭФ в зависимости от группы риска прогрессирования заболевания

	Риска прогрессирования			Уровень значимости различий
	низкий	промежуточный	высокий	
Утрата ЭФ после лечения	20 (27,0%)	23 (31,1%)	1 (20,0%)	p=0,783
Сохранная ЭФ после лечения	54 (73,0%)	51 (68,9%)	4 (80,0%)	

Фактор риска: Максимальный уровень ПСА

Все пациенты до лечения были разделены на подгруппы в зависимости от уровня максимального ПСА. После статистической обработки данных не получено достоверных данных о влиянии максимального уровня ПСА на шанс сохранения ЭФ (p=0,645) (Таблица 18).

Таблица 18 – Сохранность ЭФ в зависимости от уровня максимального ПСА

	Максимальный уровень ПСА			Уровень значимости различий
	≤ 10,00	10,01 - 20,00	< 20	
Утрата ЭФ после лечения	30 (27,0%)	13 (32,5%)	1 (50,0%)	p=0,645
Сохранная ЭФ после лечения	81 (73,0%)	27 (67,5%)	1 (50,0%)	

Фактор риска: Андроген-депривационная терапия

Все пациенты до лечения были разделены на подгруппы в зависимости от применения АДТ. После статистической обработки не получено достоверных данных о влиянии использования АДТ на шанс сохранения ЭФ (p=0.127). При этом стоит отметить, что при отсутствии АДТ шанс сохранения ЭФ составлял 85,7% против 70,2% и 63,4% у пациентов при использовании АДТ аналогами ГнРГ и в режиме МАБ соответственно (Таблица 19). При этом 103 пациента из 125, которым была назначена АДТ,

отмечали отсутствие половых актов на фоне терапии с последующим восстановлением ЭФ после отмены гормональной терапии.

Таблица 19 – Сохранность ЭФ в зависимости от использования АДТ

	Андроген-депривационная терапия			Уровень значимости различий
	Отсутствие	Аналоги ГнРГ	МАН	
Утрата ЭФ после лечения	4 (14,3%)	25 (29,8%)	15 (36,6%)	p=0,127
Сохранная ЭФ после лечения	24 (85,7%)	59 (70,2%)	26 63,4%)	

Фактор риска: Объем железы

Произведен анализ влияния объема предстательной железы на шанс сохранения ЭФ после брахитерапии лРПЖ. У пациентов при объеме предстательной железы менее 30 см³ ЭФ после лечения сохранилась у 64,1% против 78,7% пациентов с объемом железы более 30 куб см. Данные результаты являлись статистически значимыми (P=,047) (Таблица 20).

Таблица 20 – Сохранность ЭФ в зависимости от объема предстательной железы

	Объем предстательной железы (см ³)		Уровень значимости различий
	Менее 30	Более 30	
Утрата ЭФ после лечения	28 (35,9%)	16 (21,3%)	p=0.047
Сохранная ЭФ после лечения	50 (64,1%)	59 (78,7%)	

Фактор риска: Количество имплантированных источников при брахитерапии микроисточниками I-125

Пациентам, которым выполнялась брахитерапия микроисточниками I-125, произведен анализ влияния количества микроисточников I-125 на шанс сохранения ЭФ. В зависимости от количества имплантированных источников

пациенты были разделены на две подгруппы: первую подгруппу (менее 50 источников) составили 42 пациента, вторую подгруппу (более 50 источников) - 68 пациентов.

ЭФ была сохранна в 30 (71,4%) и в 49 (72,1%) случаях в подгруппах 1 и 2 соответственно. После статистической обработки данных статистические различия не выявлены ($p=0.943$) (Таблица 21).

Таблица 21 – Сохранность ЭФ в зависимости от количества имплантированных микроисточников

	Количество имплантированных микроисточников I-125		Уровень значимости различий
	Менее 50	Более 50	
Утрата ЭФ после лечения	12 (28,6%)	19 (27,9%)	(p=0.943).
Сохранная ЭФ после лечения	30 (71,4%)	49 (72,1)	

Таким образом, после статистической обработки данных к общеклиническим факторам риска, оказывающим влияние на шанс сохранения ЭФ, относились:

- начальные показатели эректильной функции;
- сахарный диабет 2-го типа;
- стадии артериальной гипертензии;
- курение.

К специфическим факторам риска, оказывающим влияние на сохранность ЭФ после лечения, отнесли:

- объем предстательной железы.

Возраст, показатели ИМТ, индекс Глисона, группа риска прогрессирования, максимальный уровень ПСА, применение АДТ и количество имплантированных микроисточников I-125 не показали статически значимого влияния на шанс сохранения ЭФ. Несмотря на это, стоит отметить, что при отсутствии АДТ отмечалась тенденция к более

хорошим результатам, чем при применении АДТ. Так, шанс сохранения ЭФ после брахитерапии ЛРПЖ без использования АДТ составлял 85,7% против 70,2% и 63,4% у пациентов при использовании аналогов ГнРГ и МАБ соответственно. Также показатели сохранения ЭФ были выше при нормальных показателях ИМТ (84,2%), чем у пациентов с избыточной массой тела (67,5%) и ожирением (65,7%).

3.4 Результаты анализа дополнительных показателей у пациентов после брахитерапии источниками Ir-192 и I-125 (период 2016-2017 г.г.)

3.4.1 Анализ общего тестостерона

Всем пациентам выполнялся анализ крови на определение общего тестостерона до и после брахитерапии ЛРПЖ. После предварительной оценки данных мы не получили достоверных различий в показателях общего тестостерона до и после лечения в зависимости от вида брахитерапии, в связи с этим показатель уровня тестостерона не оценивался отдельно в данных подгруппах.

Средний показатель общего тестостерона до начала брахитерапии составлял $15,6 \pm 3,4$ нмоль/л, после $13,6 \pm 4,2$ нмоль/л. Несмотря на более низкие средние показатели общего тестостерона после лечения, данные различия были статистически не значимы, в связи с чем не приходится говорить о влиянии брахитерапии на уровень тестостерона ($p=0,153$).

Дополнительно 49 пациентам, которым проводилась АДТ аналогами ГнРГ или в режиме МАБ, определялся уровень общего тестостерона непосредственно за день до выполнения брахитерапии. Так, средний показатель составлял $2,3 \pm 0,9$ нмоль/л, при этом только 7 (14,3%) пациентов отмечали сохранность ЭФ на фоне АДТ, с последующим постепенным восстановлением ЭФ после отмены гормональной терапии. Данный факт подтверждает прямую взаимосвязь между уровнем общего тестостерона и ЭФ.

У 66 пациентов произведен анализ влияния уровня общего тестостерона перед началом лечения на шанс сохранения ЭФ после брахитерапии. Несмотря на получение более лучших результатов у пациентов с показателем тестостерона более 12,1 нмоль/л (76,4% против 63,6%), данные результаты были статистически незначимыми ($p=0,378$) (Таблица 22).

Таблица 22 – Сохранность ЭФ в зависимости от уровня начального тестостерона

	Показатель уровня тестостерона до лечения		Уровень значимости различий
	$\leq 12,0$	12,1+	
Утрата ЭФ после лечения	4 (36,4%)	13 (23,6%)	$p=0,378$
Сохранная ЭФ после лечения	7 (63,6%)	42 (76,4%)	

Таким образом, в нашей работе получена прямая закономерность между показателями уровня общего тестостерона и ЭФ. Так, на фоне андроген-депривационной терапии, при средних показателях уровня общего тестостерона $2,3 \pm 0,9$ нмоль/л, ЭФ была сохранена только у 14,3% пациентов, с постепенным восстановлением до 63% после отмены андроген-депривационной терапии и восстановлением уровня общего тестостерона.

3.4.2 Дозиметрические показатели, приходящиеся на область сосудисто-нервного пучка (СНП)

В подгруппе 1 средний объем области расположения СНП слева составлял $2,7 \pm 1,18$ см³, справа - $3,4 \pm 1,06$ см³. Средний показатель V_{100} для области левого СНП составлял 46,4%, правого 55,1%. Данные V_{100} и объем области расположения СНП для каждого пациента исходили из среднего значения в результате измерений, полученных при проведении 1 и 2

фракции, а также среднего значения, приходящегося на область левого и правого СНП (Рисунок 10).

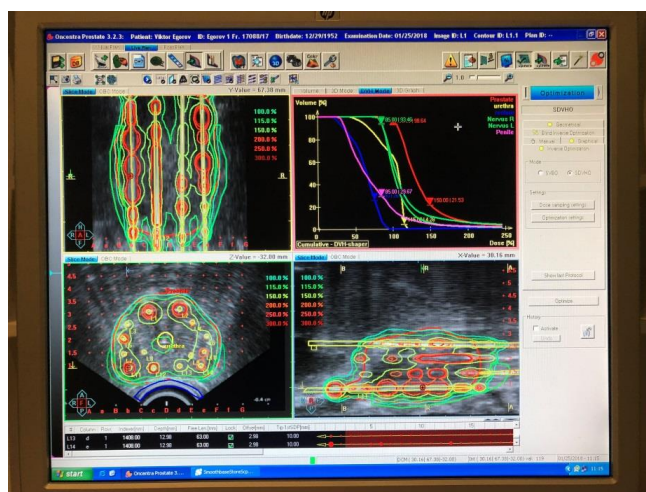


Рисунок 10 – Дозиметрическое оконтуривание области расположения СНП при брахитерапии Ir-192 (этап облучения)

В подгруппе 2 средний объем области расположения СНП слева составлял $3,12 \pm 0,9$ см³, справа - $2,97 \pm 1,26$ см³. Средний показатель V_{100} для области правого СНП составлял 52,4%, левого 45,6% (Рисунок 11).



Рисунок 11 – Дозиметрическое оконтуривание области расположения СНП при брахитерапии I-125 (этап планирования)

При сравнительной оценке влияния суммарной очаговой дозы (V_{100}), приходящейся на область СНП, на возможность сохранения ЭФ, не получены статистически значимые результаты (Таблица 23).

Таблица 23 – Сравнительная оценка влияния дозиметрических показателей на сохранение эректильной функции

	Отсутствие ЭФ после лечения	Сохранная ЭФ после лечения	Уровень значимости различий
V_{100} области СНП в подгруппе 1	50,8% (n=13)	46,7% (n=25)	p=0,85
V_{100} области СНП в подгруппе 2	47,1 % (n=4)	51,3% % (n=24)	p=0,62

Таким образом, несмотря на исходную однородность в подгруппах, показатели ЭФ у пациентов после брахитерапии микроисточником Ir-192 были статистически значимо ниже, чем в подгруппе с брахитерапией микроисточниками I-125. Тем не менее, в нашей работе в обеих группах мы не получили статистически значимых различий влияния суммарной очаговой дозы, приходящейся на область СНП, на возможность сохранения ЭФ после лечения.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР:

Пациент А., 65 лет, в связи повышением ПСА до 12,5 нг/мл по месту жительства в марте 2016 года выполнена биопсия предстательной железы. Выявлена аденокарцинома, индекс Глисона 7 (3+4). Обратился в ФГБУ РНЦРР МЗ РФ. Дообследован. По данным МРТ объем предстательной железы 37 см³, данных за экстраорганный распространение опухолевого процесса не получено. По данным урофлоуметрии $Q_{max} = 15$ мл/с, $Q_{avg} = 8$ мл/с, объем выделенной мочи 250 мл.

Пациент жил активной половой жизни. Опросник МИЭФ-5 составлял 22 балла, ШТЭ 4 балла, уровень общего тестостерона 17,4 нмоль/л. При сборе сопутствующей патологии сахарный диабет 2-го типа не выявлен, установлена I стадия артериальной гипертензии. Пациент не курил. При анализе ночных пенильных тумесценций (Рисунок 12) у пациента выявлено нормальное количество и продолжительность ночных эреций.

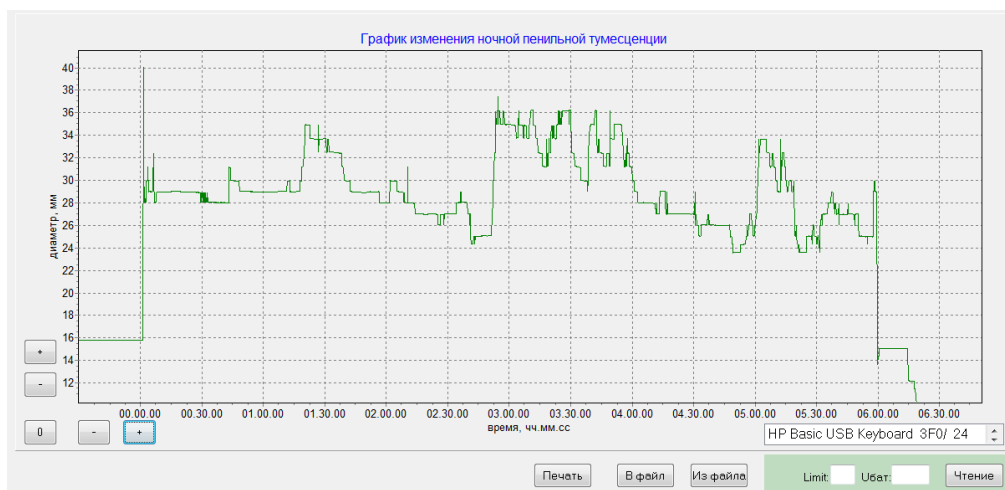


Рисунок 12 – График ночной пенильной тумесценции у пациента А

Согласно графику, измерение производилось с 00:00 до 06:00. За этот период регистрации у пациента было 3 эпизода ночной тумесценции, которые вошли в дальнейший анализ. 1 эпизод с 1:20 до 1:40, соотношение 0,82; 2 эпизод с 2:50 до 4:00, соотношение 0,78; 3 эпизод с 5:00 до 5:20, соотношение 0,76.

Пациенту установлен диагноз: Рак предстательной железы T2aN0M0. Промежуточный риск прогрессирования. Принято решение о проведении брахитерапии микроисточником Ir-192 в виде 2 фракций по 15 Гр с интервалов в 2 недели, после 3 месячного курса АДТ аналогами ГнРг.

На фоне АДТ пациент отмечал отсутствие либидо, отсутствие спонтанных эреций, отсутствие половых актов. Анализ на общий тестостерон за 2 дня до начала 1 фракции брахитерапии микроисточником Ir-192 составлял 1,7 нг/мл. Пациенту в июне 2016 года выполнена 1 фракция брахитерапии микроисточником Ir-192 согласно запланированному плану в виде 2 фракций по 15 гр.

Производилось дозиметрическое планирование внутритканевой лучевой терапии. Изображения предстательной железы, полученные при ТРУЗИ, импортировались в планирующую программу. Выполнялась стандартизация положения решетки, обведение контуров простаты, уретры, прямой кишки, семенных пузырьков, СНП. Для более детального определения области СНП в каждом случае выполнялась ультразвуковая доплерография сосудов (Рисунок 13).

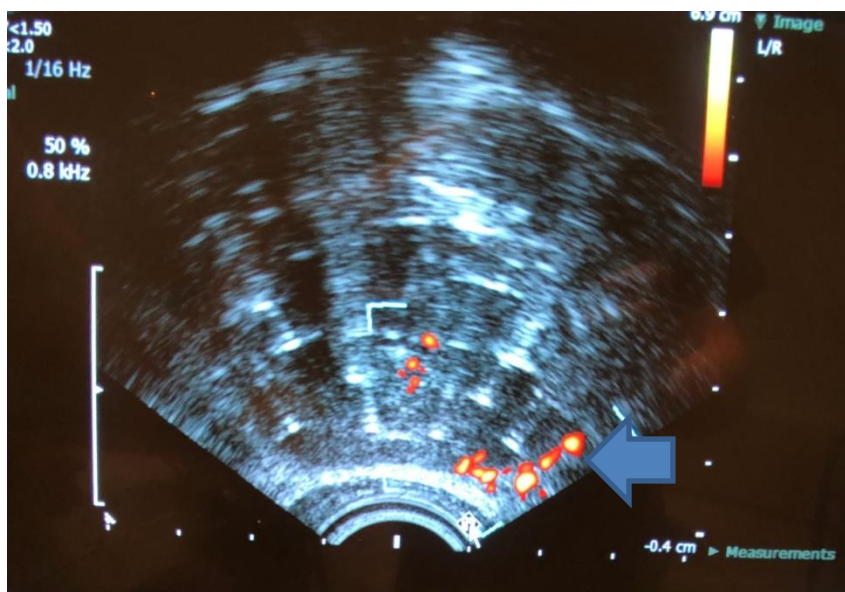
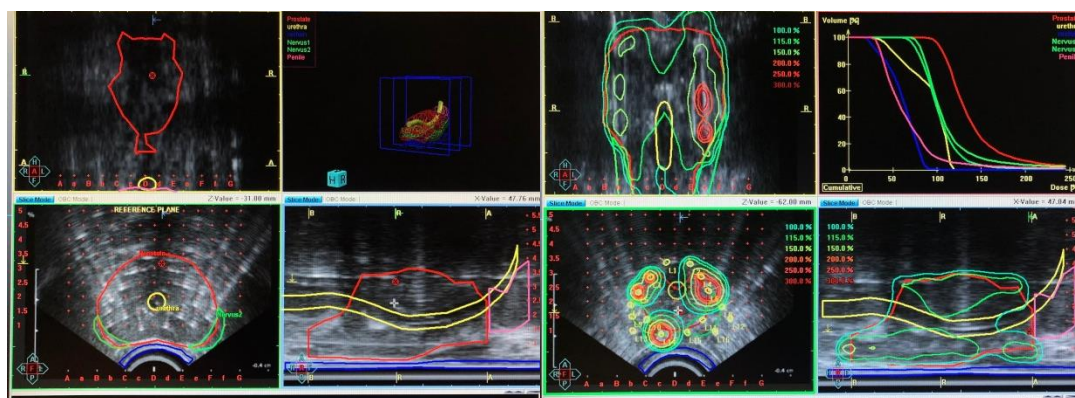


Рисунок 13 – Ультразвуковая доплерография сосудов в области СНП

Далее производилось планирование позиций интрастатов, составление «виртуального» дозиметрического плана внутритканевого облучения и имплантация интрастатов (Рисунок 14).



а

б

Рисунок 14 – Вид дозиметрического плана внутритканевого облучения во время имплантации интрастатов (а) и в процессе облучения (б) при брахитерапии Ir-192

Объем правого СНП составлял $2,9 \text{ см}^3$, левого - $3,0 \text{ см}^3$. V_{100} на область правого СНП – 51,5%, V_{100} на область левого СНП-46,9%. Пациент лечение перенес удовлетворительно. На следующий день после брахитерапии пациент был выписан домой.

Через 2 недели во время 2 фракции аналогично производилось определение вышеуказанных показателей:

Объем правого СНП составлял $3,4 \text{ см}^3$, левого - $3,5 \text{ см}^3$. V_{100} на область правого СНП – 47,1%, V_{100} на область левого СНП - 48,60%. Для дальнейшего анализа рассчитывался средний показатель. Средний объем правого СНП составил $3,1 \text{ см}^3$, левого $3,2 \text{ см}^3$. V_{100} справа-49,3 %, V_{100} слева - 47,75%.

Через 3 месяца после окончания курса радикального лечения пациент отмечал восстановление спонтанных эрекций. Еще через 1 месяц пациент совершил полноценный половой акт. Эякуляторных нарушений не отмечал.

Через 13 месяцев после лечения пациент пришел на контрольный осмотр: общий ПСА составлял 0,1 нг/мл, МИЭФ-5 18 баллов, ШТЭ 3 балла, анализ крови на общий тестостерон – 15,3 нмоль/л. У пациента установлена легкая степень ЭД. С целью коррекции половой жизни пациенту предложен прием «Силденафила» 100 мг за 40 мин до полового акта. При контрольном осмотре через 1 месяц на фоне корректирующей терапии опросник МИЭФ-5 23 балла, ШТЭ 4 балла. Пациенту рекомендовано продолжить терапию ингибиторами ФДЭ-5 по требованию.

3.4.3 Анализ ночных тумесценций

Пациентам в подгруппе 1 и 2 до и после лечения производился мониторинг ночных тумесценций на аппарате Андроскан МИТ. После статистической обработки данных нами не было получено различий в

средних показателях ночных тумесценций относительно вида брахитерапии как до, так и после лечения ($p < 0,05$). Поэтому в дальнейшем мы не делали различий в интерпретации показателей ночных тумесценций относительно вида брахитерапии.

При сравнительном анализе мы получили прямую зависимость между степенью выраженности ЭД и количеством ночных эректильных эпизодов и их средним периодом продолжительности (Таблица 24).

Таблица 24 – Количество и продолжительность пенильных тумесценций в зависимости от степени выраженности ЭД.

До лечения				
		Умеренная ЭД (N=7)	Легкая ЭД (N=25)	Отсутствие ЭД (N=34)
Среднее количество эректильных эпизодов		1,7	2,4	2,7
Средняя продолжительность эпизодов, мин		15	20	25
После лечения				
	Выраженная ЭД (N=17)	Умеренная ЭД (N=6)	Легкая ЭД (N=17)	Отсутствие ЭД (N=26)
Среднее количество эректильных эпизодов	0,8	1,9	2,2	2,8
Средняя продолжительность эпизодов, мин	7	17	24	23

До лечения:

- у пациентов с отсутствием ЭД среднее количество эректильных эпизодов составляло 2,7, средняя продолжительность эпизодов была 25 минут;

- у пациентов с легкой ЭД среднее количество эректильных эпизодов составляло 2,4, средняя продолжительность эпизодов была 20 минут;

- у пациентов с умеренной ЭД среднее количество эректильных эпизодов составляло 1,7, средняя продолжительность эпизодов была 15 минут.

После лечения:

- у пациентов с отсутствием ЭД среднее количество эректильных эпизодов составляло 2,8, средняя продолжительность эпизодов была 23 минуты;

- у пациентов с легкой ЭД среднее количество эректильных эпизодов составляло 2,2, средняя продолжительность эпизодов была 24 минут;

- у пациентов с умеренной ЭД среднее количество эректильных эпизодов составляло 1,9, средняя продолжительность эпизодов была 17 минут.

- у пациентов с выраженной ЭД среднее количество эректильных эпизодов составляло 0,8, средняя продолжительность эпизодов была 7 минут.

При более детальном анализе пациентов с выраженной ЭД по результатам опросников МИЭФ-5 у 9 пациентов выявлено нормальное количество и продолжительность ночных эрекции. У 3 пациентов при тщательном сборе анамнеза получены данные о страхе/беспокойстве совершить половой акт: в 2 случаях пациенты отмечали страх заразить партнера онкологическим процессом, в 1 случае пациент отмечал выраженное беспокойство в связи с “возможной миграцией микроисточников” во время полового акта. У данных пациентов причина ЭД носила психогенный характер и относилась к канцерспецифичной ЭД.

Другие 6 пациентов с выраженной ЭД, у которых отмечались сохраненные ночные эрекции, значительно лучше ответили на прием ингибиторов ФДЭ-5, чем пациенты без сохранения ночных тумесценций. Так, в 5 (83,3%) случаях из 6 был получен положительный результат на фоне медикаментозной терапии: в 1 случае у пациента отмечалось отсутствие ЭД, в 3 случаях выявлена легкая ЭД, в 1 случае умеренная ЭД.

При этом из 8 пациентов с отсутствием ночных тумесценций при назначениях ингибиторов ФДЭ-5 только в 2 (25%) случаях получен положительный эффект (в 1 случае выявлена легкая степень ЭД, в 1 случае умеренная ЭД).

Данный результат позволяет говорить о возможности прогнозирования шанса восстановления эректильной функции на фоне медикаментозной терапии после брахитерапии ЛРПЖ по результатам анализа ночных тумесценций.

Таким образом, по результатам, полученным в ходе нашего исследования, анализ ночных тумесценций позволяет не только выявить психогенную форму ЭД, но осуществлять прогноз эффективности ингибиторов ФДЭ-5 в лечении выраженной ЭД после брахитерапии ЛРПЖ.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР:

Пациенту Б., 68 лет, в связи с повышением ПСА до 9,1 нг/мл по месту жительства в октябре 2016 года выполнена биопсия предстательной железы. Выявлена аденокарцинома, индекс Глисона 6 (3+3). Обратился в ФГБУ РНЦРР МЗ РФ. Дообследован. По данным МРТ объем предстательной железы 47 куб см, данных за экстраорганный распространение опухолевого процесса не получено. По данным урофлоуметрии, $Q_{max} = 17$ мл/с, $Q_{avg} = 10,1$ мл/с, объем выделенной мочи 200 мл.

Пациент жил половой жизни. Опросник МИЭФ-5 составлял 18 балла, ШТЭ 3 балла, уровень общего тестостерона 12,4 нмоль/л, ингибиторы ФДЭ-5 типа не использовал. При сборе сопутствующей патологии выявлен сахарный диабет 2-го типа, установлена II стадия артериальной гипертензии. Пациент не курил. При анализе ночных пенильных тумесценций (Рисунок 15) у пациента выявлено нормальное количество и продолжительность ночных эрекций.

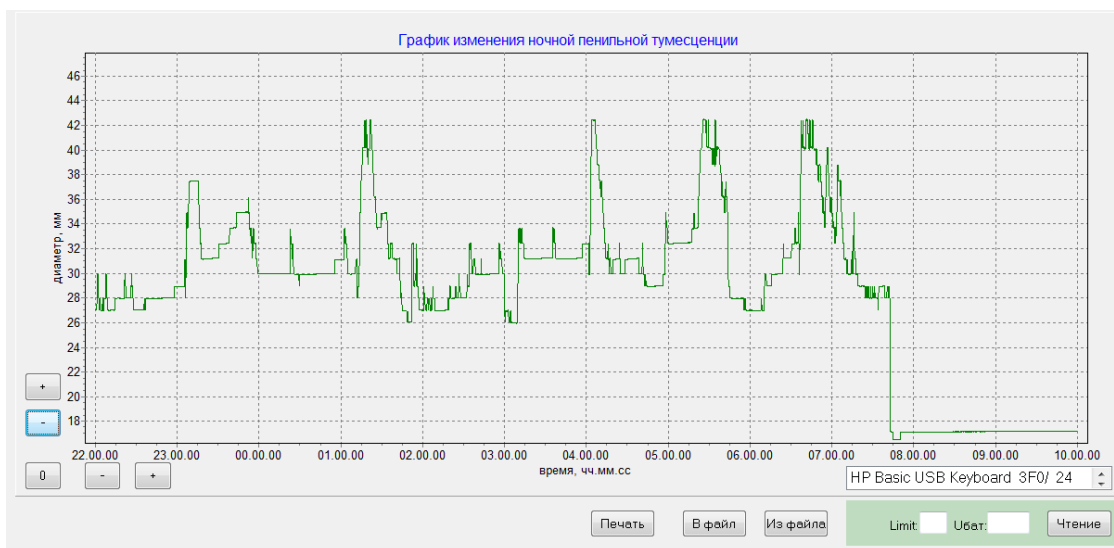


Рисунок 15 – График ночной пенильной тумесценции у пациента Б до лечения (легкая степень ЭД)

Согласно графику, измерение производилось с 22:00 до 07:40. За этот период регистрации у пациента было 3 эпизода ночной тумесценции, которые вошли в дальнейший анализ. 1 эпизод с 1:10 до 1:30, соотношение 0,72; 2 эпизод с 5:20 до 5:40, соотношение 0,76; 3 эпизод с 6:40 до 07:00, соотношение 0,72. Эпизод с 04.00 до 04.05 не вошел в дальнейший анализ.

Пациенту установлен диагноз: Рак предстательной железы T2aN0M0. Низкий риск прогрессирования. Легкая степень ЭД. Принято решение о проведении брахитерапии источником I-125 до СОД 145 Гр после 3-месячного курса АДТ аналогами ГнРг.

На фоне АДТ пациент отмечал отсутствие либидо, отсутствие спонтанных эрекций, отсутствие половых актов. Анализ на общий тестостерон за 2 дня до начала 1 фракции брахитерапии микроисточником Ir-192 составлял 2,0 нг/мл.

Пациенту в декабре 2016 проведена брахитерапия источником I-125 СОД 145 Гр.

Производилось дозиметрическое планирование внутритканевой лучевой терапии. Изображения предстательной железы, полученные при ТРУЗИ, импортировались в планирующую программу. Выполнялась

стандартизация положения решетки, обведение контуров простаты, уретры, прямой кишки, семенных пузырьков, СНП (Рисунок 16). Для более детального определения области СНП в каждом случае выполнялась ультразвуковая доплерография сосудов. Далее производилось планирование позиций интрастатов, составление «виртуального» дозиметрического плана внутритканевого облучения.

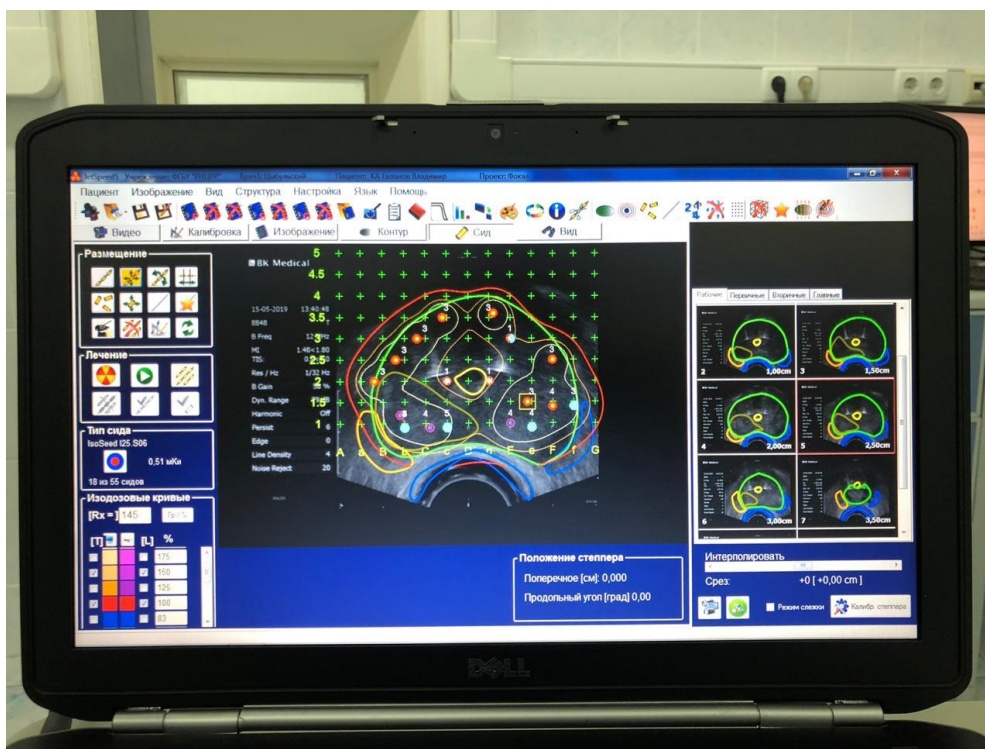


Рисунок 16 – Дозиметрический план внутритканевого облучения при брахитерапии I-125 (этап планирования)

Объем правого СНП составлял $2,78 \text{ см}^3$, левого $1,92 \text{ см}^3$. V100 на область правого СНП – 79,8%, V100 на область левого СНП - 39,58%. Пациент лечение перенес удовлетворительно. На следующий день после брахитерапии пациент был выписан домой.

Через 12 месяцев после лечения пациент явился на контрольный осмотр: общий ПСА составлял 0,1 нг/мл, МИЭФ-5 5 баллов, ШТЭ не измерялась, анализ крови на общий тестостерон – 12,3 нмоль/л. У пациента установлена выраженная степень ЭД. Выполнен анализ ночных пенильных тумесценций (Рисунок 17).

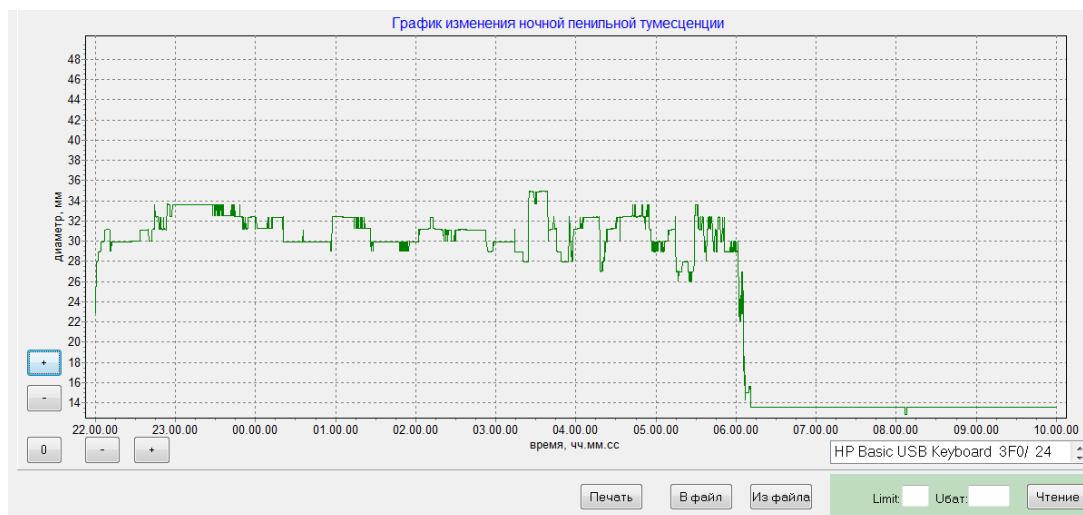


Рисунок 17 – График ночной пенильной тумесценции у пациента Б после лечения (выраженная степень ЭД)

Согласно графику, измерение производилось с 22:00 до 06:10. За этот период регистрации у пациента не зафиксированы эпизоды ночной пенильной тумесценции.

С целью коррекции половой жизни пациенту предложен прием Силденафила 100 мг за 40 мин до полового акта. На фоне терапии положительный клинический эффект не достигнут. На втором и третьем этапе лечения пациенту предложено внутрикавернозное введение Алпросадила и фаллопротезирование, от которых пациент отказался. У пациента отмечалось отсутствие либидо, несмотря на нормальные показатели общего тестостерона, отсутствие желаний и заинтересованности в восстановлении половой функции.

3.4.4 Шкала твердости эрекции

В нашей работе мы использовали специальную демонстрационную модель для оценки степени твердости полового члена во время эрекции.

В связи с простотой и удобством все пациенты прошли данный метод диагностики.

Баллы, полученные по результатам оценки степени твердости полового члена во время эрекции на основании опросника МИЭФ-5, были

статистически обработаны и распределены по группам в зависимости от степени выраженности ЭД. Статистический анализ показателя среднего балла до лечения и после лечения не производился в связи с невозможностью интерпретации данных результатов ШТЭ у пациентов с отсутствием эрекции. При сравнительном анализе мы получили прямую зависимость между степенью выраженности ЭД и баллом, полученным по результатам ШТЭ, у пациентов как до, так и после лечения. До брахитерапии средний показатель ШТЭ составлял $3,6 \pm 0,29$ балла у пациентов с отсутствием ЭД; $3,1 \pm 0,43$ балла с лёгкой ЭД; $2,6 \pm 0,46$ с умеренной ЭД.

После брахитерапии средний показатель ШТЭ составлял: $3,4 \pm 0,51$ балла у пациентов с отсутствием ЭД; $3,2 \pm 0,48$ балла с лёгкой ЭД; $2,4 \pm 0,57$ балла с умеренной ЭД (Таблица 25).

Таблица 25 – Показатели ШТЭ в зависимости от степени выраженности ЭД по результатам опросников МИЭФ-5

	<= 10 баллов (выраженная ЭД)	11 – 15 баллов (умеренная ЭД)	16 - 20 баллов (лёгкая ЭД)	21+ баллов (отсутствие ЭД)
До радикального лечения		2.6 ± 0.46 (N=7)	3.1 ± 0.43 (N=25)	$3,6 \pm 0,29$ (N=34)
После радикального лечения	Не оценивалась (N=17)	2.4 ± 0.57 (N=6)	3.2 ± 0.48 (N=17)	$3,4 \pm 0,51$ N=26)

Таким образом, ШТЭ является простым и удобным методом диагностики. Показатели ШТЭ находятся в прямой зависимости от степени выраженности ЭД.

3.5 Эякуляторные нарушения и качество половой жизни у пациентов после брахитерапии лРПЖ

По результатам опросников МИЭФ-5, из 109 пациентов с сохранной ЭФ после брахитерапии лРПЖ у 11 (10,1%) пациентов наблюдались

эякуляторные нарушения. Из них уменьшение объема или отсутствие эякулята отмечалось у 4 (9,8%) пациентов, дискомфорт во время эякуляции у 5 пациентов (4,6%), периодическая гемоспермия у 2 (1,8%) пациентов, снижение интенсивности оргазма у 6 (5,5%) пациентов. Стоит отметить, что в большинстве случаев нарушения носили комбинированных характер (Таблица 26).

Таблица 26 – Частота встречаемости эякуляторных нарушений

	Уменьшение объема или отсутствие эякулята	Дискомфорт во время эякуляции	Периодическая гемоспермия	Снижение интенсивности оргазма
Пациент 1	+	-	-	+
Пациенты 2-3	+	+	-	-
Пациент 4	+	-	-	+
Пациент 5	-	+	+	-
Пациент 6	-	-	+	+
Пациенты 7-8	-	-	-	+
Пациент 9	-	+	-	+
Пациент 10	+	+	-	-
Пациент 11	-	+	-	+

“+” - эякуляторные нарушения выявлены

“-” - эякуляторные нарушения не выявлены

Из 11 пациентов с эякуляторными нарушениями 8 (72,7%) были после брахитерапии микроисточниками I-125. При детальном анализе данной категории пациентов установлено, что средний объем предстательной железы составлял 24,41±3,799 против 34,52±11,77 куб. см у пациентов с отсутствием данных нарушений, данные различия были статистически значимыми ($p < 0,05$).

После дообследования по результатам ТРУЗИ и МСКТ у 5 пациентов выявлена миграция микроисточников к периферии в проекцию расположения СНП (Рисунки 18 и 19).

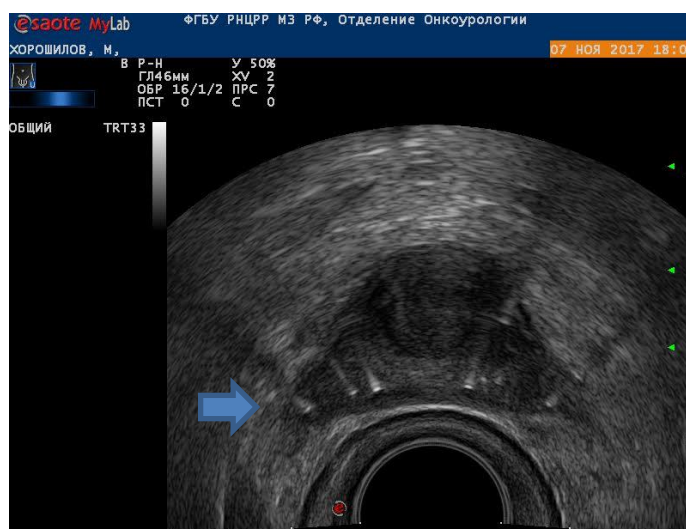


Рисунок 18 – Миграция источника, выявленная по данным ТРУЗИ

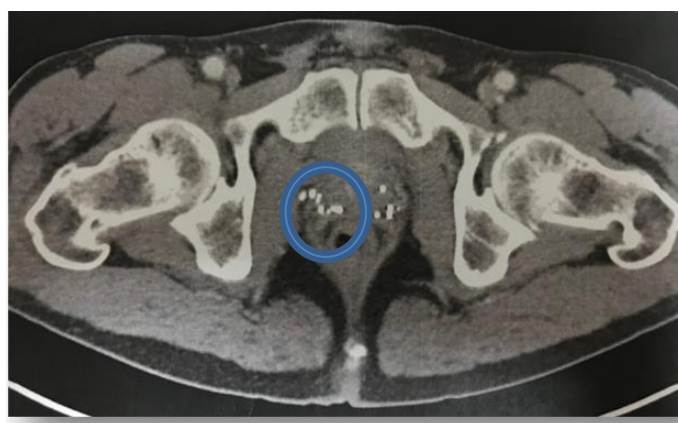


Рисунок 19 – Миграция группы источников, выявленная по данным МСКТ

Таким образом, эякуляторные нарушения после брахитерапии микроисточниками I-125 и Ir-192 встречаются у 10,1% пациентов. Основной причиной, способствующей развитию эякуляторных нарушений, является смещение имплантированных источников I-125. Стоит отметить, что средний объем предстательной железы до операции у пациентов с наличием эякуляторных нарушений статистически значимо меньше, чем у пациентов без таковых.

3.6 Результаты лечения ЭД после брахитерапии ЛРПЖ

Из 44 пациентов с выраженной ЭД после брахитерапии ЛРПЖ, несмотря на начальную заинтересованность в сохранении ЭФ, только 24 (54%) пациента согласились на прохождение лечения с целью коррекции ЭФ.

При детальной оценке 20 пациентов с выраженной ЭД, незаинтересованных в лечении, выявлено, что в 4 случаях пациенты отметили отсутствие и нежелание вести половую жизнь в связи с утратой полового партнера. При этом у 5 пациентов отмечалась сохранная ЭФ после лечения с последующим развитием выраженной ЭД с течением времени в результате сопутствующих патологий. Так, в 2 случаях после перенесенного ОНМК, у 1 пациента после ОИМ и в 2 случаях после прохождения лечения по поводу рака мочевого пузыря (ТУР образований мочевого пузыря с последующей внутривезикулярной химиотерапией). Средний период наблюдения у данных пациентов составил 29,23±11,18 месяцев.

Помимо 24 пациентов с выраженной ЭД, 6 из 20 пациентов с умеренной ЭД и 10 из 48 пациентов с легкой ЭД высказали заинтересованность в улучшении качества половой жизни.

На первом этапе проводилась подробная беседа с целью информирования пациента о его заболевании, рисках прогрессирования, а также невозможности заразить полового партнера, о возможных методах коррекции и перспективах лечения, а также противопоказаниях и возможных побочных эффектах на фоне лечения. По нашему мнению, такая беседа очень важна, так как помогает снизить шансы неэффективности лекарственной терапии в связи с влиянием психоэмоционального состояния пациента с онкологическим диагнозом на качество половой жизни.

На следующем этапе всем пациентам, заинтересованным в восстановлении или улучшении ЭФ, после брахитерапии рекомендован прием ингибиторов ФДЭ-5. Для оценки эффективности и возможности

медикаментозной терапии пациентам назначался «Силденафил» в дозировке 100 мг за 30-50 минут до предполагаемого полового акта. Нежелательных побочных эффектов в результате приема лекарственной терапии нами зарегистрированы не были.

На фоне приема ингибиторов ФДЭ-5:

- 7 из 24 пациентов с выраженной ЭД отметили восстановление ЭФ. Средний показатель баллов МИЭФ-5 у данной группы пациентов увеличился на 11,7 балла;

- из 6 пациентов с умеренной степенью выраженности ЭД, все пациенты отметили улучшение ЭФ, средний показатель МИЭФ-5 вырос на 4,3 балла;

- 9 из 10 пациентов с легкой степенью ЭФ отметили положительную динамику, средний показатель баллов МИЭФ-5 вырос на 3,7 балла. При этом 6 пациентов из 9 отмечали отсутствие ЭД на фоне приема ингибиторов ФДЭ-5.

Стоит отметить, что у пациентов с сохранными ночными эрекциями эффект от лекарственной терапии был статистически значимо лучшим по сравнению с пациентами, у которых ночные тумесценции отсутствовали. Хотя нужно отметить, что показатели ЭФ у пациентов с отсутствием ночных тумесценций также были статистически хуже.

Всем 18 пациентам с выраженной ЭД при неэффективности ингибиторов ФДЭ-5 в качестве второй линии предложено интракавернозное введение «Алпростадилла». Только 2 пациента согласились на данный метод коррекции, при этом на фоне лечения мы не получили эрекции, достаточной для совершения полового акта.

В качестве альтернативы пациентам предложено фаллопротезирование. Все пациенты отказались от данного вмешательства.

Таким образом, ингибиторы ФДЭ-5 показали хорошие результаты в коррекции ЭД после брахитерапии ЛРПЖ. 29,2% с выраженной ЭД на фоне

лекарственной терапии «Силденафилом» 100 мг отметили появление эрекции, достаточных для полового акта.

На фоне приема ингибиторов ФДЭ-5 у пациентов с легкой или умеренной ЭД в 94% случаев отмечено улучшение качества половой жизни.

При неэффективности ингибиторов ФДЭ-5 терапия второй линии в виде интракавернозного введения «Алпростадил» в нашей работе не показала клинически значимого результата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак предстательной железы — одна из наиболее распространённых опухолей у мужчин, как в России, так и во всем мире в целом. В РФ на долю РПЖ приходится 6,1 % от всего контингента больных с онкологическими новообразованиями в стране [13; 114; 154]. При этом распространённость данного заболевания продолжает ежегодно расти: в 2007 году на 100 000 населения приходилось 53,4, а в 2017 году — 150,2 [13].

Благодаря улучшению ранней диагностики, а также усилению программ скрининга населения, доля выявленных форм рака на ранних стадиях у лиц более молодого возраста ежегодно продолжает расти. Так, на долю 1–2-й стадии РПЖ в 2007 году приходилось 40,3 %, а в 2017 году — 57,0 %. Стоит отметить, что благодаря современным методам диагностики удалось достигнуть снижения летальности больных в течение года с момента установления диагноза с 16,1 % в 2007 году до 8,1 % в 2017 году [13].

Выявленный на ранних стадиях РПЖ позволяет своевременно провести радикальное лечение, тем самым увеличить продолжительность жизни [9].

РПЭ, брахитерапия источниками различной мощности входят в стандарт лечения пациентов с л РПЖ [16; 60]. Учитывая относительно сопоставимые онкологические результаты у данных методов лечения, на первый план выходят вопросы сохранения удовлетворительного качества жизни [8; 75; 107].

Одним из наиболее частых осложнений после радикального лечения лРПЖ является развитие ЭД, сопровождающейся потерей полового влечения и трудностями в достижении оргазма [22; 33; 82; 121; 138; 143].

Выявленный РПЖ у молодых пациентов и постоянное увеличение продолжительности жизни в развитых странах мира, в связи с развитием в целом более здорового образа жизни, подчеркивает необходимость сохранения ЭФ, как важного элемента удовлетворительного качества жизни после радикального лечения [113; 153].

ЭД не только негативно сказывается на сексуальной удовлетворенности, но и играет огромную роль в межличностных отношениях, влияет на самооценку мужчины и затрагивает все аспекты его жизнедеятельности и здоровья [4; 70; 105]. ЭД приводит к снижению мужской самооценки, что может стать причиной повышенной тревожности, депрессий, а также к усугублению развития канцерспецифического стресса [85].

ЭД существенно снижает качество жизни не только мужчин, но и их половых партнеров, что может приводить к развитию проблем в семейной жизни. Отсутствие интимной близости, недопонимание и отсутствие адекватного восприятия данной проблемы приводит к постоянным конфликтам, что может служить причиной распада семьи [57; 137; 145].

С учетом вышесказанного, целью исследования явилась оптимизация выбора метода радикального лечения пациентов с локализованным раком предстательной железы для обеспечения сохранения эректильной функции и удовлетворительного качества жизни после лечения.

Для достижения поставленной цели были сформированы следующие задачи:

- сравнить результаты влияния РПЭ и брахитерапии при лечении ЛРПЖ на эректильную функцию;
- сравнить влияние источников низкой и высокой мощности дозы при проведении брахитерапии рака предстательной железы на эректильную функцию;
- выявить факторы риска, оказывающие влияние на шанс сохранения ЭФ после брахитерапии ЛРПЖ;
- оценить возможности медикаментозной терапии в коррекции ЭД после брахитерапии ЛРПЖ.

Данное исследование основалось на анализе пациентов, находившихся на лечении или динамическом наблюдении в ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ с

подтверждённым диагнозом лРПЖ с сохранной эректильной функцией на момент установки диагноза.

Пациенты были разделены по группам в зависимости от вида лечения: брахитерапия микроисточниками I-125, брахитерапия источником Ir-192. Контрольную группу составили пациенты с лРПЖ и сохранной эректильной функцией до начала лечения, которым проводилась РПЭ.

Набор в основные группы производился путем ретроспективного (время выполнения брахитерапии с 2010 по 2015 год включительно) и проспективного (время выполнения брахитерапии с 2016 года по 2017 год) включения пациентов. Период выполнения РПЭ в группе контроля составлял с 2012 по 2017 год.

В группу 1 вошли 43 пациента с лРПЖ, которым было выполнено радикальное лечение в объеме брахитерапии источниками высокой мощности Ir-192 в виде 2-х фракций РОД 15 Гр, с интервалом в 2 недели. Лечение и наблюдение проводилось на базе ФГБУ РНЦРР МЗ. Включение пациентов производилось путем ретроспективного (5 пациента) и проспективного анализа (38 пациентов).

В группу 2 вошли 110 пациентов с лРПЖ, которым было выполнено радикальное лечение в объеме брахитерапии источниками низкой мощности I-125 до СОД 145 Гр. Лечение и наблюдение проводилось на базе ФГБУ РНЦРР МЗ. Включение пациентов производилось путем ретроспективного (82 пациента) и проспективного анализа (28 пациентов).

В группу 3 (группа контроля) вошли 33 пациента с лРПЖ, которым было выполнено хирургическое лечение в объеме РПЭ. В 6 случаях хирургическое лечение проводилось в ФГБУ РНЦРР МЗ РФ, в остальных случаях хирургический этап выполнялся в 14 различных клинических центрах г. Москвы и Московской области. Дальнейшее наблюдение осуществлялось в ФГБУ РНЦРР МЗ РФ.

Наличие сохранности ЭФ и степень выраженности ЭД определялись на основании данных, полученных из опросника МИЭФ-5. Так, показатели 16-

20, 11-15, менее 10 баллов расценивается как легкая, умеренная, и выраженная степень ЭД соответственно.

С целью оценки однородности начальных показателей, а также выявления возможных факторов риска развития ЭД после лечения, были оценены и статистически обработаны следующие показатели: возраст пациента на момент операции; индекс массы тела; курение в анамнезе; максимальный уровень ПСА до операции; группа риска прогрессирования; объем предстательной железы; наличие и вид гормональной терапии до лечения; наличие сопутствующих заболеваний (АГ, сахарный диабет); базовая ЭФ на момент постановки диагноза (оценка производилась по результатам опросника МИЭФ-5); количество микроисточников I-125 имплантированных в предстательную железу (для группы 2).

У пациентов, которые вошли в исследование в ходе проспективного набора, дополнительно оценивались следующие показатели: уровень общего тестостерона до и после операции; суммарную очаговую дозу, приходящую на область СНП; анализ ночных тумесценций; оценка твердости эрекции.

Статистический анализ результатов проводился в программе IBM SPSS Statistics 24 (IBM) и Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft).

По результатам проведенной работы было установлено, что вне зависимости от вида радикального лечения в каждой группе выявлено статистически значимое ухудшение показателей ЭФ после радикального лечения ($p < 0,05$). Показатель среднего балла по результатам опросников МИЭФ-5 в группах 1, 2, 3 после радикального лечения составил $15,79 \pm 7,38$, $14,90 \pm 6,89$ и $5,82 \pm 3,27$ соответственно. ЭФ сохранилась у 69,8% пациентов после брахитерапии Ir-192, 71,8% после брахитерапии микроисточниками I-125, и в 6,1% случаев после РПЭ. При использовании нервосберегающей методики РПЭ шанс сохранения ЭФ составил 25%.

Показатели ЭФ после брахитерапии в нашей работе не уступали, а в некоторых случаях и превосходили данные мировой и отечественной литературы [12; 14; 20; 21; 28; 88]. При сопоставимом времени наблюдения

ЭФ сохранена в 85,7% после брахитерапии микроисточником I-125 и в 65,8% после брахитерапии микроисточником Ir-192.

По результатам проведенной работы, несмотря на высокие показатели сохранения ЭФ после РПЭ в мировой и отечественной литературе, в нашей работе только у 6,1% пациентов ЭФ была сохранена после лечения [54, 65, 66]. На сегодняшний день применение нервосберегающей методики, а также преимущество использования лапароскопических и робот-ассистированных доступов над открытым для сохранения ЭФ в послеоперационном периоде является общепризнанным фактом [27, 52, 64, 77, 95, 159]. В нашей работе из 33 пациентов, заинтересованных в сохранении ЭФ после лечения, только в 8 случаях была выполнена нервосберегающая РПЭ. Лапароскопические и робот-ассистированные доступы использовались только у 60% пациентов. Указать точную причину выбора доступа и использование нервосберегающих технологий при РПЭ не предоставляется возможным в связи с тем, что данные являются многоцентровыми. Возможно, вышеуказанные особенности связаны с отсутствием полноценного информирования пациентом оперирующего хирурга о желании сохранить ЭФ после лечения, интраоперационными особенностями, техническим оснащением медицинских центров или опытом хирургов.

На основании обобщенных данных, приведенных в мировой литературе по факторам риска сохранения ЭФ после различных методов лечения РПЖ, нами выполнен полноценный анализ влияния факторов риска на шанс сохранения ЭФ после брахитерапии различными источниками мощности дозы [67; 124; 134; 144; 145; 146]. Проведен анализ как общеклинических, так и специфических факторов риска для рака предстательной железы. После статистической обработки данных к общеклиническим факторам риска, оказывающим влияние на шанс сохранения ЭФ, относились:

- начальные показатели эректильной функции;
- сахарный диабет 2-го типа;

- стадии артериальной гипертензии;
- курение.

К специфическим факторам риска, оказывающим влияние на сохранность ЭФ после лечения, отнеслись:

- объем предстательной железы.

Возраст, показатели ИМТ, индекс Глисона, группа риска прогрессирования, максимальный уровень ПСА, применение АДТ и количество имплантированных микроисточников I-125 не показали статически значимого влияния на шанс сохранения ЭФ. Несмотря на это, стоит отметить, что при отсутствии АДТ отмечалась тенденция к более хорошим результатам, чем при применении АДТ. Так, шанс сохранения ЭФ после брахитерапии ЛРПЖ без использования АДТ составлял 85,7% против 70,2% и 63,4% у пациентов при использовании аналогов ГнРГ и МАБ соответственно. Также показатели сохранения ЭФ были выше при нормальных показателях ИМТ (84,2%), чем у пациентов с избыточной массой тела (67,5%) и ожирением (65,7%).

По результатам анализа мировой литературы относительно взаимосвязи общего тестостерона и ЭД различной степени выявлено, что в общей популяции людей с симптомами ЭД проявление гипогонадизма (показатель уровня общего тестостерона менее 12,0 нмоль/л) встречается у 23-36% пациентов [32]. При этом в ряде работ доказано статистически значимое улучшение сексуального возбуждения, интереса, полового влечения, а также улучшения показателей ЭФ на фоне ЗГТ [92; 173]. Прямой эффект влияния показателей уровня тестостерона на ЭФ получен и в нашей работе. Так, на фоне андроген-депривационной терапии, при средних показателях уровня общего тестостерона $2,3 \pm 0,9$ нмоль/л, ЭФ была сохранена только у 14,3% пациентов, с постепенным восстановлением до 63% после отмены андроген-депривационной терапии и восстановлением уровня общего тестостерона.

Еще в 1941 году Huggins C и Hodges CV установили влияние кастрационного уровня тестостерона на регрессию РПЖ [86]. При этом назначение ЗГТ у пациентов с целью улучшения качества жизни, в том числе и улучшение половой функции после радикального лечения РПЖ, на сегодняшний момент является перспективным и широко обсуждаемым методом. Тенденцию к расширению показаний к ЗГТ терапии у пациентов с РПЖ и андрогенным дефицитом можно увидеть, обратившись к европейским рекомендациям по урологии. В 2013 году абсолютным противопоказанием к назначению ЗГТ являлся РПЖ или ПСА более 4 нг/мл, в 2015 году остался только РПЖ, а в Рекомендациях 2017 года к противопоказаниям относится только местнораспространенный или метастатический РПЖ. При этом отмечается, что применение ЗГТ возможно у пациентов после брахитерапии при тщательном наблюдении на предмет рецидива, хотя на сегодняшний день отсутствуют отдаленные результаты [126].

В нашей работе у 3 пациентов с отсутствием ЭФ после лечения были выявлены признаки выраженного андрогенного дефицита на основании уровня общего тестостерона, клинической картины и дополнительных специализированных опросников. Несмотря на отсутствие противопоказаний, мы не назначали ЗГТ данным пациентам в связи с небольшим количеством информации об эффективности и безопасности данной терапии.

Несмотря на исходную однородность в группах, показатели ЭФ у пациентов после брахитерапии микроисточником Ir-192 были статистически значимо ниже, чем в группе с брахитерапией микроисточниками I-125 при сопоставимом времени наблюдения. В результате проведенного анализа дозиметрического планирования нами выявлено отсутствие статистически значимого влияния суммарной очаговой дозы, приходящейся на область СНП, на возможность сохранения ЭФ после брахитерапии лРПЖ.

Учитывая, что брахитерапия источниками высокой мощности Ir-192 проводится в виде 2-х фракций по 15 Гр с интервалом в 2 недели, мы

предполагаем, что непосредственно повторная травма луковицы полового члена при имплантации игл во время второй фракции, оказывает большее негативное влияние на ЭФ после брахитерапии, чем собственно доза излучения, приходящая на область СНП.

Проведенный анализ ночных тумесценций показал возможность объективно оценивать факт наличия или отсутствия ночных эрекций, их продолжительность и частоту появления у пациентов, что позволяет анализировать выраженность и предполагать возможную этиологию ЭД. По результатам, полученным в ходе нашего исследования, анализ ночных тумесценций позволял не только выявить психогенную форму ЭД, но осуществлять прогноз эффективности ингибиторов ФДЭ-5 в лечении выраженной ЭД после брахитерапии ЛРПЖ.

Использование данных, полученных по результатам анализа ночных тумесценций, позволяет лучше диагностировать показатели ЭД после брахитерапии ЛРПЖ, а также проводить персонифицированную диагностику с последующим выбором оптимального метода лечения.

При использовании ШТЭ в качестве оценки ЭФ у пациентов до и после брахитерапии, было установлено, что данный метод диагностики ЭД является простым и удобным в повседневном использовании. Показатели ШТЭ находятся в прямой зависимости от степени выраженности ЭД, в связи с чем ШТЭ может рекомендоваться для повсеместной практики с целью проведения скринингового исследования, для быстрой интерпретации жалоб и определения последующего алгоритма действия у пациентов до и после брахитерапии ЛРПЖ.

Эякуляторные нарушения после брахитерапии микроисточниками I-125 и Ir-192 встречаются у 10,1% пациентов. Детальный анализ данных пациентов установил, что основная причина, приводящая к развитию эякуляторных нарушений, является смещение имплантированных источников I-125. Стоит отметить, что средний объем предстательной

железы до операции у пациентов с наличием эякуляторных нарушений статистически значимо меньше, чем у пациентов без таковых.

При определении возможности медикаментозной коррекции ЭД после брахитерапии ЛРПЖ было установлено, что ингибиторы ФДЭ-5 показали хорошие результаты в коррекции ЭД после брахитерапии ЛРПЖ. 29,2% с выраженной ЭД на фоне лекарственной терапии «Силденафилом» 100 мг отметили появление эрекции, достаточных для полового акта. На фоне приема ингибиторов ФДЭ-5 у пациентов с легкой или умеренной ЭД в 94% случаев отмечено улучшение качества половой жизни. При неэффективности ингибиторов ФДЭ-5 терапия второй линии в виде интракавернозного введения «Алпростадилла» в нашей работе не показала клинически значимого результата.

Таким образом, результаты исследования показали, что при возможности проведения различных методов лечения ЛРПЖ у пациентов, заинтересованных в сохранении ЭФ после лечения, проведение брахитерапии микроисточниками I-125 является более предпочтительным методом лечения по сравнению с брахитерапией источником Ir-192 и РПЭ, в том числе и с нервосберегающей методикой. Начальные показатели эректильной функции, наличие сахарного диабета 2-го типа, стадия артериальной гипертонии, курение и объем предстательной железы являются факторами, оказывающими влияние на сохранении ЭФ после брахитерапии.

Данные о суммарной очаговой дозе, приходящейся на область расположения сосудисто-нервных пучков, анализа ночных тумесценций, а также анализа факторов риска позволили дополнить многофакторный патогенез развития ЭД после брахитерапии.

ВЫВОДЫ

1. При выполнении брахитерапии локализованного рака предстательной железы эректильная функция сохраняется чаще (71,2% случаев), чем при радикальной простатэктомии (6,1% случаев), в том числе и с использованием нервосберегающей методики (25% случаев).

2. Проведение брахитерапии локализованного рака предстательной железы микроисточниками I-125 позволяет обеспечить сохранение эректильной функции на 19,9% чаще, чем при использовании микроисточника Ir-192. Суммарная очаговая доза, приходящаяся на область сосудисто-нервных пучков, не влияет на возможность сохранения эректильной функции после высокомогущностной и низкомогущностной брахитерапии локализованного рака предстательной железы.

3. При прогнозировании сохранения эректильной функции после брахитерапии локализованного рака предстательной железы необходимо учитывать следующие показатели: начальные показатели эректильной функции; наличие сахарного диабета 2-го типа; стадия артериальной гипертонии; курение; объем предстательной железы.

4. На фоне приема ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа 29,2% пациентов с выраженной эректильной дисфункцией после брахитерапии локализованного рака предстательной железы отметили возникновение достаточной степени тумесценции для осуществления полового акта. На фоне приема ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа у пациентов с легкой или умеренной эректильной дисфункцией в 94% случаев отмечено улучшение качества половой жизни.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам, заинтересованным в сохранении эректильной функции, необходимо предлагать брахитерапию в качестве основного вида лечения локализованного рака предстательной железы.

2. При планировании лечения локализованного рака предстательной железы необходима объективная оценка не только изначальной половой функции пациента, но и определение наличия сахарного диабета 2-го типа, стадии артериальной гипертонии, наличия курение и определения объема предстательной железы. Предоставление точной информации пациентам в отношении рисков развития эректильной дисфункции является обязательной задачей до начала проведения радикального лечения локализованного рака предстательной железы.

3. С целью оценки показателей эректильной функции до и после брахитерапии локализованного рака предстательной железы, учитывая простоту диагностики и прямую зависимость от степени выраженности эректильной дисфункции, рекомендовано определение шкалы твердости эрекции в качестве рутинного метода.

4. Для диагностики канцерспецифической эректильной дисфункции, а также с целью прогнозирования эффективности применения ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа при выраженной степени эректильной дисфункции после брахитерапии локализованного рака предстательной железы, рекомендовано выполнение анализа ночных пенильных тумесценций.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулхамидов, А. Н. Диагностика и лечение веногенной эректильной дисфункции : клиническое руководство / Алиев Р. Т., Андреев Ю. Г. и др.; под общ. ред. Д. Г. Курбатова.// – М. : Медпрактика-М, 2017. – 256 с.
2. Абоян, И.А. Оптимизация функциональных результатов радикальной простатэктомии. Программы реабилитации пациентов / И. А. Абоян [и др] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2018. – Вып. 3. – С. 20–27.
3. Ахвледиани, Н. Д. Эректильная дисфункция после нервосберегающей радикальной простатэктомии / Н.Д. Ахвледиани, П.Г., Шварц, Я.В. Киричук // Урология. – 2017. – Вып. 6. – С. 149-152.
4. Ахвледиани, Н.Д. Эректильная дисфункция: современное состояние проблемы / Н. Д. Ахвледиани, С. Н. Алленов и др. // Медицинский совет. – 2015. – Вып. 2. – С. 28–32.
5. Бабинцев, А.В. Лечение эректильной дисфункции у пациентов с раком предстательной железы после радикальной простатэктомии / А. В. Бабинцев, П. С. Борисов, С. А. Ракул // Андрология и генитальная хирургия. – 2017. – Т. 18, № 1. – М. : Андрология и генитальная хирургия, 2017. – Режим доступа : <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2017-18-1-80-86>, свободный. – Загл. с экрана.
6. Велиев, Е. И. Лечение эректильной дисфункции после нервосберегающей радикальной позадилоной простатэктомии / Е. И. Велиев, О. Б. Лоран // Урология. – 2006. – Вып. 1. – С. 28-33.
7. Галкин, В.Н. Брахиотерапия/ Галкин, В.Н., Говердовский А.А., Гулидов И.А. и др. // МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Обнинск, 2017 — 17 с.

8. Глыбочко, П. В. Сексуальная функция пациентов, перенесших радикальную простатэктомию: современный взгляд на проблему / П. В. Глыбочко [и др.] // Урология. – 2015. – Вып. 2. – С. 112–116.
9. Говоров, А.В. Актуальные методы ранней диагностики рака предстательной железы / А. В. Говоров, Васильев А.О. и др. // Урология. – 2017. – № 6. – С. 101–106.
10. Говоров, А. В. Применение тадалафила для лечения эректильной дисфункции у пациентов, перенесших радикальную простатэктомию / А.В. Говоров, Д.Ю. Пушкарь // Онкоурология. – 2011. – Т.7, №3. – М. : АБВ Пресс, 2011. – Режим доступа : <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2011-7-3-144-148>, свободный. – Загл. с экрана.
11. Зырянов, А.В. Тенденции и перспективы развития в контактной лучевой терапии (брахитерапии) злокачественных новообразований / А. В. Зырянов, В. Н. Ощепков // Исследования и практика в медицине. –2017. – Т. 4, № S1. – С. 51.
12. Канаев, С.В. Современные методы радикальной лучевой терапии рака предстательной железы - брахитерапии источниками 192-иридия высокой мощности дозы и стереотаксической лучевой терапии: сравнение дозиметрических планов / [Канаев С. В., Новиков С. Н. и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. –2017. Вып. 4. – С. 110.
13. Каприн, А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году / под редакцией А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой// – М. : МНИОИ им. П.А. Герцена–филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. – 236 с.
14. Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов, 2018. – Москва, 2018. – ISBN 978-5-604-1697-8-0
15. Котов, С. В. Профилактика эректильной дисфункции после нервосберегающей радикальной простатэктомии : дис. ...канд. мед. наук : 14.00.40 / Котов Сергей Владиславович.– М., 2009. – 114 с.

16. Новиков С.Н. Рекомендации по лечению рака предстательной железы с помощью высокомогностной внутритканевой лучевой терапии (брахитерапии) Экспертное совещание 17 ноября 2016, Москва / С. Н. Новиков [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2017. – № 3. – С. 10-23.

17. Новиков, С.Н. Результаты лечения больных раком предстательной железы при помощи высокодозной брахитерапии в качестве монотерапии / С.Н. Новиков, С.В. Канаев, Р.В. Новиков, Н.Д. Ильин // Урологические ведомости. – 2015. – Т. 5, № 1. – Спб. : ЭКО-вектор, 2015. – Режим доступа : <https://doi.org/10.17816/uroved5123-24>, свободный. – Загл. с экрана.

18. Пушкаръ, Д.Ю. Простатспецифический антиген в диагностике рака предстательной железы в Москве / Д.Ю. Пушкаръ, А.В. Говоров и др. // Лабораторная служба. — 2018. — Т. 7, № S2. — С. 108–109.

19. Раснер, П.И. Магнитно-резонансная томография в диагностике рака предстательной железы / П.И. Раснер, Б.М. Бродецкий , Д.Ю. Пушкаръ // Фарматека. – 2016. – № S1. – С. 35–39.

20. Солодкий, В.А. Высокомощностная брахитерапия в монорежиме у больных раком предстательной железы низкой группы риска прогрессирования / В. А. Солодкий [и др.] // Вопросы урологии и андрологии. – 2017. – Т. 5, № 3. – С. 5–9

21. Солодкий, В.А. Эректильная функция после брахитерапии локализованного рака предстательной железы / В. А. Солодкий [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2017. – № 4. – С. 115.

22. Чалый, М. Е. Эректильная дисфункция / М. Е. Чалый, Н. Д. Ахвледиани, Р. Р. Харчилава // Урология. – 2016. – № 1-S1. – С. 18–27.

23. Ablin, R. The great prostate mistake. The New York Times 2010.

24. Adams, J. The case of scirrhus of the prostate gland with corresponding affliction of the lymphatic glands in the lumbar region and in the pelvis. Lancet. 1853;1:393.

25. Andreas, M. Segmental dosimetry, toxicity and long-term outcome in patients with prostate cancer treated with permanent seed implants/ Andreas Meyer, Julia Wassermann, Antje Warszawski-Baumann et al // Urological Oncology 10 January 2013

26. Arneth, B. Clinical significance of measuring prostate-specific antigen. Lab 2009; 40:487–491.

27. Asimakopoulos, AD. Randomized comparison between laparoscopic and robot-assisted nerve-sparing radical prostatectomy /Asimakopoulos AD, Pereira Fraga CT, Annino F, Pasqualetti P, Calado AA, Mugnier C.// J Sex Med. 2011;8(5):1503–1512. [https://www.jsm.jsexmed.org/article/S1743-6095\(15\)33502-5/fulltext](https://www.jsm.jsexmed.org/article/S1743-6095(15)33502-5/fulltext)

28. Barkati, M., Williams, S.G., Foroudi, F. [et al.] High-dose-rate brachytherapy as a monotherapy for favorable-risk prostate cancer: A phase II trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012; 82: 1889–1896 Режим доступа : <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.09.006>, свободный. – Загл. с экрана.

29. Barocas, DA. Association Between Radiation Therapy, Surgery, or Observation for Localized Prostate Cancer and Patient-Reported Outcomes After 3 Years / Barocas DA, Alvarez J, Resnick MJ, Koyama T, Hoffman KE // JAMA. – 2017. – 317(11):1126-1140. – Режим доступа : <https://doi.org/10.1001/jama.2017.1704>, свободный. – Загл. с экрана.

30. Bell, K.J., et al. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. Int J Cancer, 2015. 137: 1749.

31. Belt, E. Leonardo the Florentine (1452–1519). Invest Urol 1965;3:1–9.

32. 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.

33. Bober, SL. Sexuality in adult cancer survivors: challenges and intervention / Bober SL, Varela VS // J Clin Oncol. – 2012, 30 (30): 3712-3719.

Режим доступа : <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2012.41.7915>, свободный. – Загл. с экрана.

34. Box, GN. Sacrifice of accessory pudendal arteries in normally potent men during robot-assisted radical prostatectomy does not impact potency. / Box GN, Kaplan AG, Rodriguez E Jr, Skarecky DW, Osann KE, Finley DS, Ahlering TE. // J Sex Med. 2010 Jan;7(1 Pt 1):298-303. doi: 10.1111/j.1743-6109.2009.01459.x. Epub 2009 Nov 13. PMID: 19912507

35. Brajtbord, J.S. Age and baseline quality of life at radical prostatectomy: who has the most to lose? / Brajtbord, J.S., Punnen, S., Cowan, J.E., Welty, C.J., and Carroll, P.R. // J Urol. 2014; 192: 396–401

36. Brierley, J.D., et al., TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8th edn. 2017. Brierley J.D.

37. Briganti, A. Predicting erectile function recovery after bilateral nerve sparing radical prostatectomy: a proposal of a novel preoperative risk stratification. / Briganti A, Gallina A, Suardi N, Capitanio U, Tutolo M, Bianchi M, et al. // J Sex Med. 2010;7:2521–2531.

38. Bumbasirevic, U. Health-related quality of life, depression, and sexual function in testicular cancer survivors in a developing country: A Serbian experience. / Bumbasirevic U, Bojanic N, Pekmezovic T, et al. // Support Care Cancer. 2013;21:757–763.

39. Capogrosso, P. Postprostatectomy Erectile Dysfunction: A Review / Capogrosso P, Salonia A., Briganti A., Montorsi F. // World J Mens Health. 2016 Aug; 34(2): 73–88.

40. Cappelleri, JC et al. Relationship between patient self-assessment of erectile function and the Sexual Health Inventory for Men Clinical Therapeutics 2001 23: 1707–1719

41. Cappelleri, JC et al. Some developments on the International Index of Erectile Function (IIEF) Drug Info J1999 33: 179–190

42. Catalona, WJ, Smith, DS, Ratliff, TL, Dodds, KM, Coplen, DE, Yuan, JJ et al. Measurement of prostate specific antigen in serum as a screening test for

prostate cancer. *N Engl J Med* 1991; 324: 1156– 1161. – Режим доступа: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199104253241702>, свободный. – Загл. с экрана.

43. Celentano, V. Prospective study of sexual dysfunction in men with rectal cancer: Feasibility and results of nerve sparing surgery./ Celentano V, Fabbrocile G, Luglio G, et al. // *Int J Colorectal Dis.* 2010;25:1441–1445.

44. Chen, RC. Association Between Choice of Radical Prostatectomy, External Beam Radiotherapy, Brachytherapy, or Active Surveillance and Patient-Reported Quality of Life Among Men With Localized Prostate Cancer. / Chen RC, Basak R, Meyer AM, Kuo TM, Carpenter WR, // *JAMA.* – 2017. – 317(11):1141-1150. – Режим доступа : <https://doi.org/10.1001/jama.2017.1652>, свободный. – Загл. с экрана.

45. Chung, LW. Molecular insights into prostate cancer progression: the missing link of tumor microenvironment. / Chung LW1, Baseman A, Assikis V, Zhau HE // *J Urol.* 2005 Jan;173(1):10-20.

46. Clavell-Hernandez, J. Perplexity of penile rehabilitation following radical prostatectomy./ Clavell-Hernandez J, Ermeç B, Kadioğlu A, Wang R. // *Turk J Urol.* 2019 Jan 22;45(2):77-82. doi: 10.5152/tud.2019.18488.

47. Daly, PE. The effect of short term neo-adjuvant androgen deprivation on erectile function in patients treated with external beam radiotherapy for localised prostate cancer: an analysis of the 4- versus 8-month randomised trial (Irish Clinical Oncology Research Group 97-01)./ Daly PE, Dunne MT, O'Shea CM, et al. // *Radiother Oncol* 2012;104:96-102

48. D'Amico, AV. Combination of the preoperative PSA level, biopsy gleason score, percentage of positive biopsies, and MRI T-stage to predict early PSA failure in men with clinically localized prostate cancer. / D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Wu YH, Chen M, Art M, Tomaszewski JE, Wein A. // *Urology.* 2000. Vol. 55, N 4. P. 572-577

49. Davis-Joseph, B. Accuracy of the initial history and physical examination to establish the etiology of erectile dysfunction. / Davis-Joseph B1, Tiefer L, Melman A. //Urology. 1995 Mar;45(3):498-502.

50. Dean RC, Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. Urol. Clin. North Am. 2005 Nov;32(4):379–395. v.

51. Demanes, D.J. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for prostate cancer / D.J. Demanes, M. I. Ghilezan // Brachytherapy. – 2014; 13(6): 529-541. – Режим доступа : <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2014.03.002>, свободный. – Загл. с экрана.

52. Di Pierro, GB. A prospective trial comparing consecutive series of open retropubic and robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy in a centre with a limited caseload./ Di Pierro GB, Baumeister P, Stucki P, Beatrice J, Danuser H, Mattei A. // Eur Urol. 2011;59:1–
[https://www.europeanurology.com/article/S0302-2838\(10\)00964-4/fulltext](https://www.europeanurology.com/article/S0302-2838(10)00964-4/fulltext) DOI: 10.1016/j.eururo.2010.10.026

53. DiBlasio, CJ.. Patterns of sexual and erectile dysfunction and response to treatment in patients receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer./ DiBlasio CJ, Malcolm JB, Derweesh IH, et al. // BJU Int 2008;102:39-43

54. Dubbelman, YD. Sexual function before and after radical retropubic prostatectomy: a systematic review of prognostic indicators for a successful outcome./ Dubbelman YD, Dohle GR, Schröder FH. // Eur Urol. 2006;50(4):711–718. [https://www.europeanurology.com/article/S0302-2838\(06\)00718-4/fulltext](https://www.europeanurology.com/article/S0302-2838(06)00718-4/fulltext)

55. Duran, E. Urinary and sexual dysfunction rates and risk factors following rectal cancer surgery./ Duran E, Tanriseven M, Ersoz N, et al // Int J Colorectal Dis. 2015;30:1547–1555.

56. Eardley, I., et al. Pharmacotherapy for erectile dysfunction. J Sex Med, 2010. 7: 524.

57. Elliott, S. Androgen deprivation therapy for prostate cancer: recommendations to improve patient and partner quality of life / Elliott S, Latini DM, Walker LM, Wassersug R, Robinson JW // J Sex Med. 2010. – 7 (9): 2996-

3010. – Режим доступа : <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2010.01902.x>, свободный. – Загл. с экрана.

58. Epstein, J.I., et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol*, 2016. 69: 428.

59. 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. 2016;40(2):244–52. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000530. PMID: 26492179

60. European Association of Urology Guidelines on Prostate Cancer [Электронный ресурс] / N. Mottet, R.C.N. van den Bergh, E. Briers, P. Cornford [et. al]. – European Association of Urology, 2015. – Режим доступа : <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer>, свободный. – Загл. с экрана.

61. Eveno, C. Sexual and urinary dysfunction after proctectomy for rectal cancer./ Eveno C, Lamblin A, Mariette C, et al. // *J Visc Surg*. 2010;147:e21–e30.

62. Fajardo, LF. The pathology of ionizing radiation as defined by morphologic patterns. *Acta Oncol*. 2005;44(1):13–22

63. Ferlay, J., et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*, 2015. 136: E359

64. Ficarra, V. A prospective, non-randomized trial comparing robot-assisted laparoscopic and retropubic radical prostatectomy in one European institution./ Ficarra V, Novara G, Fracalanza S, D'Elia C, Secco S, Iafrate M, et al. // *BJU Int*. 2009;104:534–539 <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2009.08419.x>

65. Ficarra, V. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. / Ficarra V, Novara G, Artibani W, Cestari A, Galfano A, Graefen M, et al. // *Eur Urol*. 2009;55:1037–1063.

66. Ficarra, V. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy./ Ficarra V, Novara G,

Ahlering TE, et al. // Eur Urol. 2012;62(3):418–430
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.05.046>

67. Gandaglia, G. A systematic review of the association between erectile dysfunction and cardiovascular disease / Gandaglia G, Briganti A, Jackson G, Kloner RA [et al.] // Eur Urol. – 2014. – V. 65, № 5. – P. 968–978. – Режим доступа : <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.08.023>, свободный. – Загл. с экрана.

68. Gannon, K. Re-constructing masculinity following radical prostatectomy for prostate cancer. /Gannon K, Guerro-Blanco M, Patel A, et al // Aging Male 2010;13:258-64.

69. Girelli, G. Image-guided intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer employing hypofractionation and simultaneous integrated boost: Results of a consecutive case series with focus on erectile function. / Girelli G, Franco P, Sciacero P, et al. // Anticancer Res. 2015;35:4177–4182.

70. Goonewardene, SS, Persad R. Psychosexual care in prostate cancer survivorship: a systematic review. Transl Androl Urol 2015;4(4):413-20. – Режим доступа : <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-4683.2015.08.04>, свободный. – Загл. с экрана.

71. Gore, JL. Survivorship beyond convalescence: 48-month quality-of-life outcomes after treatment for localized prostate cancer. / Gore JL, Kwan L, Lee SP, Reiter RE, Litwin MS. // J. Natl. Cancer Inst. 2009 Jun 16;101(12):888–92.

72. Graefen M. Open retropubic nerve-sparing radical prostatectomy. / Graefen M., Walz J., Huland H. // Eur. Urol. - 2006. - Jan., 49(1). - P. 38-48.

73. Gratzke, C. Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction / Gratzke, C., [et al.] // J Sex Med. – 2010. 7: 445. – Режим доступа : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20092448>, свободный. – Загл. с экрана.

74. Greenlee, RT. Cancer statistics, 2001. CA Cancer J Clin. / Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. // 2001;51(1):15–36. PMID: 11577478

75. 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. – Feb 12 (№ 109 Suppl 1). – UK : John Wiley & Sons, Inc., 2012 – Режим доступа :<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1464-410X.2011.10827.x>, свободный. – Загл. с экрана.

76. Grossmann, M. Androgens and prostate cancer; pathogenesis and deprivation therapy. / Grossmann M, Cheung AS, Zajac JD. // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013;27:603-16

77. Haglind, E. Urinary incontinence and erectile dysfunction after robotic versus open radical prostatectomy: a prospective, controlled, nonrandomised trial./ Haglind E, Carlsson S, Stranne J, Wallerstedt A, Wilderäng U, Thorsteinsdottir T, et al. // *Eur Urol.* 2015;68(2):216–225. [https://www.europeanurology.com/article/S0302-2838\(15\)00194-3/fulltext](https://www.europeanurology.com/article/S0302-2838(15)00194-3/fulltext)

78. Hampson, LA. Impact of Age on Quality-of-life Outcomes After Treatment for Localized Prostate Cancer / Hampson LA, Cowan JE, Zhao S, Carroll PR, Cooperberg MR // *Eur Urol.* 2015 Sep;68(3):480-6. doi:10.1016/j.eururo.2015.01.008. Epub 2015 Feb 2.

79. Hauswald, H. High-dose-rate monotherapy for localized prostate cancer: 10-year results / H. Hauswald, M. R. Kamrava, J. M. Fallon [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2016. – Vol. 94, Issue 4. – P. 667–674. – Режим доступа : <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.07.2290>, свободный. – Загл. с экрана.

80. Hekal, IA. Penile haemodynamic changes in post-radical cystectomy patients. / Hekal IA, Mosbah A, El-Bahnasawy MS, et al. // *Int J Androl.* 2011;34:27–32.

81. Hemminki, K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol*, 2012. 30: 143.

82. Higano, CS. Sexuality and intimacy after definitive treatment and subsequent androgen deprivation therapy for prostate cancer / C. S. Higano // *J*

Clin Oncol. – 2012;30(30):3720-5. – Режим доступа : <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.41.8509>, свободный. – Загл. с экрана.

83. Hippocrates. *Airs, waters and places* / In: Chadwick A. J., Mann W. N. eds // *Hippocratic writings*. – London : Penguin, 1987. P. 47–64.

84. Holm H, et al. Transperineal iodine-125 seed implantation in prostate cancer guided by transrectal ultrasonography. *J Urol*. 1983;130:283–286.

85. Hoyt, MA. Cancer-related masculine threat, emotional approach coping, and physical functioning following treatment for prostate cancer / Hoyt MA, Stanton AL, Irwin MR [et al.] // *Health Psychol*. – 2013;32(1):66-74. – Режим доступа : <https://doi.org/10.1037/a0030020>, свободный. – Загл. с экрана.

86. Huggins, C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. 1941. // *J Urol* —2002;168(1):9-12 PMID: 12050481

87. Hyde, MK. Medical help-seeking for sexual concerns in prostate cancer survivors. / Hyde MK, Zajdlewicz L, Wootten AC, et al // *Sex Med* 2016;4:e7-e17.

88. Incrocci, L. Sexual (dys)function after radiotherapy for prostate cancer: a review. / Incrocci L, Slob AK, Levendag PC // *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:681-93.

89. Jansson, K.F., et al. Concordance of tumor differentiation among brothers with prostate cancer. *Eur Urol*, 2012. 62: 656.

90. Jardin, A et al., eds. *Erectile dysfunction: 1st international consultation on erectile dysfunction* Health Publications Plymouth, UK 2000

91. Kaplan, A.L., et al. Testosterone replacement therapy following the diagnosis of prostate cancer: outcomes and utilization trends. *J Sex Med*, 2014. 11: 1063.

92. Kaplan, A.L., et al. Testosterone Therapy in Men With Prostate Cancer. *Eur Urol*, 2016. 69: 894.

93. Keele KD, Pedretti C. Leonardo da Vinci: Corpus of the anatomical studies in the collection of her majesty the queen at Windsor Castle, 3 volumes. London & New York: Johnson reprint Co; 1979
94. Kim, DS. Optimal timing to evaluate prediagnostic baseline erectile function in patients undergoing robot-assisted radical prostatectomy. / Kim DS, Chung YG, Kim DJ, Park KK, Chung MS, Lee DH, et al. //J Sex Med. 2012;9:602–607.
95. Kim, SC. Factors determining functional outcomes after radical prostatectomy: robot-assisted versus retropubic. / Kim SC, Song C, Kim W, Kang T, Park J, Jeong IG, et al. //Eur Urol. 2011;60:413–419.
96. Kimura, M. Pilot study evaluating a rat model of radiation-induced erectile dysfunction using an image-guided microirradiator. / Kimura M, Zodda AR, Mahmood J, et al. // Urology. 2015;85 1214.e1-1214.e6
97. Kiteley, RA. Radiation dose to the neurovascular bundles or penile bulb does not predict erectile dysfunction after prostate brachy-therapy. / Kiteley RA, Lee WR, deGuzman AF, et al // Brachytherapy. 2002;1:90–94.
98. Kumar, A. Age stratified comparative analysis of perioperative, functional and oncologic outcomes in patients after robot assisted radical prostatectomy: a propensity score matched study. / Kumar A, Samavedi S, Bates AS, Giedelman Cuevas CA, Coelho RF, Rocco B, et al. // Eur J Surg Oncol. 2015;41:837–843.
99. Lange, MM. Urinary and sexual dysfunction after rectal cancer treatment. / Lange MM, van de Velde CJ. // Nat Rev Urol. 2011;8:51–57.
100. Li, R. The effect of androgen deprivation therapy before salvage whole-gland cryoablation after primary radiation failure in prostate cancer treatment./ Li R, Ruckle HC, Schlaifer AE, et al.// Urology. 2015;85:1137–1142.
101. Lue, TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction/ Lue TF, Weln AJ, Kavoussi LR, Partin AW, et al//: Campbell-Walsh Urology (ed 11). – Philadelphia, PA. : Elsevier, 2016. – P. 612-642.

102. Lytton, B. Prostate cancer: a brief history and the discovery of hormonal ablation treatment. *J Urol*. 2001;165:1859–1862.

103. Mark, R. J. Interstitial high dose rate brachytherapy as monotherapy for early stage prostate cancer: Median 8-year results in 301 patients / R. J. Mark, P. J. Anderson, R. S. Akins // *Brachytherapy*. – 2010. – Vol. 9. – P. 76.

104. Mazon, J. Radiobiology of Brachytherapy and the Dose-Rate Effect. / Mazon J, Scalliet P, Limbergen E, et al. // *The GEC ESTRO handbook of Brachytherapy*. ESTRO Editions. Leuven: 2002. pp. 95–109

105. McCabe, MP. A systematic review of the psychosocial outcomes associated with erectile dysfunction: does the impact of erectile dysfunction extend beyond a man's inability to have sex? / McCabe MP, Althof SE // *J Sex Med*. – 2013;Vol.11, Issue 2:P. 347-63. – Режим доступа : <https://doi.org/10.1111/jsm.12374>, свободный. – Загл. с экрана.

106. McCullough, AR. Recovery of erectile function after nerve sparing radical prostatectomy and penile rehabilitation with nightly intraurethral alprostadil versus sildenafil citrate. / McCullough AR, Hellstrom WG, Wang R, Lepor H, Wagner KR, Engel JD. // *J. Urol*. 2010 Jun;183(6):2451–6

107. Mendenhall, WM. Is radical prostatectomy the “gold standard” for localized prostate cancer? / Mendenhall WM, Nichols RC, Henderson R, Mendenhall NP. // *Am J Clin Oncol*. – 2010. – № 33. – P. 511–515. – Режим доступа : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20010078>, свободный. – Загл. с экрана.

108. Merrick, GS. Erectile function after permanent prostate brachytherapy. / Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;52:893–902

109. Merrick, GS. Five-year biochemical outcome following permanent interstitial brachytherapy for clinical T1–T3 prostate cancer. / Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, Lief JH. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;51:41–48.

110. Merrick, GS. Is brachy-therapy comparable with radical prostatectomy and external-beam radiation for clinically localized prostate cancer? / Merrick GS, Butler WM, Lief JH, Dorsey AT. // *Tech Urol.* 2001;7:12–19.

111. Merrick, GS. Short-term sexual function after prostate brachytherapy. / Merrick GS, Wallner K, Butler WM, et al. // *Int J Cancer.* 2001;96:313–319.

112. Merrick, GS. The importance of radiation doses to the penile bulb vs crura in the development of postbrachytherapy erectile dysfunction. / Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;54:1055–1062.

113. Merrill, R. M. Risk-adjusted incidence rates for prostate cancer in the United States / R. M. Merrill, A. Sloan // *Prostate.* – 2012. – Vol. 72. – P. 181–185. – Режим доступа : <https://doi.org/10.1002/pros.21419>, свободный. – Загл. с экрана.

114. Mohler, J. L. Prostate Cancer, version 1.2016 / J. L. Mohler [et al.] // *J Nat Compr Canc Netw.* – 2016. – Vol. 14, Issue №1. – N.Y. : Harborside Press, 2016. – Режим доступа : <https://doi.org/10.6004/jnccn.2016.0004>, свободный. – Загл. с экрана.

115. Montorsi, F. Effect of nightly versus on-demand vardenafil on recovery of erectile function in men following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. / Montorsi F, Brock G, Lee J, Shapiro J, Van Poppel H, Graefen M, et al. // *Eur Urol.* 2008;54:924–931.

116. Montorsi, F. Effects of tadalafil treatment on erectile function recovery following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy: a randomised placebo-controlled study (REACTT) / Montorsi F, Brock G, Stolzenburg JU, Mulhall J, Moncada I, Patel HR, et al. // *Eur Urol.* 2014;65:587–596.

117. Mulhall, J.P. Erectile function rehabilitation in the radical prostatectomy patient / Mulhall JP, Bella AJ, Briganti A, McCullough A, Brock G. / Mulhall JP, Bella AJ, Briganti A, A. McCullough, G. Brock // *J Sex Med.* – 2010. – V. 7, № 4, Pt 2. – P. 687–1698. – Режим доступа : <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2010.01804.x>, свободный. – Загл. с экрана.

118. Mulhall, JP. Improvement in erection hardness and intercourse success with first dose of sildenafil citrate 100 mg / Mulhall JP, Creanga DL, Stecher V // J. Int J Gen Med. – 2013. – 18;6:849-54. – Режим доступа : <https://doi.org/10.2147/IJGM.S45449>, свободный. – Загл. с экрана.

119. Müller, A. The effect of hyperbaric oxygen therapy on erectile function recovery in a rat cavernous nerve injury model. / Müller A, Tal R, Donohue JF, Akin-Olugbade Y, Kobylarz K, Paduch D, et al. // J Sex Med. 2008 Mar;5(3):562–70.

120. Nelson, PS. Targeting the androgen receptor in prostate cancer—a resilient foe. N Engl J Med 2014;371:1067-9

121. Ng, E. The influence of testosterone suppression and recovery on sexual function in men with prostate cancer: observations from a prospective study in men undergoing intermittent androgen suppression / Ng E, Woo HH, Turner S, Leong E, Jackson M, Spry N // J Urol. 2012, 187 (6): 2162-2167. – Режим доступа : <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.01.080>, свободный. – Загл. с экрана.

122. NIH Consensus Development Panel on Impotence. NIH Consensus Conference. Impotence / JAMA : 1993. – V. 270: 83. – Режим доступа : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8510302>, свободный. – Загл. с экрана.

123. Nolan, MW. Pudendal nerve and internal pudendal artery damage may contribute to radiation-induced erectile dysfunction. / Nolan MW, Marolf AJ, Ehrhart EJ, et al //Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015;91:796–806.

124. Novara, G. Preoperative criteria to select patients for bilateral nerve-sparing robotic-assisted radical prostatectomy. / Novara G, Ficarra V, D'Elia C, Secco S, De Gobbi A, Cavalleri S, et al. //J Sex Med. 2010;7:839–845.

125. Parekh, A. Reduced penile size and treatment regret in men with recurrent prostate cancer after surgery, radiotherapy plus androgen deprivation, or radiotherapy alone. / Parekh A, Chen MH, Hoffman KE, et al. // Urology2013;81:130-4.

126. Parker, WR. Five year expanded prostate cancer index composite-based quality of life outcomes after prostatectomy for localized prostate cancer /Parker WR, Wang R, He C, Wood DP // BJU Int. 2011, 107 (4): 585-590. – Режим доступа : <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09579.x>, свободный. – Загл. с экрана.

127. Pavlovich, CP. Nightly vs on-demand sildenafil for penile rehabilitation after minimally invasive nerve-sparing radical prostatectomy: results of a randomized double-blind trial with placebo./ Pavlovich CP, Levinson AW, Su LM, Mettee LZ, Feng Z, Bivalacqua TJ, et al // BJU Int. 2013;112:844–851.

128. Penson, DF. 5-year urinary and sexual outcomes after radical prostatectomy: results from the prostate cancer outcomes study. / Penson DF, McLerran D, Feng Z, Li L, Albertsen PC, Gilliland FD, et al.//J Urol. 2008;179:S40–S44.

129. Porst, H. SOP conservative (medical and mechanical) treatment of erectile dysfunction. J Sex Med, 2013. 10: 130.

130. Potharaju, M. A report on the clinical outcome after high-dose rate (HDR) brachytherapy as monotherapy in early prostate cancer / Potharaju, M., Subramaniam, R., Venkataraman, M. [et al.] // Cureus. – 2015; 7(8): e303. – Режим доступа : doi.org/10.7759/cureus.303, свободный. – Загл. с экрана.

131. Potters, L. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. / L.Potters, C. Morgenstern, E.Calugaru [et al.] // J Urol. – 2008. – Vol. 179, № 5 (Suppl). – P. 20–24. – Режим доступа : <https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.03.133>, свободный. – Загл. с экрана.

132. Pugh, TJ. Sexual potency preservation and quality of life after prostate brachytherapy and low-dose tadalafil. Brachytherapy. /Pugh TJ, Mahmood U, Swanson DA, Munsell MF, Wang R, Kudchadker RJ, Bruno TL, Frank SJ. // 2015 Mar-Apr;14(2):160-5. doi: 10.1016/j.brachy.2014.08.045. Epub 2014 Sep 23.

133. Qin, F. The Early Use of Vacuum Therapy for Penile Rehabilitation After Radical Prostatectomy : Systematic Review and Meta-Analysis. / Qin F,

Wang S, Li J1., Wu C, Yuan J// Am J Mens Health. — 2018 Nov;12(6):2136-2143. doi: 10.1177/1557988318797409. Epub 2018 Sep 5.

134. Rabbani, F. Factors predicting recovery of erections after radical prostatectomy / Rabbani F, Stapleton AM, Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT // J Urol. – 2000. – V. 164. – P. 1929–1934. – Режим доступа : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11061884>, свободный. – Загл. с экрана.

135. Rana, Z. Sexual, irritative, and voiding outcomes, following stereotactic body radiation therapy for prostate cancer. / Rana Z, Hong RL, Abugideiri M, et al // Radiat Oncol. 2015;10:182

136. Randazzo, M., et al. A positive family history as a risk factor for prostate cancer in a populationbased study with organised prostate-specific antigen screening: results of the Swiss European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC, Aarau). BJU Int, 2016. 117: 576.

137. Reese, JB. Coping with sexual concerns after cancer / J. B.Reese // Curr Opin Oncol. – 2011, 23 (4): 313-321. – Режим доступа : <https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e3283446416>, свободный. – Загл. с экрана.

138. Resnick, MJ. Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer / Resnick MJ, Koyama T, Fan KH, Albertsen PC, Goodman M, Hamilton AS, Hoffman RM // N Engl J Med. – 2013. – № 368 (5). – P. 436-445. – Режим доступа : <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1209978>, свободный. – Загл. с экрана.

139. Rivin, del Campo E. Erectile dysfunction after radiotherapy for prostate cancer: A model assessing the conflicting literature on dose-volume effects. / Rivin del Campo E, Thomas K, Weinberg V, et al. // Int J Impot Res. 2013;25:161–165.

140. Rogers, C. L. High dose brachytherapy as monotherapy for intermediate risk prostate cancer / C.L. Rogers, S.C. Alder, R.L Rogers [et al.] // J Urol. – 2012. – Vol. 187. – P. 109–116. – Режим доступа : <https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.09.050>, свободный. – Загл. с экрана.

141. Rosen, RC 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: 319–326
142. Rosen, RC et al. The International Index of Erectile Function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction *Urology* 1997 49: 822–830
143. Sadovsky, R. Cancer and sexual problems / Sadovsky R, Basson R, Krychman M [et al.] // *J Sex Med.* – 2010, 7 (1 Pt 2): 349-373. – Режим доступа : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20092444>, свободный. – Загл. с экрана.
144. Salomon, G. Importance of baseline potency rate assessment of men diagnosed with clinically localized prostate cancer prior to radical prostatectomy. / Salomon G, Isbarn H, Budaeus L, Schlomm T, Briganti A, Steuber T, et al // *J Sex Med.* 2009;6:498–504.
145. Salonia, A. Is erectile dysfunction a reliable proxy of general male health status? The case for the International Index of Erectile Function-Erectile Function domain / Salonia A, Castagna G, Saccà A, Ferrari M, et al. // *J Sex Med.* – 2012. – V. 9, № 10. – P. 2708–2715. – Режим доступа : <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2012.02869.x>, свободный. – Загл. с экрана.
146. Salonia, A. Prevention and management of postprostatectomy sexual dysfunctions. Part 1: choosing the right patient at the right time for the right surgery. / Salonia A, Burnett AL, Graefen M, Hatzimouratidis K, Montorsi F, Mulhall JP, et al. // *Eur Urol.* 2012;62:261–272.
147. Salonia, A. Remembered International Index of Erectile Function domain scores are not accurate in assessing preoperative potency in candidates for bilateral nerve-sparing radical retropubic prostatectomy. / Salonia A, Gallina A, Briganti A, Zanni G, Saccà A, Dehò F, et al. // *J Sex Med.* 2008;5:677–683.
148. Scarberry, K. Outcomes for organ-preserving surgery for penile cancer. / Scarberry K, Angermeier KW, Montague D, et al // *Sex Med.* 2015;3:62–66.

149. Schiff, JD. Early use of a phosphodiesterase inhibitor after brachytherapy restores and preserves erectile function. / Schiff JD, Bar-Chama N, Cesaretti J, Stock R. //BJU Int. 2006 Dec;98(6):1255–8

150. Schuessler, WW. Laparoscopic radical prostatectomy: initial short-term experience. /Schuessler WW, Schulam PG, Clayman RV, Kavoussi LR. // Urology. 1997 Dec;50(6):854-7.

151. Schultheiss, D. Leonardo da Vinci: The birth of medical illustration In: Schultheiss D, editor; , Musitelli S, editor; , Stief CG, editor; , Jonas U, editor. , eds. Classical writings on erectile dysfunction. An annotated collection of original texts from three millennia. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2005:81–86.

152. Schwandt, A, Garcia JA. Complications of androgen deprivation therapy in prostate cancer. Curr Opin Urol. 2009;19:322–326.

153. Sidana, A. Treatment decision-making for localized prostate cancer: what younger men choose and why / A. Sidana, D. J. Hernandez, Z Feng [et al.] // Prostate. – 2012. –Vol. 72. – P. 58–64. – Режим доступа : <https://doi.org/10.1002/pros.21406>, свободный. – Загл. с экрана.

154. Siegel, R. L. Cancer statistics, 2016. / R. L. Siegel, K. D. Miller, A. Jemal // CA Cancer J Clin. – 2016. – Vol. 66, №1. – Режим доступа : <https://doi.org/10.3322/caac.21332>, свободный. – Загл. с экрана.

155. Siglin, J. Time of decline in sexual function after external beam radiotherapy for prostate cancer. / Siglin J, Kubicek GJ, Leiby B, et al. //Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;76:31–35.

156. Snyder, KM. Long-term potency preservation following brachytherapy for prostate cancer. / Snyder KM, Stock RG, Buckstein M, et al. // BJU Int. 2012;110:221–225.

157. 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.

158. Teloken, PE. Defining the impact of vascular risk factors on erectile function recovery after radical prostatectomy. / Teloken PE, Nelson CJ, Karellas M, Stasi J, Eastham J, Scardino PT, et al. // *BJU Int.* 2013;111:653–657.

159. Tewari, A. A prospective comparison of radical retropubic and robot-assisted prostatectomy: experience in one institution. / Tewari A, Srivasatava A, Menon M // *BJU Int.* 2003;92:205–210. PMID: 12887468

160. Thornbury, J.R., Ornstein D.K., Choyke P.L. et al. Prostate Cancer: What is the future for imaging? // *Am J Roentgenology.* — 2001. — Vol. 176, № 1. — СР. 17–22. – Режим доступа : <https://doi.org/10.2214/ajr.176.1.1760017>, свободный. – Загл. с экрана.

161. Valiquette, L. A historical review of erectile dysfunction. *Can J Urol.* 2003; 10: 7–11

162. Van der Wielen, GJ. Erectile dysfunction after radiotherapy for prostate cancer and radiation dose to the penile structures: a critical review / van der Wielen GJ, Mulhall JP, Incrocci L. // *Radiother Oncol.* – 2007;84:107-13.

163. Van Driel, MF. Physiology of Penile Erection-A Brief History of the Scientific Understanding up till the Eighties of the 20th Century. *Sex Med.* 2015 Oct 22;3(4):349-57. doi: 10.1002/sm2.89. eCollection 2015 Dec.

164. Von Haller, A. De partibus corporis humani sensibilibus et irritablebilibus. (The sensible and irritable parts of the human body) *Bull Hist Med* 1936;4:651–699.

165. Voznesensky M., MD, Kiran Annam, ARNP, and Karl J. Kreder, MD; Understanding and Managing Erectile Dysfunction in Patients Treated for Cancer; / Voznesensky M, Annam K., Karl J., Kreder M. // *J Oncol Pract.* 2016 Apr; 12(4): 297–304.

166. Wallner, K, Blasko J, Dattoli MJ Prostate Brachytherapy Made Complicated, 2nd ed, pp 16.1-16.30. Seattle, SmartMedicine Press, 2002.

167. Walsh, P.C., Donker P.J. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. // *J. Urol.* - 1982. - 128(3). - P. 492-497 PMID: 7120554

168. Walsh, PC. Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations. / Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC // *Prostate*. 1983;4:473–485.
169. Wang, MC. Purification of a human prostate specific antigen. / Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM // *Invest Urol*. 1979;17:159–163.
170. Wein, A.J. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. / Wein A.J., Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors // *Campbell-Walsh Urology*. – Vol. 1. –10th ed. – Philadelphia : Elsevier Health Sciences, 2011. – P. 688–720.
171. Westbury, CB, Yarnold JR. Radiation fibrosis - current clinical and therapeutic perspectives. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012 Dec;24(10):657–72.
172. Whitmore, W. Retropubic implantation of iodine-125 in the treatment of prostate cancer. *J Urol*. 1972;108:918–920.
173. Wu, F.C., et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med*, 2010. 363: 123
174. Yates, DR. To infinity and beyond: the robotic toy story. / Yates, DR, Roupert, M, Bitker, MO, Vaessen, C. // *Eur Urol* 2011; 60: 263– 5
175. Yoshioka, Y. Monotherapeutic high-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: Five-year results of an extreme hypofractionation regimen with 54 Gy in nine fractions / Y. Yoshioka, K. Konishi, I. Sumida [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2011. – Vol. 80, Issue 2. – P. 469–475. – Режим доступа : <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.02.013>, свободный. – Загл. с экрана.
176. Young, HH. Four cases of radical prostatectomy. *Johns Hopkins Bull*. 1905;16:315.
177. Young, HH. Use of radium in cancer of the prostate and bladder. *JAMA*. 1917;68:1174–1177.
178. Zamboglou, N. High-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy for clinically localized prostate cancer: treatment evolution and mature results / N. Zamboglou, N. Tselis, D. Baltas [et al.] // *Int J Radiat Oncol*

Biol Phys. – 2013. – Vol. 85, Issue 3. – P. 672–678. – Режим доступа : <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.07.004>, свободный. – Загл. с экрана.

179. Zelefsky, MJ. Elucidating the etiology of erectile dysfunction after definitive therapy for prostatic cancer / Zelefsky MJ, Eid JF // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 1998;40:129-33.