

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

На правах рукописи

Артеменко Сергей Алексеевич

**ВОССТАНОВЛЕНИЕ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ
ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ
АУТОПЛАЗМЫ, ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАРНЫМИ ФАКТОРАМИ
РОСТА, И ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ УДАРНО–ВОЛНОВОЙ ТЕРАПИИ**

3.1.13. Урология и андрология

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Епифанова Майя Владимировна

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ПЕНИЛЬНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	16
1.1. Эпидемиология рака предстательной железы.....	16
1.2. Современная проблема пенильной реабилитации после радикальной простатэктомии	18
1.3. Регенеративные методы коррекции эректильной дисфункции.....	22
1.3.1. Аутоплазма, обогащенная тромбоцитарными факторами роста. Определение и состав	23
1.3.2. Безопасность применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста	26
1.3.3. Аутоплазма, обогащенная тромбоцитарными факторами роста, в коррекции эректильной дисфункции: обзор литературы	28
1.3.4. Экстракорпоральная ударно–волновая терапия при лечении эректильной дисфункции: обзор литературы.....	34
1.4. Фиброзная трансформация полового члена у пациентов после радикальной простатэктомии: обзор литературы.....	40
1.4.1. ЭУВТ в коррекции фиброзной трансформации полового члена: обзор литературы	44
1.4.2. Ферментотерапия и экстракорпоральная ударно-волновая терапия	47
1.5. Симптомы нижних мочевых путей у пациентов после радикальной простатэктомии	48
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ	51
2.1. Доклинический этап исследования	51
2.1.1. Характеристика экспериментальных животных.....	51
2.1.2. Дизайн эксперимента №1. Апробация экспериментальных моделей фиброзной трансформации полового члена	52
2.1.3. Дизайн эксперимента №2. Исследование ферментных гелей с ЭУВТ на моделях фиброзной трансформации полового члена	53
2.1.4. Гистологическое исследование	57
2.1.5. Морфометрические и клинически ориентированные показатели	57
2.2. Клинический этап исследования	59

2.2.1. Формирование исследуемой когорты пациентов	60
2.2.2. Характеристика методов и сроков обследования пациентов	64
2.2.3. Характеристика методов лечения пациентов с эректильной дисфункцией, ассоциированной с нервосберегающей радикальной простатэктомией	67
2.2.4. Метод статистической обработки данных	74
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЭУВТ И ФЕРМЕНТНЫХ ГЕЛЕЙ НА ЖИВОТНОЙ МОДЕЛИ ФИБРОЗНОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ ПОЛОВОГО ЧЛЕНА	76
3.1. Апробация экспериментальных моделей фиброзной трансформации ПЧ	76
3.2. Исследование ферментных гелей с ЭУВТ на моделях фиброзной трансформации полового члена	78
3.2.1. Угол искривления полового члена	78
3.2.2. Гистологическое исследование	79
3.2.3. Площадь кавернозных тел	84
3.2.4. Площадь белочной оболочки	85
3.2.5. Средняя толщина белочной оболочки	85
3.2.6. Балльная оценка коллагеновых волокон белочной оболочки	86
3.2.7. Гистохимическое исследование	87
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ НЕРВОСБЕРЕГАЮЩЕЙ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ	91
4.1. Характеристика пациентов	91
4.2. Результаты применения АОТ и ЭУВТ в лечении эректильной дисфункции после радикальной простатэктомии	93
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	105
ВЫВОДЫ	110
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	112
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	114
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	141
ПРИЛОЖЕНИЯ	146

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Рак предстательной железы (РПЖ) в настоящее время рассматривается как одно из ключевых злокачественных новообразований (ЗНО) мужской популяции, формирующее значимую долю как общей онкологической заболеваемости, так и бремени отдаленных функциональных исходов. В мире РПЖ занимает ведущее место в структуре впервые диагностированных злокачественных новообразований у мужчин, формируя около четверти всех новых онкологических диагнозов, и сохраняет высокую статистику в структуре смертности. Вместе с тем в клинической онкоурологии произошла принципиальная трансформация восприятия РПЖ: у значительной доли пациентов, особенно при раннем выявлении и своевременном лечении, заболевание все чаще рассматривается в логике хронического состояния, требующего длительного наблюдения и активного ведения последствий терапии [8, 9, 44, 46, 101].

Рост выживаемости закономерно приводит к увеличению численности пациентов, живущих с отдаленными эффектами лечения, что соответствует современной концепции *cancer survivorship* и смещению фокуса клинического менеджмента на показатели качества жизни. При таком подходе контроль онкологического процесса дополняется задачами профилактики и коррекции долговременных физических, психологических, социальных и сексуальных последствий заболевания и проводимой терапии [60, 138].

Для пациентов с РПЖ особую клиническую значимость имеют функциональные исходы радикального лечения, прежде всего континенция и сексуальная функция. По данным клинических наблюдений и исследований, именно эти показатели нередко выступают ключевыми детерминантами пациент-ориентированных результатов после радикальной простатэктомии (РПЭ), влияя на субъективную оценку успешности лечения даже при благоприятном онкологическом прогнозе. Среди осложнений и исходов, ассоциированных с лечением рака простаты, пациенты наиболее часто отмечают сексуальные

расстройства (в первую очередь эректильную дисфункцию, ЭД), а также нарушения мочеиспускания [164, 194].

Несмотря на внедрение и совершенствование нервосберегающих хирургических техник, эректильная дисфункция после радикальной простатэктомии остается распространенным исходом. Клинически значимо, что даже при нервосбережении у многих пациентов эректильные нарушения формируются и/или сохраняются в течение последующих 18–24 месяцев. Это связано как с нейрогенными механизмами (включая нейропраксию кавернозных нервов и каскад дегенеративно–воспалительных реакций), так и с сосудисто–тканевыми изменениями. Снижение частоты спонтанных эрекций и хронический дефицит оксигенации кавернозной ткани приводят к интракорпоральной гипоксии, усилению апоптоза гладкомышечных клеток и избыточному отложению коллагена в межклеточном матриксе. Дисбаланс между гладкомышечным компонентом и коллагеновыми волокнами способствует формированию фиброзно–ремоделирующих изменений, усугубляющих вероятность стойкого нарушения эрекции и клинического феномена «венозной утечки» даже при частичном восстановлении нервной проводимости. Таким образом, патофизиология постпростатэктомической эректильной дисфункции выходит за рамки исключительно «симптоматической» проблемы и требует патогенетически ориентированных реабилитационных решений [15, 20, 24, 61, 96, 124, 151, 166, 188, 203, 205, 207, 226].

Существующие консервативные подходы к лечению ЭД после радикальной простатэктомии — от лекарственных средств для коррекции эректильной дисфункции до экстракорпоральной ударно–волновой терапии (ЭУВТ) — не всегда обеспечивают ожидаемый клинический результат, могут сопровождаться нежелательными явлениями (НЯ) и характеризуются вариабельной эффективностью в зависимости от исходного функционального статуса и выраженности нейрососудистого повреждения. Хирургическое протезирование полового члена является высокоэффективным методом восстановления сексуальной активности, однако остается инвазивной опцией и не всегда

принимается пациентами; кроме того, удовлетворенность результатом может снижаться под влиянием ожиданий, особенностей реабилитационного периода и риска осложнений [65].

Патогенез ЭД после нервосберегающей РПЭ формирует объективную потребность в разработке безопасных и одновременно патогенетически ориентированных подходов к восстановлению эректильной функции, направленных на предотвращение гипоксически–индуцированного ремоделирования кавернозной ткани и поддержку нейрорегенерации. На этом фоне закономерно возрастает интерес к регенеративной медицине и «восстановительным» технологиям в андрологии, включая клеточные подходы и комбинированные схемы лечения. В связи с вышеизложенным представляется важным изучение безопасности и эффективности применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста (АОТ), а также экстракорпоральной ударно–волновой терапии у пациентов с эректильной дисфункцией после нервосберегающей РПЭ.

Степень разработанности темы

Эректильная дисфункция после нервосберегающей радикальной простатэктомии остается одной из наиболее актуальных проблем современной урологии, что связано не только с нейрогенным повреждением, но и с последующим гипоксически-индуцированным ремоделированием кавернозной ткани, развитием веноокклюзивных нарушений и фиброзной трансформации полового члена. Недостаточность рекомендованных методов пенильной реабилитации и их ограниченная эффективность [17, 65] определяют интерес к регенеративным технологиям. Вместе с тем анализ литературы показывает, что опубликованные клинические данные по применению АОТ именно у пациентов с эректильной дисфункцией после радикальной простатэктомии фактически отсутствуют; имеющиеся сведения касаются либо других форм эректильной дисфункции [6, 19, 34, 37, 42, 64, 66, 69, 74, 99, 111, 116, 140, 168, 170, 173, 184, 200, 211, 220, 231], либо протокольной информации без развернутых клинических результатов, что не позволяет судить об эффективности метода в данной

клинической ситуации. В отличие от этого, для экстракорпоральной ударно-волновой терапии имеются отдельные исследования у пациентов после радикальной простатэктомии [53, 75], однако их результаты неоднозначны и не решают в полной мере вопроса патогенетически ориентированного восстановления эректильной функции. Кроме того, в доступной литературе отсутствуют исследования по комбинированному применению АОТ и ЭУВТ у пациентов с эректильной дисфункцией после радикальной простатэктомии, а также практически не разработан вопрос о влиянии указанных методов на фиброзную трансформацию тканей полового члена в этой когорте больных. Это и определяет необходимость дальнейших клинических и экспериментальных исследований в данном направлении.

Цель исследования

Улучшить результаты лечения эректильной дисфункции у пациентов после нервосберегающей радикальной простатэктомии.

Задачи исследования

1. Апробировать экспериментальную модель кавернозного фиброза с/без фиброзного вовлечения белочной оболочки полового члена с использованием хлоргексидина с этанолом (ChE), а также комбинации хлоргексидина с этанолом с абляцией кавернозных нервов.
2. Оценить эффективность ЭУВТ в комбинации с ферментными гелями на выраженность фиброзной трансформации тканей полового члена на экспериментальных моделях крыс.
3. Изучить безопасность комбинированного применения АОТ и ЭУВТ у пациентов с эректильной дисфункцией после нервосберегающей радикальной простатэктомии.
4. Оценить эффективность комбинированного применения АОТ и ЭУВТ у пациентов с эректильной дисфункцией после нервосберегающей радикальной простатэктомии.
5. Провести сравнительную оценку эффективности комбинированного применения АОТ и ЭУВТ и терапии ингибиторами фосфодиэстеразы 5 типа

(ИФДЭ–5) у пациентов с эректильной дисфункцией после нервосберегающей радикальной простатэктомии.

Научная новизна

Апробирована экспериментальная модель кавернозного фиброза с применением хлоргексидина с этанолом, позволяющая воспроизводимо формировать фиброзные изменения кавернозной ткани с/без вовлечения белочной оболочки полового члена.

Впервые апробирована экспериментальная модель кавернозного фиброза и состояния после радикальной простатэктомии с применением хлоргексидина с этанолом и абляцией кавернозных нервов, позволяющая воспроизводимо формировать фиброзные изменения кавернозной ткани с/без вовлечения белочной оболочки полового члена.

Впервые проведена сравнительная оценка эффективности трех ферментных гелей в сочетании с ЭУВТ на экспериментальной модели фиброзной трансформации тканей полового члена у животных.

Впервые разработано и внедрено новое научное направление использования технологий регенеративной медицины при эректильной дисфункции у пациентов, ассоциированной с нервосберегающей радикальной простатэктомией.

Впервые выполнена клиническая оценка безопасности комбинированного применения АОТ и ЭУВТ у пациентов с эректильной дисфункцией после нервосберегающей радикальной простатэктомии.

Впервые разработаны новые методики комбинированного применения АОТ и ЭУВТ в лечении пациентов с эректильной дисфункцией, ассоциированной с нервосберегающей радикальной простатэктомией.

Получен патент на изобретение: Способ лечения эректильной дисфункции у пациентов, перенесших радикальную простатэктомию или брахитерапию. Патент на изобретение РФ №. 2471204. Москва. 22 января 2021 [4].

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость работы заключается в расширении представлений о механизмах фиброзной трансформации полового члена, возможностях ее

экспериментального моделирования и патогенетически обоснованных подходах к восстановлению эректильной функции после нервосберегающей радикальной простатэктомии. Апробированы модели фиброзного ремоделирования полового члена с применением хлоргексидина в этаноле, в том числе в сочетании с абляцией кавернозных нервов, что позволило уточнить роль локального повреждения тканей и нейрогенного компонента в развитии патологических изменений. Полученные экспериментальные данные дополняют представления о возможностях патогенетического воздействия на фиброзный процесс при применении экстракорпоральной ударно-волновой терапии в сочетании с ферментными гелями. Результаты клинической части исследования уточняют место комбинированного применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, и экстракорпоральной ударно-волновой терапии в комплексной реабилитации пациентов с эректильной дисфункцией, ассоциированной с нервосберегающей радикальной простатэктомией.

Практическая значимость работы заключается в обосновании применения регенеративных технологий у пациентов с эректильной дисфункцией, ассоциированной с нервосберегающей радикальной простатэктомией. Установлены безопасность и клиническая эффективность применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, в сочетании с экстракорпоральной ударно-волновой терапией. Апробированная экспериментальная модель фиброзной трансформации полового члена может быть использована для оценки новых методов лечения.

Методология и методы диссертационного исследования

Диссертационная работа выполнена в проспективном дизайне и включала доклиническую и клиническую части. Доклинический этап был направлен на апробацию экспериментальных моделей болезни Пейрони и кавернозного фиброза у лабораторных животных, клинический — на обследование и лечение эректильной дисфункции, развившейся после одно- или двусторонней нервосберегающей радикальной простатэктомии. Доклиническая часть выполнена в 2024–2025 гг. на базе Центрального вивария Научно-технологического парка

биомедицины Сеченовского университета (проект №033032–0–000). Эксперименты проводили на половозрелых самцах крыс линии Wistar в возрасте 10–12 недель массой 250–300 г. Доклинический этап включал два последовательных эксперимента. На первом этапе проводили апробацию химически индуцированной модели фиброзной трансформации тканей полового члена. Животных распределяли на контрольную группу (серийные инъекции 0,9% NaCl, n=5) и опытную группу (шестикратные инъекции раствора хлоргексидина глюконата в этаноле, разведенного физиологическим раствором, n=10) с недельным интервалом. Инъекции выполняли в область белочной оболочки полового члена на уровне средней трети под общей анестезией кетамин и ксилазином. После периода ремоделирования проводили тест искусственной эрекции с фотофиксацией и измерением угла искривления, затем животных выводили из эксперимента методом CO₂-эвтаназии и выполняли забор тканей полового члена для морфологической верификации. Оценивали состояние белочной оболочки и признаки формирования фиброзных бляшек.

Второй этап был посвящен оценке влияния экстракорпоральной ударно-волновой терапии и ее сочетания с ферментными гелями на двух вариантах модели фиброзного ремоделирования. Животных распределяли на 11 экспериментальных групп по 5 особей. Фиброз индуцировали серийными двусторонними интракавернозными инъекциями 15% спиртового раствора хлоргексидина по 100 мкл в каждое кавернозное тело с недельным интервалом. В части групп перед индукцией выполняли двустороннюю абляцию кавернозных нервов под комбинированной анестезией с последующим послеоперационным наблюдением и обезболиванием. После завершения периода ремоделирования в соответствующих группах проводили курс ЭУВТ. В контрольных группах использовали стандартный ультразвуковой гель, в комбинированных — ферментные гели («Ферменкол», «Пейрофлекс», гель с коллагеназой). По завершении курса проводили CO₂-эвтаназию и забор тканей полового члена для морфологического и морфометрического анализа. Применяли окраску гематоксилином и эозином, а также трехцветную окраску по Массону. В качестве конечных точек оценивали

угол искривления, площадь кавернозных тел, площадь и среднюю толщину белочной оболочки, а также степень коллагенизации белочной оболочки.

Клиническая часть исследования выполнена в 2022–2025 гг. на базе ООО «Докмед ЭКО», клиники репродукции и ЭКО «Новая Жизнь» (ООО «МЦ ВРТ»). Все участники подписали информированное добровольное согласие. В исследование включены 64 пациента. Пациентов распределяли на две группы в соотношении 1:1 методом простой рандомизации: группа 1 — комбинированная терапия АОТ + ЭУВТ, группа 2 — ингибиторы ФДЭ-5.

Оценку результатов лечения проводили на 0, 60 и 150 дни. На 0 и 60 дни применяли: международный индекс эректильной функции 5 вопросов, МИЭФ–5 (International Index of Erectile Function–5, ИИЭФ–5), профиль половых отношений, ППО (Sexual Encounter Profile, SEP), шкалу твердости эрекции, ШТЭ (Erection Hardness Score, EHS), а также Global Assessment Question (GAQ); фармакодупплерографию (ФДГ) сосудов полового члена с медикаментозной пробой (10 мкг алпростадил). При наличии кавернозного фиброза и/или БП дополнительно оценивали: визуальную аналоговую шкалу боли (ВАШ) (боль при эрекции, боль при половом акте), опросник при болезни Пейрони (Peyronie's Disease Questionnaire, PDQ), площадь бляшки, размеры и количество кальцинатов по УЗИ, а также угол и форму искривления ПЧ. Для оценки симптомов нижних мочевых путей (СНМП) использовали краткую форму международного опросника по недержанию мочи (International Consultation on Incontinence Questionnaire–Short Form, ICIQ–SF); международной шкалы оценки простатических симптомов (International Prostate Symptom Score, IPSS) с оценкой качества жизни (Quality of Life, QoL). Определяли уровень общего тестостерона методом ВЭЖХ-МС/МС и общий ПСА крови. На 150 день повторяли МИЭФ-5, EHS, SEP и GAQ; общий ПСА крови. Нежелательные явления регистрировали на каждом визите.

АОТ получали методом двухэтапного центрифугирования. При эректильной дисфункции АОТ вводили в кавернозные тела по латеральной поверхности на трех уровнях, под белочную оболочку и в мышцы промежности; общий объем составлял около 8 мл. Для повышения ретенции применяли турникет на основании полового

члена на 15 минут. При сочетании эректильной дисфункции с кавернозным фиброзом и/или БП схему модифицировали: внутрикавернозный объем АОТ уменьшали, дополнительно выполняли перифокальную инфильтрацию зон фиброза и кальцинатов под ультразвуковым контролем. ЭУВТ проводили на аппарате Dornier Aries. При ЭД использовали амбулаторный протокол с индивидуальным подбором параметров: 5000–7000 импульсов за сеанс, энергетический уровень 4–7, частота до 8 Гц, плотность энергии 0,051–0,096 мДж/мм². В комбинированном режиме лечение проводили дважды в неделю: в первый визит — ЭУВТ, затем инъекцию АОТ, активированную ЭУВТ; во второй визит — монотерапию ЭУВТ. При сочетании ЭД с фиброзной трансформацией ПЧ применяли расширенный протокол с увеличением числа импульсов, плотности энергии, дополнительным воздействием на зоны фиброза и кальцинатов.

Статистическую обработку данных проводили с использованием Microsoft Office Excel 2019 и IBM SPSS Statistics 28. Количественные показатели представляли в виде $M \pm SD$ при параметрическом распределении или $Me [IQR]$ при непараметрическом; дополнительно рассчитывали SEM и 95% CI. Качественные признаки описывали как $n (\%)$. Для проверки гипотез применяли параметрические и непараметрические методы в зависимости от распределения данных. Уровень статистической значимости принимали равным $p < 0,05$.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Проведенное научное исследование соответствует п. 1 «Исследований по изучению этиологии, патогенеза и распространенности урологических и андрологических заболеваний (расстройства сексуальной функции)» и п. 3 «Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения урологических и андрологических заболеваний и внедрение их в клиническую практику» паспорта специальности 3.1.13. Урология и андрология.

Внедрение результатов работы в практику

Полученные результаты дополняют современную доказательную базу по восстановлению эректильной функции у пациентов после нервосберегающей радикальной простатэктомии, обосновывая клиническую целесообразность

комбинированного применения АОТ и ЭУВТ и уточняя их место в структуре пенильной реабилитации, включая сопоставление со стандартной терапией ингибиторами ФДЭ–5.

Предложенные методы лечения внедрены в лечебный процесс:

1. ООО «Докмед ЭКО».
2. Клиника репродукции и ЭКО «Новая Жизнь» (ООО «Медицинский Центр ВРТ»).

Результаты и материалы диссертационной работы применяются в учебно–методической деятельности Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы на кафедре урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института.

Получен патент на изобретение: Способ лечения эректильной дисфункции у пациентов, перенесших радикальную простатэктомию или брахитерапию. Патент на изобретение РФ №. 2471204. Москва. 22 января 2021.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Разработана и верифицирована экспериментальная модель на самцах крыс диффузного фиброзного ремоделирования тканей полового члена на основе серийного интракавернозного введения спиртового раствора хлоргексидина, а также ее нейрогенная модификация с билатеральной абляцией кавернозных нервов, имитирующая постпростатэктомическое состояние, что подтверждает воспроизводимость и расширяет методологическую валидность модели как платформы для тестирования антифиброзных вмешательств.

2. В модели ChE экстракорпоральная ударно-волновая терапия оказывает ограниченный эффект, тогда как ее сочетание с ферментными гелями («Ферменкол», «Пейрофлекс») сопровождается более выраженным улучшением морфометрических признаков фиброзного ремоделирования.

3. Терапия АОТ + ЭУВТ после нервосберегающей РПЭ является безопасной: на 60 и 150 сутки не выявлено повышения общего ПСА.

4. У пациентов с эректильной дисфункцией после нервосберегающей РПЭ комбинированная терапия АОТ + ЭУВТ характеризуется фенотип-зависимой

эффективностью: у пациентов достигается устойчивое улучшение клинических, гемодинамических и морфологических показателей к 60 и 150 суткам, тогда как в группе контроля (ИФДЭ-5) значимого улучшения не отмечается.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Полученные результаты и выводы диссертационного исследования основаны на анализе материалов доклинического и клинического этапов, включавших достаточный объем наблюдений, обеспечивающий репрезентативность выборочной совокупности и возможность статистической интерпретации выявленных закономерностей. Достоверность выводов подтверждена применением адекватных методов вариационной статистики и проверкой статистических гипотез.

Первичный статистический анализ включал табулирование данных и расчет показателей описательной статистики с учетом типа распределения. При близком к нормальному распределению количественные признаки представлены как среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$), при асимметричном распределении — как медиана и межквартильный размах ($Me [IQR]$). Дополнительно рассчитывали 95% доверительные интервалы (95% CI) и стандартную ошибку среднего (SEM) при необходимости оценки точности средних значений.

Нормальность распределения количественных переменных оценивали с использованием критерия Шапиро—Уилка. В зависимости от результатов проверки применяли параметрические или непараметрические методы сравнения: для независимых групп — t -критерий Стьюдента либо критерий Манна—Уитни; для парных измерений — парный t -критерий либо критерий Уилкоксона. Для сравнения долей использовали критерий χ^2 Пирсона; при малых ожидаемых частотах применяли точный критерий Фишера. Оценку различий считали статистически значимой при $p < 0,05$.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: XIX Конгресс «Мужское здоровье» — Россия, Сочи — 26–28 апреля 2023 г.; XXIII Конгресс Российского общества урологов — Россия, Казань — 14–16 сентября

2023 г.; International Continence Society (ICS 2023 Toronto) — Канада, Торонто — 27–29 сентября 2023 г.; XVIII Международный конгресс Российского общества онкоурологов (РООУ) — Россия, Москва — 28–29 сентября 2023 г.; XV Международная научная конференция «SCIENCE4HEALTH» (Москва, 2024); The 21st Urological Association of Asia Congress (UAA) (совместно с 47th Annual Scientific Meeting of Indonesian Urological Association (ASMIUA) и 18th Pan–Pacific Continence Society (PPCS) Meeting) — Индонезия, Бали (Нуса-Дуа) — 5–8 сентября 2024 г.; EAU Sections of Genito–Urinary Reconstructive Surgeons (ESGURS) и Andrological Urology (ESAU) совместно с Society of Genitourinary Reconstructive Surgeons (GURS) — Бельгия, Антверпен — 9–11 октября 2024 г.; ESSM Congress 2025 — Австрия, Вена — 20–22 февраля 2025 г.; XXI Конгресс «Мужское здоровье» — Россия, Сочи — 24–26 апреля 2025 г.; XXV Конгресс Российского общества урологов — Россия, Казань — 11–14 сентября 2025 г.; Научно-практическая конференция «Андрология и пенильная хирургия» — Россия, Москва — 20–21 марта 2026 г.

Публикации по теме исследования

По теме диссертации опубликованы 1 патент РФ на изобретение, 15 научных работ по теме диссертации за последние 5 лет, из которых три в изданиях, индексируемых в базе данных Scopus; три в изданиях, индексируемых в базе данных WoS; три научных работ в изданиях, входящих в перечень ВАК (К1); две опубликованы в изданиях, индексируемых в базе данных RSCI.

Объем и структура диссертации

Диссертация построена по классическому типу, изложена на 146 страницах машинописного текста, иллюстрирована 46 рисунками, 9 таблицами. Диссертация состоит из введения, 4 глав, включающих обзор литературы, материалы и методы исследований, результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 231 источник: 19 отечественных и 212 зарубежных, приложения.

ГЛАВА 1. ПЕНИЛЬНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология рака предстательной железы

Рак предстательной железы остается одним из ведущих злокачественных новообразований мужской популяции и вносит значимый вклад в общую онкологическую заболеваемость и бремя отдаленных функциональных последствий. По данным Global Cancer Observatory и GLOBOCAN 2022, в мире зарегистрировано 1467854 новых случаев РПЖ, что соответствует 7,3 % от всех впервые выявленных злокачественных новообразований; число летальных исходов составило 397430 (около 4,1 % от общей смертности от рака), а 5-летняя распространенность превысила 5,0 млн человек [101]. Существенной характеристикой эпидемиологии РПЖ остается выраженная межстрановая неоднородность: заболеваемость демонстрирует социально–экономический градиент, достигая наибольших значений в странах с высоким уровнем развития, что связывают прежде всего с возрастной структурой населения и доступностью программ раннего выявления.

Та же закономерность отражена в национальных регистрах. По данным American Cancer Society, как минимум с 2021 года РПЖ занимает ведущее место в структуре впервые диагностированных ЗНО у мужчин в США (около 26 % всех новых онкологических диагнозов), а в структуре смертности от онкологических заболеваний у мужчин сохраняет высокую значимость (около 11 %), уступая опухолям трахеи, бронхов и легкого (около 22 %) [44, 46].

В Российской Федерации РПЖ в последние годы характеризуется устойчивым ростом эпидемиологической значимости. В РФ РПЖ в 2022 г. впервые за последние 10 лет занял 1 место (17 %) в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у мужчин [8]. В 2024 году РПЖ занял уже 1 ранговое место в структуре заболеваемости ЗНО мужского населения, формируя 20,7 % всех впервые выявленных онкологических заболеваний у мужчин. При

анализе динамики за десятилетний период (2014–2024 гг.) отмечается выраженный прирост показателей заболеваемости: суммарный рост составил 69,69 %, при среднем темпе прироста 5,04 % [9].

В странах с высоким индексом человеческого развития (Human Development Index, HDI) на 100000 мужского населения приходится 37,5 случая РПЖ, в странах с более низким HDI - 11,3 случая [100]. Одновременно меняется и клиническое восприятие РПЖ: при раннем выявлении и своевременном лечении он все чаще рассматривается как хроническое заболевание. В этой связи рекомендации EAU 2025 подчеркивают значение совершенствования стратификации риска, визуализационных подходов и стадийно-ориентированного выбора лечения, что влияет как на онкологические, так и на функциональные результаты [65].

Рост выживаемости закономерно увеличивает численность пациентов, живущих с последствиями перенесенного лечения. Концепция «cancer survivorship» и смещение фокуса на качество жизни стали важной частью ведения пациентов с РПЖ. В западной литературе для обозначения этой когорты широко используется термин cancer survivor, однако единая дефиниция отсутствует; наиболее распространен подход, согласно которому survivorship начинается с момента постановки диагноза и продолжается в течение всей жизни пациента. Такой взгляд расширяет рамки наблюдения, включая наряду с онкологическим контролем долговременные физические, психологические, социальные и сексуальные последствия заболевания и терапии [60, 138].

Реабилитация пациентов с РПЖ в настоящее время приобретает особую актуальность в связи с увеличением продолжительности жизни и ростом числа больных, у которых клиническое излечение не сопровождается полным восстановлением функций и качества жизни. Она должна быть направлена на восстановление психологического, физического, когнитивного, социального и профессионального функционирования с учетом последствий заболевания и лечения и рассматриваться как обязательный компонент онкоурологической помощи на всех этапах ведения пациента. Мероприятия реабилитации должны учитывать многоуровневый характер нарушений, включая соматические,

психоэмоциональные, социальные и сексуальные последствия. Эффективная реабилитация возможна в рамках междисциплинарного взаимодействия уролога, онколога, врача физической и реабилитационной медицины, физиотерапевта, клинического психолога или психотерапевта, специалиста по тазовой реабилитации, а при необходимости — сексолога и эндокринолога, что способствует уменьшению симптомов, повышению приверженности лечению и улучшению качества жизни [65].

Более чем у 70 % пациентов после верифицированного онкологического диагноза качество жизни значительно ухудшается. При лечении РПЖ наибольшее влияние на него оказывают сексуальная дисфункция, изменение размера и формы ПЧ, эякуляторные и оргазмические нарушения, изменения сексуального поведения и недержание мочи. Функциональные исходы, прежде всего континенция и сексуальная функция, во многом определяют пациент-ориентированную оценку результатов РПЭ даже при благоприятном онкологическом прогнозе [194].

1.2. Современная проблема пенильной реабилитации после радикальной простатэктомии

За последнее время остро ставится вопрос об организации реабилитации подобной когорты больных. Реабилитация пациентов после радикального лечения РПЖ должна быть междисциплинарной и включать урологическую и сексуальную составляющие, поскольку недержание мочи и эректильная дисфункция часто развиваются параллельно, усиливают психоэмоциональное напряжение и ограничивают социальную активность [164].

Интерес к лечению нарушений эректильной функции у пациентов с РПЖ закономерно возрастает. Это связано как с высокой распространенностью постпростатэктомической ЭД, так и с ограничениями стандартных подходов, не всегда обеспечивающих восстановление спонтанной эрекции. В клиническую практику входят медикаментозная терапия, вакуумные устройства, интракавернозные инъекции и комплексные протоколы пенильной реабилитации,

а также регенеративные направления, нацеленные на более глубокое восстановление нейроваскулярного компонента эрекции [52, 65, 190].

Современные диагностические и хирургические технологии позволяют выполнять радикальную простатэктомию с максимальным сохранением нейроваскулярных структур при отсутствии противопоказаний. Нервосберегающие техники улучшают показатели эректильной функции и удержания мочи, однако их эффект variabelен и зависит от исходного функционального статуса, возраста, сопутствующих заболеваний, распространенности опухоли, техники диссекции и опыта хирурга. Поэтому нервосбережение следует рассматривать не как формальный факт сохранения анатомических пучков, а как комплекс приемов, направленных на минимизацию тракционной, термической и ишемической травм [25, 26, 40, 55, 61, 62, 85, 93, 95, 106, 112, 145, 148, 150, 151–153, 155, 157, 160, 180, 189, 196, 207, 224].

При анализе крупных клинических исследований отмечена эффективность нервосберегающих техник при выполнении РПЭ в отношении сохранения эректильной функции (54,0–97,4 %). В большинстве протоколов пенильной реабилитации предусматривается назначение ингибиторов ФДЭ-5, которые рассматриваются не только как терапия «по требованию», но и как средство профилактики кавернозной гипоксии и поддержки трофики тканей полового члена в раннем послеоперационном периоде. Дополнительно обсуждаются вакуумные устройства, интракавернозная фармакотерапия и поведенческие вмешательства [15, 85, 96, 124, 145, 166, 188, 203, 205].

Однако стоит признать, что даже при сохранении нервов после нервосберегающей РПЭ эректильная дисфункция развивается у большинства пациентов в течение последующих 18–24 месяцев [20]. Этот временной интервал клинически соответствует периоду, в течение которого происходит частичная регенерация кавернозных нервов и восстановление нейроваскулярной передачи; одновременно именно в это время формируются и закрепляются патологические изменения кавернозной ткани при недостаточной оксигенации. В указанный период происходит регенерация кавернозных нервов, сосудов и эпителия,

подвергшихся в ходе вмешательства комбинированному повреждению вследствие растяжения, электрохирургического, термического и иных воздействий [83, 228]. Наряду с регенеративными процессами в нервных волокнах развивается каскад дегенеративных реакций в области повреждения, известных как Валлерова дегенерация. Она начинается вскоре после операции и представляет собой деградацию аксоплазмы и аксолеммы с последующим формированием аксональных и миелиновых фрагментов. Образующийся клеточный дебрис фагоцитируется не только шванновскими клетками, но и макрофагами, мигрирующими к месту повреждения в результате воспалительной реакции; при этом воспалительные каскады сопровождаются высвобождением хемоаттрактантов как локально, так и на уровне тел нейронов поврежденных волокон [83, 191, 228]. Такая реакция вовлекает весь нерв и тем самым может неблагоприятно воздействовать на изначально интактные нервные волокна, усугубляя выраженность нейропатического компонента ЭД [117].

Другой причиной ЭД после нервосберегающей операции является нейропраксия кавернозного нерва, при которой снижается нейрональная проводимость без грубого структурного повреждения. Это сопровождается уменьшением артериального притока, сокращением числа спонтанных эрекций и развитием интракорпоральной гипоксии. На ее фоне усиливаются апоптоз гладкомышечных клеток и отложение коллагена, что способствует формированию облитерирующих изменений кавернозных тел и «венозной утечки» и снижает вероятность восстановления спонтанной эрекции [83, 117, 228].

С учетом изложенного реабилитация сексуальной функции после РПЭ должна включать не только симптоматическое лечение эректильной дисфункции, но и патогенетически ориентированные меры, направленные на предотвращение гипоксически-индуцированного ремоделирования кавернозной ткани и поддержку нейрорегенерации. В этой связи становится понятным научный и клинический интерес к новым стратегиям — включая нейропротективные подходы, комбинированные схемы лекарственной терапии, а также регенеративные технологии. Ранние клинические исследования (в том числе с использованием

аутологичных клеточных продуктов) демонстрируют, что направление требует дальнейшей разработки с позиций доказательной медицины, стандартизации протоколов, выбора валидированных конечных точек и оценки безопасности.

Описанный выше патофизиологический каскад обуславливает клиническую ситуацию, при которой исключительно «симптоматические» вмешательства обеспечивают лишь фармакологически или механически индуцируемую эрекцию, но не гарантируют восстановления утраченных нейрососудистых механизмов в средне- и долгосрочной перспективе (в том числе при неполной сохранности нейрососудистых пучков) [163].

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа в течение почти двух десятилетий сохраняют статус базовой линии терапии ЭД и ключевого инструмента программ пенильной реабилитации. Однако доля пациентов с недостаточным ответом остается значимой и, по данным ряда работ, достигает 63,49 % по валидированным опросникам МИЭФ-5, SEP, GAQ, что поддерживает необходимость поиска альтернативных и дополняющих подходов [2, 12, 76, 77, 129, 176, 209, 228].

Также существует значительная доля пациентов, которые отказываются от применения ингибиторов ФДЭ-5 из-за экономической недоступности терапии при необходимости длительного (в том числе неопределенно продолжительного) применения. Считается, что целесообразно назначать препараты настолько рано, насколько это возможно после проведения РПЭ у этих пациентов. Спектр альтернативных методов ограничен, а их эффективность не превышает таковую при применении ингибиторов ФДЭ-5. Альтернативные методы восстановления эрекции, применяемые после РПЭ, в большинстве случаев также направлены на «обеспечение» эректильной реакции, но не гарантируют восстановление утраченных нейрососудистых механизмов [82, 115, 147, 195].

Вакуумные эрекционные устройства относятся к простым и неинвазивным средствам, однако их эффективность ограничена (до 52 %), а приверженность нередко снижается из-за неудобства применения и локальных нежелательных эффектов [103]. Возможны гематомы, боль и дискомфорт, а при длительном использовании обсуждается риск фиброза [198, 225]. По данным M. Zhang и соавт.

(2021), в течение 12 месяцев существенных различий в достижении целевой ЭФ между группами ИФДЭ-5 и вакуумных устройств не выявлено [30].

Интракавернозная фармакотерапия (алпростадил и комбинированные схемы) способна обеспечивать эрекцию даже при выраженном нейрогенном компоненте ЭД, однако ее широкое применение ограничивают боль, гематомы, деформации полового члена, риск приапизма и организационные трудности [22, 109, 162, 197].

Хирургическое протезирование полового члена остается наиболее радикальным и эффективным методом лечения рефрактерной ЭД, однако является инвазивной и дорогостоящей процедурой и связано с риском инфекционных, ишемических и механических осложнений [65, 104, 162]. Кроме того, доля неудовлетворенности результатами составляет 17-39 % и зависит от возраста, типа фаллопротеза, осложнений, предшествующего кавернозного фиброза и/или БП [127, 159].

Тем самым совокупность ограничений «классических» методов — от неполного функционального восстановления до проблем переносимости и приверженности — формирует объективную потребность в разработке патогенетически ориентированных и одновременно безопасных реабилитационных решений.

На этом фоне возрастает интерес к регенеративной медицине и восстановительным технологиям в андрологии. Систематические обзоры указывают на многообещающие сигналы эффективности клеточных и тканеинженерных подходов, однако их внедрение ограничивают методологическая неоднородность, вариабельность протоколов и дефицит крупных рандомизированных исследований.

1.3. Регенеративные методы коррекции эректильной дисфункции

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов 2025, ЭУВТ способна индуцировать умеренное улучшение эректильной функции при органической, прежде всего васкулогенной, ЭД, тогда как данные по АОТ остаются

предварительными и недостаточными для сильной рекомендации. Это подчеркивает необходимость дальнейших клинических исследований, особенно у пациентов после онкохирургических вмешательств [35, 41, 65, 176]. Ряд международных работ послужил основанием для гипотезы о том, что комбинированное применение АОТ и ЭУВТ может способствовать восстановлению эректильной функции после нервосберегающей РПЭ.

1.3.1. Аутоплазма, обогащенная тромбоцитарными факторами роста.

Определение и состав

Аутоплазма, обогащенная тромбоцитарными факторами роста (platelet-rich plasma, PRP), представляет собой аутологичный биологический продукт крови, получаемый путем центрифугирования для селективного увеличения концентрации тромбоцитов по сравнению с исходным уровнем. В зависимости от протокола приготовления концентрация тромбоцитов в АОТ обычно не менее чем в 3 раза превышает референсные значения периферической крови, что сопровождается повышением содержания факторов роста и других биологически активных медиаторов. Высвобождаясь из α -гранул тромбоцитов, они участвуют в регуляции репарации, модуляции воспаления, ремоделировании внеклеточного матрикса и стимуляции неоангиогенеза, что обосновывает применение АОТ в регенеративной медицине. Клиническая значимость АОТ определяется не только фактом обогащения, но и достижением достаточной тромбоцитарной плотности в конечном продукте. По данным ряда клинико-экспериментальных исследований, максимальная биологическая активность ожидается при концентрации тромбоцитов порядка $\geq 1 \times 10^6$ /мкл. При этом эффективность АОТ носит дозозависимый и потенциально нелинейный характер, поскольку чрезмерное повышение концентрации тромбоцитов и/или лейкоцитов может усиливать локальную воспалительную реакцию. Это определяет необходимость стандартизации методики приготовления и контроля качества продукта [5, 6, 54, 146]. Терапевтический потенциал АОТ в значительной степени связан с тем, что

тромбоциты выступают не только элементом гемостаза, но и активным «резервуаром» регуляторных молекул, высвобождаемых при их активации (Таблица 1).

Таблица 1 — Факторы роста и рецепторы

Фактор	Рецептор(ы)	Ключевые эффекты
Тромбоцитарный фактор роста (PDGF)	PDGFR (α/β)	Поддержка созревания сосудов: стимуляция пролиферации/миграции перицитов; опосредованное усиление VEGF-зависимой ангиогенной активности.
Фактор роста фибробластов (FGF)	FGFR	Пролиферация эндотелиальных и стромальных клеток; формирование коллатералей сосудов; созревание сосудистой стенки за счет влияния на перициты и гладкомышечные клетки; опосредованное усиление VEGF-зависимой ангиогенной активности; стимуляция развития мышц.
Трансформирующий фактор роста- β (TGF- $\beta 1/\beta 2$)	TGF-R	Регуляция матрикса и фиброгенеза; организация эндотелиальных структур и поддержание жизнеспособности эндотелия; индукция экспрессии VEGF и других медиаторов репарации.
Инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1)	IGF-R	Снижение апоптоза и поддержка репаративной активности; миграция/пролиферация клеток-предшественников эндотелия; участие в регенерации нервных волокон.
Эпидермальный фактор роста (EGF)	EGFR	Митогенный и миграционный стимул для клеток; усиление продукции проангиогенных факторов, включая VEGF; восстановление эпителиально-стромальных взаимодействий.
Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF)	VEGFR-2 (KDR/Flk-1)	Ключевой драйвер эндотелиальной пролиферации и миграции; повышение сосудистой проницаемости; активация ангиогенеза и поддержка эндотелиального «митотического» ответа; ингибирование патологического ангиогенеза.
	VEGFR-1 (Flt-1)	Регуляция ранних этапов сосудистого ответа; влияние на клеточную миграцию (в том числе моноцитарно-макрофагальная линия); ингибирование патологического ангиогенеза; ангиогенный каскад
	VEGFR-3	Опосредует процессы лимфангиогенеза, включая усиление клеточного деления, хемотаксиса и фенотипического созревания клеток лимфатического эндотелия.
	Neuropilin-1 / Neuropilin-2	Потенцирование VEGFR-2-зависимого сигнала и повышение чувствительности эндотелиальных клеток к VEGF.
	Heparan sulfate proteoglycans	Фиксация VEGF в тканевом микроокружении («локальное депо») и облегчение взаимодействия лиганда с рецепторными комплексами.

В составе АОТ идентифицирован широкий спектр факторов роста и цитокиноподобных медиаторов, среди которых ключевую роль в контексте репарации тканей и ангиогенеза традиционно отводят VEGF, EGF, IGF-1, PDGF-

AA, PDGF–AB, PDGF–BB, фактору роста гепатоцитов (HGF), FGF, TGF– β 1, TGF– β 2. Данные компоненты описываются как биологические регуляторы, способные модулировать миграцию и пролиферацию клеток, стимулировать неоангиогенез, влиять на ремоделирование внеклеточного матрикса и тем самым создавать условия для восстановления структурной целостности тканей. Подобный «мультифакторный» профиль АОТ рассматривается в литературе как одно из объяснений его потенциальной клинической эффективности в рамках различных направлений регенеративной медицины [215, 230]. Помимо факторов роста, АОТ содержит компоненты системы свертывания крови и ее регуляторы, включая фактор V, фактор IX, антитромбин, фактор S, ингибиторы протеаз (в частности, *protease nexin*–1 и –2) и ингибитор пути тканевого фактора, что отражает исходную физиологическую роль тромбоцитарного звена в коагуляции и локальном контроле воспалительно–репаративных реакций. В контексте клеточной биологии следует отметить наличие на поверхности тромбоцитов интегральных мембранных гликопротеинов и рецепторных комплексов, участвующих в адгезии и активации (включая α IIb β 3 и комплекс GPIb α –IX–V), что обеспечивает их взаимодействие с сосудистой стенкой и белками внеклеточного матрикса и определяет запуск каскада высвобождения биоактивных молекул [215, 230].

Механизм высвобождения факторов роста из тромбоцитарных α –гранул инициируется при контакте тромбоцитов с поврежденными тканями и соответствующими сигналами микроокружения [58, 214, 230].

Практическая привлекательность АОТ определяется не только биологической обоснованностью, но и организационными преимуществами: это аутологичный продукт, получаемый из венозной крови пациента, что снижает риск иммунологических и трансмиссивных осложнений. Дополнительно подчеркиваются относительная технологическая простота и экономическая доступность его получения [58, 214, 230]. Вместе с тем клинические эффекты АОТ существенно зависят от характеристик конечного продукта – концентрации тромбоцитов, наличия лейкоцитов, способа активации и параметров центрифугирования. Это требует унификации протоколов и корректного описания

состава АОТ при интерпретации результатов исследований и сравнении данных разных авторов [39, 102].

1.3.2. Безопасность применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста

Любой регенеративный подход, включая АОТ, должен оцениваться прежде всего с позиции безопасности. Аутологичные биопродукты более 20 лет применяются в различных областях хирургии и реконструктивной медицины, и в доступной литературе не описано случаев развития онкологического заболевания в результате применения аутологичных клеточных продуктов [86]. Косвенные данные о хорошей переносимости АОТ получены в крупных клинических выборках вне андрологии. В исследовании А. N. Patel и соавт. (2016) при анализе 2000 пациентов в кардиохирургии оценивали добавление аутологичной АОТ к стандартному ведению после стернотомии, что имеет значение с точки зрения практической безопасности метода [86].

В реконструктивной хирургии молочной железы описано применение аутологичного жирового трансплантата, смешанного с АОТ, с акцентом на переносимость и реконструктивные результаты [97]. Одновременно в литературе обсуждается теоретическая двойственность тромбоцитарных продуктов в онкологии: возможное улучшение заживления сочетается с гипотетическим влиянием факторов роста на опухолевое микроокружение [45, 97, 119, 142, 175, 202, 229]. Подобная позиция отражена в работах Е. D. Spartalis и соавт. (2014, 2017), где акцент сделан не на доказанном повышении онкологического риска, а на необходимости осторожной интерпретации данных и стандартизации протоколов АОТ при применении в онкологических когортах [175, 202].

Практически значимым примером оценки онкологической нейтральности АОТ является исследование С. Eichler и соавт. (2020) [171], включившее 163 пациентки после органосохраняющего лечения или мастэктомии по поводу РМЖ. При интраоперационном применении АОТ в области сторожевых лимфатических

узлов в течение около 30 месяцев наблюдения не получено данных о рецидивировании или метастазировании заболевания. В последующем исследовании тех же авторов у 35 женщин с РМЖ после завершения химиотерапии при медиане наблюдения 45 месяцев также не зарегистрировано опухолевых рецидивов, а показатели безрецидивной и общей выживаемости не ухудшались [172].

Н. Тао и соавт. (2025) [43] представили открытое рандомизированное контролируемое исследование, в котором оценивали эффективность и безопасность аутологичного тромбоцитарного геля (autologous platelet-rich gel, APRG) у онкологических пациентов (ЗНО головы и шеи, РМЖ, рак шейки матки). Конкретных сроков наблюдения авторы не обозначили, уточняется лишь период «до полного заживления». В период наблюдения в группе APRG не зарегистрировано ни одного нежелательного явления, связанного с лечением в основной исследуемой группе [43].

В плацебо-контролируемом исследовании М. Barwĳuk и соавт. (2024) [206] интраоперационное применение АОТ у пациенток с гинекологическими ЗНО сопровождалось снижением риска расхождения раны, интенсивности боли и потребности в морфине, при отсутствии нежелательных явлений [206]. В рандомизированном контролируемом пилотном исследовании А. Rossi и соавт. (2026) [178] у пациенток, перенесших лечение РМЖ и имеющих эндокринно-индуцированную либо персистирующую химиоиндуцированную алопецию, АОТ вводили интрадермально по дизайну split-scalp (контроль — контралатеральная «необработанная» сторона) ежемесячно в течение 3 месяцев с оценкой на 12 неделе и опциональным продолжением до 24 недели. Клинических признаков ятрогенной диссеминации опухолевых клеток не выявлено. [178].

При этом следует подчеркнуть, что переносимость и отсутствие сигналов риска в отдельных когортах не эквивалентны доказательству онкологической безопасности для всех клинических ситуаций: требуются стандартизированные протоколы приготовления АОТ, корректная стратификация по риску, а также более длительные наблюдения с онкологическими конечными точками [171].

Данные по безопасности клеточно-тканевых технологий у мужчин с ЭД после радикальной простатэктомии ограничены ранними исследованиями стромально-васкулярной фракции жировой ткани. В исследовании I фазы М. К. Naahr и соавт. (2016) [194] после однократного интракавернозного введения СВФ серьезных нежелательных явлений не зарегистрировано; отмечались преимущественно локальные и транзиторные реакции. Аналогичные данные приведены и в публикации с 12-месячным наблюдением [21]. Однако открытый дизайн, малая выборка и отсутствие контрольной группы не позволяют сделать окончательные выводы о безопасности и эффективности метода.

В клинике Мэйо было инициировано одноцентровое открытое проспективное исследование интраоперационного применения АОТ в область нейроваскулярных пучков при нервосберегающей РПЭ, однако его результаты в открытом доступе не опубликованы [98, 110].

Таким образом, имеющиеся клинические данные и опыт применения аутологичных тромбоцитарных и жировых/клеточных продуктов в других областях медицины в целом поддерживают благоприятный профиль ранней безопасности, однако вопрос онкологической нейтральности при использовании биологически активных препаратов требует стандартизации протоколов, строгого отбора пациентов и накопления доказательств в исследованиях с долгосрочными онкологическими исходами, особенно в популяциях с онкологическим анамнезом.

1.3.3. Аутоплазма, обогащенная тромбоцитарными факторами роста, в коррекции эректильной дисфункции: обзор литературы

С учетом ограниченности клинических исследований по применению АОТ в коррекции ЭД после РПЭ целесообразно представить существующие эксперименты и прототипы.

В экспериментальной работе Xie-Gang Ding и соавт. (2009) [210] на модели повреждения кавернозного нерва у крыс показано, что интракавернозное введение АОТ через 3 месяца сопровождалось статистически значимым увеличением

интракавернозного давления и степени миелинизации аксонов по сравнению с нелеченой группой, хотя показатели не достигали уровня контроля. Авторы сделали вывод о частичном восстановлении эректильной функции и более благоприятных нейроморфологических характеристиках на фоне АОТ [210].

В серии исследований С. С. Wu и Y. N. Wu (2012; 2013) [158, 213] на модели двустороннего повреждения кавернозных нервов применение АОТ также сопровождалось улучшением функциональных и тканевых показателей: повышением интракавернозного давления, увеличением числа миелинизированных волокон, снижением выраженности фиброза и апоптоза в кавернозной ткани, а также повышением активности nNOS. Эти данные указывают на нейропротективный, антифибротический и гемодинамически значимый эффект АОТ.

В работе С. Н. Liao и соавт. (2023) [73] изучали нейропротективный потенциал АОТ, применяемой интракавернозно и локально в зоне простатэктомии в виде АОТ-клея. На модели двустороннего повреждения кавернозных нервов локальная аппликация АОТ-клея обеспечивала лучшие функциональные результаты по сравнению с интракавернозным введением, включая более высокие значения $\max$ ICP/MAP, сохранность нервных структур, уменьшение демиелинизации, ограничение фиброза и поддержание структуры гладкомышечной ткани. При этом комбинация двух методик не продемонстрировала явного синергизма [73]. Важно подчеркнуть, что все результаты, продемонстрированные выше, выполнялись в условиях контролируемой доклинической модели; они демонстрируют биологическую правдоподобность подхода и формируют основу для клинической трансляции, но не заменяют доказательства эффективности у пациентов.

Наиболее концептуально «прямой» с позиции пенильной реабилитации клинический протокол применения АОТ при РПЭ представлен исследованием Mayo Clinic (ClinicalTrials.gov ID: NCT02957149), предусматривающий интраоперационное нанесение АОТ на область сосудисто-нервных пучков при нервосберегающей РПЭ с последующей оценкой безопасности и функционального

восстановления, однако развернутые результаты исследования в открытых источниках отсутствуют [98]. В клинической литературе по клеточным технологиям после радикальной простатэктомии ключевыми являются работы М. К. Нааhr и соавт. [21, 194], в которых оценивали однократное введение стромально-васкулярной фракции жировой ткани у мужчин со стойкой постпростатэктомической ЭД. Авторы показали клинически значимое восстановление эректильной функции преимущественно у континентных пациентов, тогда как у инконтинентных мужчин выраженного эффекта не отмечено. Эти результаты указывают на потенциальную эффективность метода в определенной подгруппе пациентов, однако ограничены открытым одноцентровым дизайном, малой выборкой и отсутствием контрольной группы, что требует подтверждения в рандомизированных исследованиях.

Для обоснования актуальности исследования проведен анализ доступной доказательной базы по применению АОТ-терапии при ЭД, не ассоциированной с РПЭ. Выявлено 20 клинических исследований, суммарно включавших более 2000 мужчин. Среди них преобладали рандомизированные контролируемые исследования (n=6, включая 3 плацебо-контролируемых) и проспективные когортные исследования (n=11); дополнительно включено 1 ретроспективное исследование. Основные характеристики и результаты наиболее крупных работ систематизированы в таблице 2 [6, 19, 34, 37, 42, 64, 66, 69, 74, 99, 111, 116, 140, 168, 170, 173, 184, 200, 211, 220, 231].

Таблица 2 — Клинические исследования применения АОТ, у пациентов с эректильной дисфункцией: сводная характеристика

Источник (год)	Характеристика АОТ	Количество пациентов	Ключевые результаты
J. J. Banno и соавт., 2017; [211]	АОТ: однократная инъекция; ежедневное использование вакуумного устройства.	n=9	Отмечена тенденция к росту МИЭФ–5 без достижения статистической значимости ($p > 0,05$).

Продолжение таблицы 2

Источник (год)	Характеристика АОТ	Количество пациентов	Ключевые результаты
C. S. Kumar, 2017 [116]	АОТ: 1 инъекция/мес. в течение 5 мес; дополнительно вакуум-терапия.	n=1220	Субъективное удовлетворение лечением сообщили около 70% пациентов; средняя прибавка длины полового члена ≈ 35 мм.
E. L. Matz и соавт., 2018 [140]	АОТ (активация 10% CaCl ₂): 1–8 инъекций (в среднем 2,1).	n=5	Средний прирост МИЭФ–5 составил 4,14 балла.
S. Alkhayal и соавт., 2018 [37]	Инъекционная терапия АОТ по протоколу P-Shot.	n=61 (из 267)	МИЭФ–5 увеличился ($p < 0,001$); клиническое улучшение отметили 54 пациента (88,5%).
A. Ruffo и соавт., 2018 [220]	Группа А: ЭУВТ — 6 сеансов (1500 имп./сеанс). Группа В: ЭУВТ — 6 сеансов + 6 инъекций АОТ (1 раз в 2 недели).	n=60	Через 6 мес: Группа А — МИЭФ-5 11→18, ППО-Q2 48%→62%, ППО-Q3 28%→48%; Группа В — МИЭФ-5 10→22, ППО-Q2 52%→75%, ППО-Q3 30%→62%. НЯ не зарегистрированы.
A. Ruffo и соавт., 2019; [69]	Группа 1: ЭУВТ — 2 раза/нед. 6 нед. Группа 2: ЭУВТ — 2 раза/нед. + АОТ — 1 раз/нед. 6 нед.	n=113 (группа 1 n=58, группа 2 n=55)	На 12 нед. отмечено улучшение МИЭФ–5, PSV в обеих группах ($p < 0,05$); к 24 нед. эффект в группе описан как более выраженный ($p < 0,05$).
M. F. Raaiя и соавт., 2019 [74]	АОТ: еженедельные инъекции в течение 2 мес. (интракавернозно).	n=30	Улучшение МИЭФ–5 на 1–3 мес., доплер-показателей (PSV и EDV) при медикаментозной пробе ($p < 0,05$).
Y. Zasieda, 2020 [231]	Группа 1: ЭУВТ — 2 раза/нед. + АОТ — 1 раз/нед, 6 нед. Группа 2: ЭУВТ — 2 раза/нед, 6 нед.	64 (группа 1 n=32, группа 2 n=32)	К 12 нед. улучшение МИЭФ–5 ($p = 0,047$) и ШТЭ ($p = 0,007$); комбинированная терапия превосходила монотерапию ЭУВТ ($p < 0,05$).
S. Geyik и соавт., 2021 [99]	Группа 1: ЭУВТ — 1 раз/нед. 5 нед. Группа 2: ЭУВТ + АОТ с интервалом 10–14 дней.	n=184 (группа 1 n=93; группа 2 n=91)	Через 6 мес. МИЭФ–5 повысился в обеих группах ($p = 0,001$) без межгрупповых различий; в группе ЭУВТ+АОТ отмечено увеличение IELT в 1,5–3,5 раза (в среднем $\times 2,4$).
S. M. Wong и соавт., 2021 [34]	АОТ: 3 инъекции с интервалом 3 недели.	n=29	Отмечено улучшение МИЭФ–5 с $12,03 \pm 5,10$ до $16,59 \pm 5,50$ ($p < 0,001$).
A. S. Zaghloul и соавт., 2021 [200]	АОТ: 1 раз/нед. 8 нед; тадалафил 5 мг/сут» (1 мес).	n=34	Через 3 мес. отмечен прирост МИЭФ ($p < 0,001$); PSV и RI не изменялись ($p > 0,05$).
T. Tas и соавт., 2021 [64]	АОТ: 3 инъекции каждые 15 дней.	n=31	Улучшение МИЭФ–5 и индекса сексуального удовлетворения на 1, 3 и 6 мес. ($p < 0,001$; $p = 0,002$).

Продолжение таблицы 2

Источник (год)	Характеристика АОТ	Количество пациентов	Ключевые результаты
К. Sajjad и соавт., 2021 [66]	Группа А: ЭУВТ — 2 раза/нед. 3 нед. с повтором цикла через 3 нед. Группа В: АОТ — еженедельно 6 нед.	n=60 (по 30 в группе)	К 3 мес. отмечено улучшение по МИЭФ–5, ШТЭ и SEAR в обеих группах ($p < 0,05$) без достоверных межгрупповых различий ($p > 0,05$).
Е. Poullos и соавт., 2021 [170]	Фаза 1: 2 инъекции АОТ или 2 инъекции плацебо (0,9% NaCl); через 1 мес. — кроссовер.	n=60	На 1, 3 и 6 мес. отмечено улучшение МИЭФ–5 и ППОQ3 ($p < 0,005$).
А. Schirmann и соавт., 2022 [168]	АОТ: 3 инъекции с интервалом 15 дней.	n=15	МИЭФ–5: +5 баллов на 1 мес. ($p = 0,001$), +4 на 3 мес. ($p = 0,003$), +3 на 6 мес. ($p = 0,022$).
А. S. Zaghoul и соавт., 2022 [42]	АОТ: 3 инъекции с интервалом 4 недели; тадалафил 5 мг/сут	n=48 Подгруппы: СД (n=24) и без СД (n=24).	МИЭФ–5 улучшился у пациентов с СД (8,04→12,1; $p = 0,003$) и без СД (10,2→14,8; $p = 0,001$); повышение PSV и ШТЭ ($p < 0,05$).
Н. Shaher и соавт., 2023 [111]	АОТ: 3 инъекции с интервалом 2 недели (n=54) vs плацебо (NaCl 0,9%) 3 инъекции (n=54).	108	Улучшение на 1 и 3 мес. по данным ФДГ сосудов полового члена, МИЭФ-5, ППО-Q2/Q3 ($p < 0,001$).
Т. А. Masterson и соавт., 2023 [173]	АОТ: 2 инъекции с интервалом 1 месяц vs плацебо (0,9% NaCl) 2 инъекции.	n=61 (АОТ n=28, плацебо n=33)	Межгрупповых различий по МИЭФ–5, PSV и RI не получено.
Д. Francomano и соавт., 2023 [184]	АОТ: однократная инъекция.	n=150	Улучшение по МИЭФ–5 и PSV у ~80% пациентов ($p < 0,0001$).
М. В. Епифанова и соавт., 2024 [6, 19]	Группа 1: ЭУВТ. Группа 2: АОТ+ЭУВТ (активация эффектом ЭУВТ). Группа 3: АОТ+ЭУВТ (активация CaCl ₂).	n=100 (группа 1 n=20, группа 2 n=40, группа 3 n=40).	В 2 группах отмечено улучшение МИЭФ–5, ППО и ШТЭ к 60 дню ($p < 0,05$). Увеличение PSV, RI было более выражено в комбинированных группах ($p < 0,05$).

Проведенный обзор клинических исследований по применению АОТ при ЭД указывает на формирующуюся, но методологически неоднородную доказательную базу. В большинстве работ изучалась преимущественно васкулогенная ЭД, что имеет принципиальное значение для интерпретации результатов, поскольку предполагаемые механизмы АОТ — модуляция ангиогенеза, ремоделирование тканей, противовоспалительное действие и влияние на микроциркуляцию —

патогенетически наиболее релевантны именно при сосудистом фенотипе ЭД [6, 19, 34, 37, 42, 64, 66, 69, 74, 99, 111, 116, 140, 168, 170, 173, 184, 200, 211, 220, 231].

В целом клинические данные свидетельствуют о тенденции к улучшению субъективных и функциональных показателей эректильной функции. В большинстве исследований по шкале МИЭФ-5 отмечалась статистически значимая положительная динамика по сравнению с исходным уровнем, а также улучшение показателей ППО и ШТЭ. Вместе с тем в части работ, включая плацебо-контролируемые, достоверных межгрупповых различий не получено. Данные фармакодоплерографии остаются противоречивыми: в одних исследованиях регистрировалось увеличение PSV, в других гемодинамические изменения отсутствовали, что может быть связано с неоднородностью популяций и различиями исследовательских протоколов [6, 19, 34, 37, 42, 64, 66, 69, 74, 99, 111, 116, 140, 168, 170, 173, 184, 200, 211, 220, 231].

Наиболее воспроизводимые эффекты чаще наблюдались при использовании АОТ в составе комбинированных схем, в том числе с ингибиторами ФДЭ-5 и/или ЭУВТ, что позволяет предполагать синергизм при воздействии на разные звенья патогенеза. Профиль безопасности АОТ в целом оценивается как благоприятный: преобладали кратковременные местные реакции, тогда как серьезные осложнения описывались единично. Основным ограничением остается выраженная гетерогенность исследований, включая различия в методиках приготовления и активации АОТ, объеме препарата, количестве процедур, а также недостаточную характеристику клеточного состава и дозы тромбоцитов. Это не позволяет рассматривать АОТ как унифицированный биопродукт и затрудняет формирование стандартного клинического протокола [6, 19, 34, 37, 42, 64, 66, 69, 74, 99, 111, 116, 140, 168, 170, 173, 184, 200, 211, 220, 231].

Следует подчеркнуть, что настоящая диссертационная работа посвящена применению АОТ у пациентов с ЭД после радикальной простатэктомии, где ведущими являются нейрогенные механизмы, гипоксия кавернозной ткани, развитие фиброза и нарушение веноокклюзивного механизма. Поэтому результаты исследований при васкулогенной ЭД не могут быть напрямую перенесены на

постпростатэктомическую популяцию. Вместе с тем они подтверждают общую переносимость и безопасность инъекционных протоколов АОТ, демонстрируют потенциальную клиническую результативность и обосновывают целесообразность изучения АОТ как компонента пенильной реабилитации после РПЭ с учетом особенностей патогенеза и применения унифицированного протокола.

1.3.4. Экстракорпоральная ударно–волновая терапия при лечении эректильной дисфункции: обзор литературы

Экстракорпоральная ударно–волновая терапия (ЭУВТ) рассматривается как компонент реабилитации эректильной функции после радикальной простатэктомии. Метод основан на контролируемом воздействии акустических импульсов на ткани полового члена, что запускает процессы механотрансдукции и внутриклеточные сигнальные реакции в эндотелиоцитах, гладкомышечных клетках, нейрональных структурах и фибробластах. Биологический ответ зависит от характеристик генератора и параметров воздействия, включая источник ударной волны, плотность потока энергии, частоту, число импульсов и топографию аппликации, что определяет вариабельность клинических эффектов и необходимость стандартизации протоколов [79, 91, 130, 131, 133, 141, 143, 221]. В клинических рекомендациях ЭУВТ рассматривается как регенеративный метод коррекции ЭД [65]. С патофизиологической точки зрения ЭУВТ воздействует на ключевые звенья постпростатэктомической ЭД, включая эндотелиальную дисфункцию, гипоперфузию кавернозной ткани, нейрогенное повреждение и фиброзное ремоделирование. Описано повышение продукции оксида азота и активация NO-зависимых путей, усиление экспрессии ангиогенных медиаторов, включая VEGF и FGF, а также признаки нейропротективного и нейрорепаративного действия. Кроме того, обсуждается способность ЭУВТ снижать выраженность оксидативного стресса, ограничивать ишемически-реперфузионное повреждение, уменьшать апоптоз и замедлять атрофию гладкой мускулатуры кавернозной ткани, что теоретически может снижать риск

формирования стойкой веноокклюзионной недостаточности [49, 63, 70, 81, 84, 135, 169, 199] (Рисунок 1).

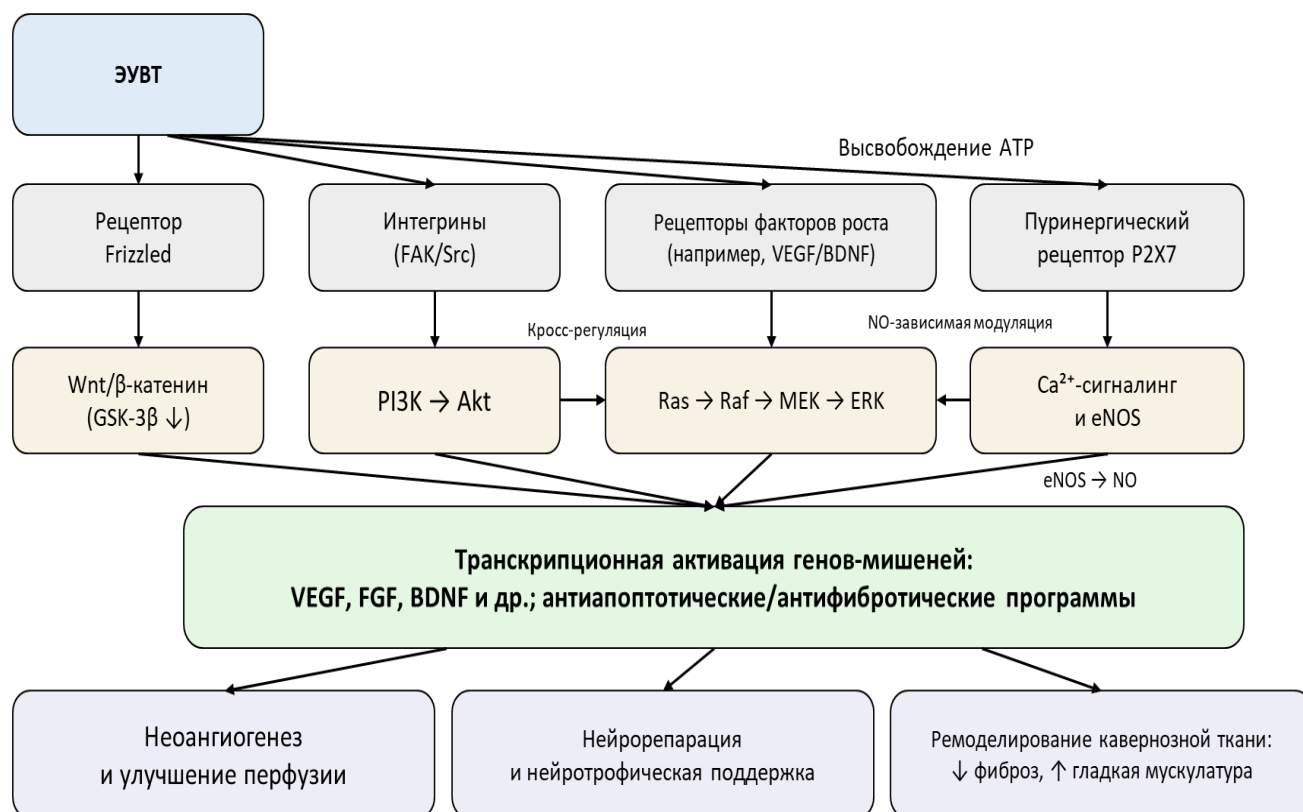


Рисунок 1 — Ключевые клеточные сигнальные каскады, модулируемые экстракорпоральной ударно–волновой терапией

Наконец, в ряде работ показана индукция нейротрофных факторов (в частности, BDNF и нейротрофина–3), а также стимуляция стволовых и прогениторных клеточных популяций в кавернозной ткани; данные эффекты рассматриваются как часть регенеративного ответа, способного улучшать структурно–функциональное восстановление эректильного механизма (Рисунок 2) [49, 63, 70, 81, 84, 135, 169, 199].

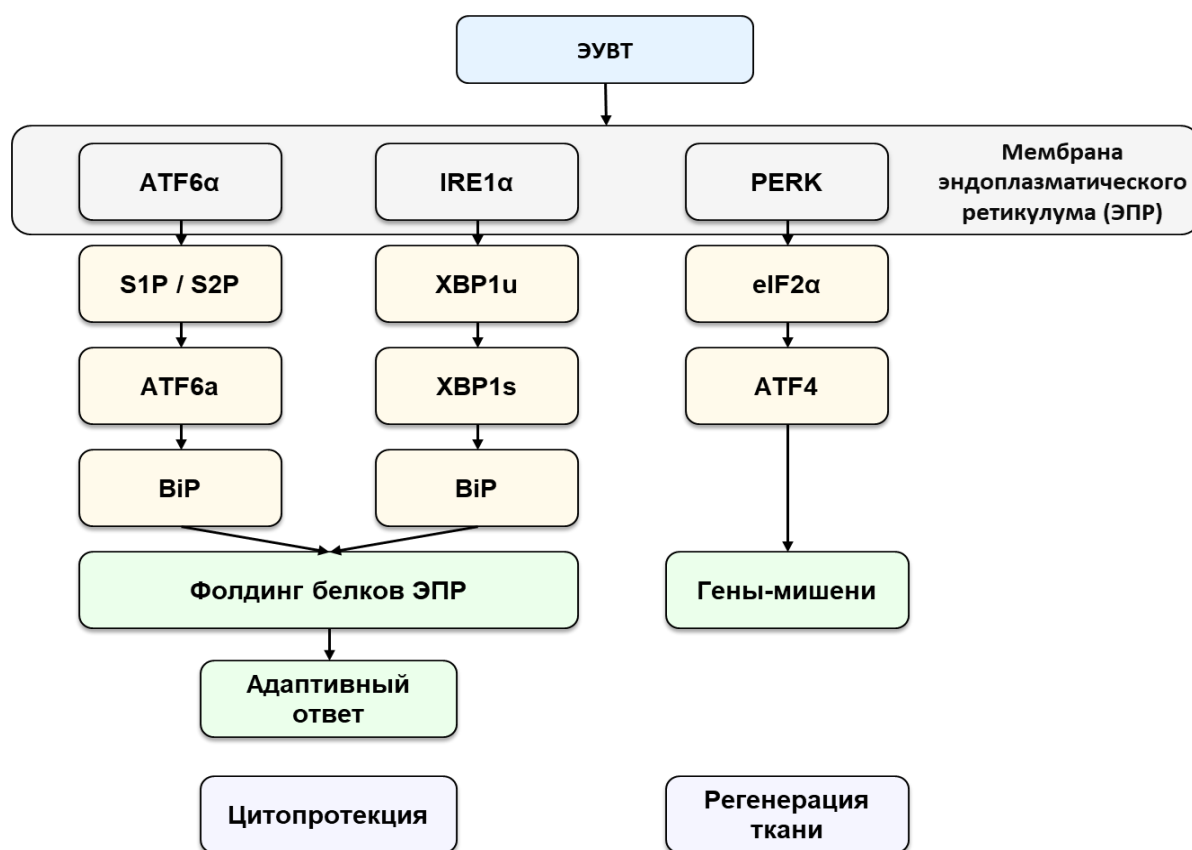


Рисунок 2 — Модуляция ответа на белки при ЭУВТ

Таким образом, ЭУВТ следует рассматривать не только как симптоматический, но и как потенциально патогенетически ориентированный метод, направленный на восстановление эндотелиального, нейронального и гладкомышечного компонентов кавернозной ткани. С учетом многофакторного характера постпростатэктомической ЭД применение ЭУВТ представляется обоснованным в составе мультимодальной пенильной реабилитации и комбинированных регенеративных подходов. Количество исследований по применению ЭУВТ у пациентов в рамках пенильной реабилитации после радикальной простатэктомии значительно больше, чем исследований по использованию АОТ-терапии. Включено 12 клинических исследований: 3 РКИ, 5 проспективных, 3 ретроспективных, 1 авторское наблюдение в рамках обзора литературы (Таблица 3).

Таблица 3 — Клинические исследования применения ЭУВТ у пациентов с ЭД, ассоциированной с радикальной простатэктомии: сводная характеристика

Источник (год)	Характеристика ЭУВТ	Количество пациентов	Ключевые результаты
А. Frey и соавт., 2016 [94]	ЭУВТ: 1 раз/нед. в течение 6 нед; 3000 имп./сеанс.	n=18	Улучшение эректильной функции по МИЭФ-5 ($p < 0,05$).
В. А. Stoykov и соавт., 2017 [132]	ЭУВТ: 1 раз/нед. в течение 6 нед; 3000 имп./сеанс.	n=21 (ЭУВТ n=10; контроль n=11)	Частичное восстановление по МИЭФ-5 описано в обеих группах, включая спонтанное улучшение в контроле.
W. Baccaglini и соавт., 2020 [216]	ЭУВТ: 1 раз/нед. в течение 8 нед; 2400 имп./сеанс.	n=92 (ИФДЭ-5+ЭУВТ n=46; ИФДЭ-5 n=46).	Значимое различие медиан МИЭФ-5 между группами, однако заранее заданный порог клинической значимости (≥ 4 балла) не достигнут; доля пациентов с МИЭФ-5 ≥ 17 не различалась.
А. Karakose и соавт., 2021 [114]	ЭУВТ: 2 раза/нед. в течение 6 нед; 1500 имп./сеанс	n=66 (ИФДЭ-5 n=32; ЭУВТ+ИФДЭ-5 n=34)	В группе ЭУВТ+ИФДЭ-5 через 6 месяцев МИЭФ-5 = $13 \pm 3,3$ против $7 \pm 2,9$, через 12 месяцев 18 ± 3 против $9 \pm 3,4$ ($p > 0,05$). В группе ЭУВТ+ИФДЭ-5 отмечается увеличение PSV ($p > 0,05$).
P. B. J. Ladegaard и соавт., 2021 [84]	ЭУВТ: 1 раз/нед. в течение 5 нед; 4000 имп./сеанс.	n=38 (ЭУВТ n=20; sham n=18)	Улучшение МИЭФ-5, ШТЭ в группе ЭУВТ на 4 и 12 неделях ($p < 0,05$); межгрупповое различие по МИЭФ-5 на 12 неделе ($p < 0,05$).
H. Porst, 2021 [179]	ЭД после нервосберегающей РПЭ: 6–10 сеансов ЭУВТ на фоне тадалафила 5 мг.	n=12	Восстановление эрекции, достаточной для секса, у 10/12.
I. Motil и соавт., 2022 [122]	ЭУВТ: 1 раз/нед. в течение 4 нед; 4000 имп./сеанс.	n=40 рандомизировано; n=32 в финальном анализе (16/16)	К 6–12 мес. улучшение ЭФ наблюдалось в обеих группах; на 2–3 мес. межгрупповой эффект ЭУВТ ($p < 0,05$).
S. W. Jang и соавт., 2023 [57]	ЭУВТ: 2 раза/нед. в течение 3 нед; 1500 имп./сеанс.	n=165 включено; n=80 завершили 6 мес. (ИФДЭ-5 n=39; ИФДЭ-5+ЭУВТ n=41)	Доля пациентов с ШТЭ ≥ 3 к 6 мес. была выше в группе ИФДЭ-5+ЭУВТ ($p = 0,034$).
Y. Kohada и соавт., 2023 [123]	ЭУВТ: 2 раза/нед. в течение 3 нед; два варианта времени старта терапии (4 и 8 неделя). 1500 имп./сеанс.	n=168 (ЭУВТ n=16; ИФДЭ-5 n=13; контроль n=139)	В группе ЭУВТ показатели SF выше контрольной группы через 6, 12, 60 мес. ($p < 0,05$). В группе ЭУВТ МИЭФ-5 были достоверно выше, чем в контрольной группе, через 24 и 60 мес. ($p < 0,05$). Различий между ЭУВТ и ИФДЭ-5 по SF и МИЭФ-5 нет ($p > 0,05$).

Продолжение таблицы 3

Источник (год)	Характеристика ЭУВТ	Количество пациентов	Ключевые результаты
Т. В. Pedersen и соавт., 2025 [31]	ЭУВТ: 1 раз/нед. в течение 6 нед; 3000 имп./сеанс	n=75; n=64 проанализировано (ЭУВТ n=32; sham n=32)	Межгрупповые различия по МИЭФ, ШТЭ на 24 нед. не выявлены; доля пациентов с ШТЭ ≥ 3 не увеличивалась в группе ЭУВТ.
R. Sholan и соавт., 2025 [128]	ЭУВТ: 2 раза/нед. в течение 6 нед; 3000 имп./сеанс.	n=104	Значимое улучшение МИЭФ–5 через 24–36 мес. у пациентов, получавших ЭУВТ с/без ИФДЭ–5; ЭУВТ+ИФДЭ–5 описана как более эффективная, чем моноЭУВТ ($p = 0,008$).

Резюмируя, из 993 пациентов, изначально включенных в клинические исследования, в 12 клинических исследованиях ЭУВТ проанализированы данные 365 пациентов [31, 57, 68, 84, 94, 114, 122, 123, 128, 132, 179, 216].

Отдельно следует отметить работу Т. S. Zewin и соавт. (2018) [75], в которой в рамках рандомизированного контролируемого исследования оценивали эффективность ЭУВТ у пациентов после нервосберегающей радикальной цистопроstatectомии по поводу мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. ЭУВТ сравнивали с ежедневным приемом силденафила 50 мг/сут в течение 6 месяцев и отсутствием активной реабилитации. В исследование включено 128 мужчин: ЭУВТ — 42, ИФДЭ-5 — 43, контроль — 43. Протокол ЭУВТ включал 12 процедур. Во всех группах после операции отмечалось выраженное снижение эректильной функции с последующим постепенным восстановлением. К 9-му месяцу доля пациентов с ШТЭ ≥ 3 составила 76,2% в группе ЭУВТ, 79,1% в группе ИФДЭ-5 и 60,5% в контрольной группе, однако статистически значимых межгрупповых различий по ШТЭ и домену EF шкалы МИЭФ не получено. Значимых изменений по данным ФДГ сосудов полового члена также не зарегистрировано [53, 75].

Имеющиеся данные по ЭУВТ остаются гетерогенными по типу аппаратов, параметрам воздействия, срокам начала терапии после операции, длительности курса и сопутствующей фармакотерапии. В целом ЭУВТ характеризуется благоприятным профилем переносимости и в ряде, преимущественно небольших,

исследований ассоциируется с ранним улучшением субъективных показателей эректильной функции. При комбинировании с ИФДЭ-5 эффект нередко был более выраженным, а более перспективными выглядели схемы раннего начала терапии. Вместе с тем совокупность рандомизированных данных, включая отрицательное sham-контролируемое исследование, не позволяет рассматривать ЭУВТ как однозначно эффективный метод реабилитации ЭД после РПЭ. На данном этапе ее целесообразно рассматривать как потенциальный компонент комбинированных протоколов при стандартизированных параметрах воздействия, раннем старте и контроле сопутствующей терапии [31, 51, 57, 68, 78, 84, 94, 114, 122, 123, 128, 130, 132, 134, 179, 216].

Эти выводы согласуются с мета-анализом 2025 г. [130], включившим 10 исследований [31, 57, 68, 84, 94, 114, 122, 123, 128, 216]. Авторы подчеркивают необходимость крупных многоцентровых sham-контролируемых РКИ с достаточной статистической мощностью и длительным наблюдением, стандартизацией параметров ЭУВТ, унификацией сопутствующей терапии и использованием клинически значимых конечных точек, дополненных объективными инструментальными методами оценки.

В рамках данной диссертационной работы следует представить работы, оценивающие эффективность ЭУВТ при лечении эректильной дисфункции для объективизации применения, не ассоциированной с РПЭ. Так как есть один обзор систематических обзоров и мета-анализов [70], а также 7 мета-анализов с 2017 по 2025 гг. [67, 71, 78, 80, 88, 201, 204]. В систематический обзор J. Desai и соавт. (2025) [88] включено 87 исследований, характеризующихся очень высокой гетерогенностью по типу ЭД, исходной тяжести нарушений, возрасту пациентов, длительности заболевания, протоколам лечения и используемым устройствам. Среди них васкулогенная ЭД составила 39%, органическая — 21%, постпростатэктомическая — 11%, смешанная — 14%. По дизайну в обзор вошли 40 серий случаев без контроля, 15 когортных исследований с нерандомизированным контролем и 32 РКИ. Среди 77 исследований, не включавших постпростатэктомическую ЭД, в 92% работ отмечено статистически

значимое улучшение по сравнению с исходным уровнем. В 33 исследованиях, где были доступны средние значения МИЭФ-5, показатель увеличился в среднем с 13,7 до 19,5 балла при среднем сроке наблюдения около 18 недель ($p < 0,001$). Среди 47 когортных исследований и РКИ в 20 работах ЭУВТ была статистически значимо эффективнее sham- или контрольной терапии, в 5 улучшение отмечалось в обеих группах без межгрупповых различий, в 2 обе стратегии оказались неэффективными, а в 20 сравнение было невозможно. Для мета-анализа пригодными оказались 19 из 47 исследований; суммарный эффект составил $SMD = 1,53$ (95% ДИ 1,05–2,00; $p < 0,001$), что формально свидетельствует в пользу ЭУВТ [88].

1.4. Фиброзная трансформация полового члена у пациентов после радикальной простатэктомии: обзор литературы

В международной литературе постпростатэктомическая эректильная дисфункция рассматривается не только как следствие нейрогенного повреждения, но и как проявление структурного ремоделирования эректильной ткани, включающего апоптоз гладкомышечных клеток, уменьшение доли эластических элементов и прогрессирующую коллагенизацию кавернозных тел. Морфологические исследования показали, что уже в раннем послеоперационном периоде после РПЭ развиваются дезорганизация архитектоники кавернозной ткани, уменьшение гладкомышечного и эластического компонентов и нарастание коллагенового матрикса с тенденцией к прогрессированию к 12-му месяцу наблюдения [47, 105, 108, 113, 139, 144, 161, 165, 167, 181, 183, 185, 212]. Выраженная деформация полового члена и фиброзные изменения кавернозных тел могут ограничивать возможность полового акта даже при частичном восстановлении эректильной функции, снижать удовлетворенность лечением и затруднять применение отдельных методов, включая интракавернозную терапию. В связи с этим реабилитация пациентов после РПЭ должна включать не только оценку и лечение ЭД, но и скрининг кавернозного фиброза, БП. При выявлении

этих состояний их коррекция должна рассматриваться наряду с лечением эректильных нарушений, поскольку комбинированное течение влияет на функциональный прогноз и выбор лечебной тактики. В этом контексте регенеративные подходы, в том числе АОТ, целесообразно рассматривать не только как компонент терапии постпростатэктомической ЭД, но и как потенциальный способ воздействия на процессы тканевого ремоделирования [13]. При проведении систематического обзора существующих исследований по оценке эффективности применения АОТ при болезни Пейрони и/или кавернозном фиброзе обнаружено 11 исследований: 7 проспективных когортных [7, 36, 87, 154, 168, 193, 227], 1 ретроспективное [140], 3 плацебо–контролируемых (Таблица 4) [27, 28, 156].

Таблица 4 — Клинические исследования применения АОТ у пациентов с кавернозным фиброзом, болезнью Пейрони: сводная характеристика

Источник (год)	Характеристика АОТ	Количество пациентов	Ключевые результаты
R. Virag и соавт., 2014 [227]	АОТ: 4 процедуры (4–8 мл АОТ + 2 мл гиалуроновой кислоты), интервал 14 дней.	n=13	Период наблюдения около 9 мес: уменьшение угла деформации у 10/13 (77%) (в среднем ~30%); у 7/13 (53%) — уменьшение плотности/размеров бляшки.
R. Virag и соавт., 2017; проспективное когортное исследование [87]	АОТ: 4 инъекции (6 мл АОТ + 2 мл гиалуроновой кислоты) каждые 15 дней.	n=90	Снижение угла деформации примерно на 40% ($p < 0,001$) и уменьшение размеров бляшки примерно на 26% ($p < 0,001$); субъективное улучшение отметили 73% пациентов, положительную оценку результата — 70%.
E. L. Matz и соавт., 2018 [140]	АОТ, активированная 10% CaCl ₂ : 1–8 инъекций (в среднем 2,1).	n=12	Субъективно уменьшение искривления отметили 80% пациентов; прирост МИЭФ–5 в среднем на 4,1 балла.
M. Notsek и соавт., 2019 [156]	Группа АОТ: инъекции АОТ; контроль: инъекции 0,9% раствора NaCl.	n=59 (АОТ n=32; 0,9% NaCl n=27)	Через 6 мес. в группе АОТ уменьшение искривления и размеров бляшки, размягчение бляшки, снижение боли и улучшение МИЭФ–5 ($p < 0,05$).

Продолжение таблицы 4

Источник (год)	Характеристика АОТ	Количество пациентов	Ключевые результаты
Е. L. Matz и соавт., 2018 [140]	АОТ, активированная 10% CaCl ₂ : 1–8 инъекций (в среднем 2,1).	n=12	Субъективно уменьшение искривления отметили 80% пациентов; прирост МИЭФ–5 в среднем на 4,1 балла.
М. Notsek и соавт., 2019 [156]	Группа АОТ: инъекции АОТ; контроль: инъекции 0,9% раствора NaCl.	n=59 (АОТ n=32; 0,9% NaCl n=27)	Через 6 мес. в группе АОТ уменьшение искривления и размеров бляшки, размягчение бляшки, снижение боли и улучшение МИЭФ–5 ($p < 0,05$).
А. Schirmann и соавт., 2022 [168]	АОТ: 3 инъекции, интервал 15 дней.	n=17	Улучшение PDQ ($p = 0,002$; $0,015$; $0,017$); угол искривления: $40,4^{\circ} \rightarrow 28,6^{\circ}$ ($p = 0,007$); прирост МИЭФ–5 в течение 6 мес.
С. Achraf и соавт., 2022 [36]	АОТ: в среднем 6,1 инъекции.	n=65.	Снижение угла деформации ($p < 0,001$); уменьшение ВАШ, улучшение МИЭФ–5 ($p < 0,05$).
К. Y. Chu и соавт., 2023 [27]	Фаза 1: 2 инъекции с интервалом 2 нед. (АОТ 0,5 мл или плацебо). Фаза 2: перекрестное получение альтернативного препарата.	n=41	Болевой синдром: различий АОТ vs плацебо не выявлено ($p = 0,52$). PDQ снижался после получения АОТ во 2 фазе ($p = 0,02$). МИЭФ–5 без значимой динамики; искривление уменьшалось значимо в одной из фаз к 6 мес. ($p = 0,047$).
М. Alshuaibi и соавт., 2023 [154]	Туннелизация бляшки, инъекция 10–12 мл АОТ в бляшку, повторная туннелизация	n=36	Угол деформации снизился с $57,5 \pm 20,61^{\circ}$ до $40,86 \pm 25,13^{\circ}$ ($p = 0,0001$).
А. S. Zugail и соавт., 2023 [193]	6 сеансов раз в 4 недели: инъекция АОТ	n=54	Угол деформации уменьшился с $53,98 \pm 23,19^{\circ}$ до $30,09 \pm 20,61^{\circ}$ ($p = 0,001$); профиль безопасности оценен как благоприятный.
В. R. Ledesma и соавт., 2024 [28]	2 инъекции АОТ и 2 инъекции плацебо, затем перекрестное лечение в следующие 3 мес.	n=41	Снижение боли без динамики ($p = 0,52$). Снижение PDQ ($p = 0,020$); МИЭФ–5 без изменений; уменьшение искривления к 6 мес. ($p = 0,047$).
М. В. Епифанова и соавт., 2025 [7]	Группа 1 ЭУВТ n=20; Группа 2 АОТ+ЭУВТ (активация ЭУВТ) n=20.	40	АОТ+ЭУВТ: снижение и ВАШ PDQ ($p < 0,001$), уменьшение угла деформации и площади фиброза ($p < 0,01$); межгруппово комбинированная терапия превосходила ЭУВТ по боли и снижению площади фиброзной бляшки ($p < 0,001$ и $p = 0,003$ соответственно).

Обобщение доступных публикаций показывает, что клинический опыт применения АОТ при кавернозном фиброзе, БП ограничен и представлен преимущественно небольшими проспективными сериями и пилотными работами; вместе с тем в последние годы появились рандомизированные плацебо–контролируемые исследования перекрестного дизайна [27, 28, 156], что повышает уровень доказательств, но не устраняет проблему гетерогенности протоколов.

Наиболее устойчивым результатом является благоприятный профиль переносимости инъекций АОТ в кавернозные тела и зоны фиброза. В опубликованных сериях и контролируемых исследованиях клинически значимых осложнений не описано; преобладали кратковременные местные реакции, типичные для инъекционных вмешательств. Это позволяет рассматривать метод как малоинвазивный и приемлемый по рискам при соблюдении техники введения и надлежащем отборе пациентов. Данные об эффективности более неоднородны. В большинстве когортных исследований сообщается о статистически значимом уменьшении угла деформации и тенденции к снижению болевого синдрома, особенно в активной фазе заболевания [7, 36, 87, 140, 154, 168, 193, 227]. Вместе с тем результаты плацебо-контролируемых кроссовер-исследований указывают на вариабельность эффекта, что подчеркивает значение дизайна и длительности наблюдения [27, 28, 156]. Влияние АОТ на эректильную функцию (по МИЭФ–5) оценивается противоречиво. В отдельных сериях отмечается повышение МИЭФ–5, однако в контролируемых испытаниях выраженной и устойчивой динамики, как правило, не получено. Существенным ограничением остается недостаточная инструментальная верификация изменений бляшки: во многих работах уменьшение ее размеров или размягчение описываются преимущественно клинически или субъективно. Объективный ультразвуковой контроль представлен лишь в отдельных исследованиях, включая работу М. В. Епифановой и соавт. (2025) [7], где показано уменьшение площади фиброза в группе АОТ и ЭУВТ. Это затрудняет оценку морфологического влияния АОТ на фиброзную ткань и сопоставление результатов между исследованиями.

Ключевым препятствием к формированию унифицированных рекомендаций остается методологическая разнородность вмешательства: различаются объем вводимого продукта, способы активации, количество и интервалы процедур, а также сочетание АОТ с механическими методами и гиалуроновой кислотой. В связи с этим перспективными являются исследования с четкой характеристикой АОТ, стандартизированными протоколами введения и заранее заданными клинически значимыми конечными точками. Рассмотрение данного вопроса имеет практическое значение для настоящей диссертационной работы, поскольку у части пациентов выявлены кавернозный фиброз и/или болезнь Пейрони, а также выполнено экспериментальное исследование применения ЭУВТ в сочетании с ферментными гелями.

1.4.1. ЭУВТ в коррекции фиброзной трансформации полового члена: обзор литературы

По аналогии с АОТ–терапией рассматривается возможность влияния ЭУВТ на фиброзную трансформацию полового члена, включая болезнь Пейрони и/или кавернозный фиброз. Суммарно включено 1026 пациентов с болезнью Пейрони: 5 РКИ, 2 проспективных нерандомизированных клинических исследования; 2 ретроспективных исследования (Таблица 5). По совокупности данных клинических исследований и двух мета-анализов [120, 222] ЭУВТ демонстрирует наиболее устойчивый клинический эффект в отношении купирования болевого синдрома при болезни Пейрони. Снижение боли по ВАШ и/или PDQ подтверждено как в рандомизированных, включая sham-контролируемые, исследованиях, так и в наблюдательных сериях.

Таблица 5 — Клинические исследования применения экстракорпоральной ударно-волновой терапии у пациентов с болезнью Пейрони: сводная характеристика

Источник (год)	Характеристика ЭУВТ	Количество пациентов	Ключевые результаты
A. Palmieri и соавт., 2009 [24]	ЭУВТ: 1 раз/нед. в течение 4 нед; 2000 имп./сеанс.	n=100 (ЭУВТ n=50; плацебо n=50)	Снижение ВАШ по сравнению с плацебо; уменьшение размеров бляшки. Межгрупповых различий по степени искривления и МИЭФ–5 нет.
S. Chitale и соавт., 2010 [121]	ЭУВТ: 1 раз/нед. в течение 6 нед; 3000 имп./сеанс.	n=36 (ЭУВТ n=16; sham n=20)	Через 6 месяцев: в обеих группах без динамики: углу искривления ПЧ, длины ПЧ МИЭФ–5, болевой синдром ($p > 0,05$).
G. Hatzichristodoulou и соавт., 2013 [90]	ЭУВТ: 1 раз/нед. в течение 6 нед; 2000 имп./сеанс.	n=102 (ЭУВТ n=51; sham n=51)	Боль уменьшилась у 17/20 (85,0%) пациентов в группе ЭУВТ, у 12/25 (48,0%) пациентов в группе плацебо ($p = 0,013$). Угол искривления ПЧ не уменьшился после ЭУВТ ($p = 0,66$), но ухудшилось у 20/50 (40%) и 12/49 (24,5%) пациентов в группах ЭУВТ и плацебо соответственно ($p=0,133$). Размер бляшек, ЭФ без динамики между двумя группами ($p > 0,05$).
M. di Mauro, G.I. Russo и соавт., 2019 [89]	ЭУВТ: 1 раз/нед. в течение 6 нед; 3000 имп./сеанс.	n=325	Площадь бляшки 1,78→1,53 см ² ($p < 0,001$); длина ПЧ в эрекции 13,0→14,0 см ($p < 0,001$); искривление 30,4°→25,0° ($p < 0,001$); боль (ВАШ) 7→3 ($p < 0,001$); домены PDQ — улучшение (все $p < 0,001$); домены МИЭФ — улучшение (все $p < 0,001$).
J. Mortensen и соавт., 2021 [32]	ЭУВТ: 1 раз/нед. в течение 5 нед; 2000 имп./сеанс.	n=32; n=30 завершили наблюдение (ЭУВТ n=15; sham n=15)	Через 6 мес: изменение искривления ПЧ –12,8° (ЭУВТ) vs –6,6° (sham), $p = 0,204$; изменение МИЭФ–5 –0,17 vs –3,06, $p = 0,086$; боль (ВАШ/PDQ) — различий между группами нет.
I. Sokolakis и соавт., 2022 [136]	ЭУВТ: 1 раз/нед. в течение 6 нед; 2000 имп./сеанс.	Исходно n=102 (ЭУВТ n=51; sham n=51); контрольный визит через 3 года: n=63 (ЭУВТ n=34; sham n=29)	ВАШ: купирование боли у 23 пациентов (16 в группе ЭУВТ, 7 в группе плацебо, $p = 0,005$) через 4 недели и у 22 пациентов (15 в группе ЭУВТ, 7 в группе плацебо, $p = 0,031$) через 3 года. Искривление ПЧ, ЭФ: различий между группами нет ($p > 0,05$).
K. Maiti и соавт., 2023 [137]	ЭУВТ: 1 раз/нед. в течение 6 нед; 1800 имп./сеанс.	n=25	Через 24 недели ≥3-балльное снижение ВАШ/полная ремиссия боли достигнута у 64% пациентов ($p < 0,05$); ≥50% уменьшение размера бляшки у 20% мужчин ($p < 0,05$). Угол искривления, длина ПЧ без значимых изменений ($p > 0,05$).

Продолжение таблицы 5

Источник (год)	Характеристика ЭУВТ	Количество пациентов	Ключевые результаты
К. Maiti и соавт., 2023 [137]	ЭУВТ: 1 раз/нед. в течение 6 нед; 1800 имп./сеанс.	n=25	Через 24 недели ≥ 3 -балльное снижение ВАШ/полная ремиссия боли достигнута у 64% пациентов ($p < 0,05$); $\geq 50\%$ уменьшение размера бляшки у 20% мужчин ($p < 0,05$). Угол искривления, длина ПЧ без значимых изменений ($p > 0,05$).
L. Spirito и соавт., 2024 [126]	ЭУВТ: 1 раз/нед. в течение 4 нед; 3000 имп./сеанс.	n=194	Искривление ПЧ ухудшилось к 3 мес. ($18,3 \rightarrow 21,5^\circ$; $p = 0,023$) и 12 мес. ($21,5 \rightarrow 28,6^\circ$; $p = 0,001$), далее без изменений ($28,6 \rightarrow 28,8^\circ$; $p = 0,335$). Боль снизилась к 3 мес. ($6,5 \rightarrow 3,1$; $p < 0,001$) и 12 мес. ($3,1 \rightarrow 1,0$; $p = 0,001$), далее без динамики ($1,0 \rightarrow 1,0$; $p = 0,074$). МИЭФ-5 повысился к 3 мес. ($14,5 \rightarrow 17,9$; $p = 0,001$), на 12 мес. изменений нет ($17,9 \rightarrow 18,5$; $p = 0,082$), в отдаленные сроки снизился ($18,5 \rightarrow 15,8$; $p = 0,003$).
J. J. Rassweiler и соавт., 2024 [125]	ЭУВТ (высокоэнергетическая): протоколы включали порядка 4000 имп./сеанс.	n=110; n=85 включено. Медиана наблюдения 228 мес. (6–288)	Снижение боли у 100% пациентов, у 65/85 (76%) — полное купирование болевого синдрома. Уменьшение угла искривления ПЧ у 43/85 (51%). 40/59 (68%) пациентов с ЭД 68% отметили улучшение ЭФ.

В то же время данные РКИ [24, 32, 90, 121, 136] не подтверждают убедимого межгруппового преимущества ЭУВТ в отношении уменьшения угла искривления; в отдельных работах отмечена тенденция к прогрессированию деформации у части пациентов. Наблюдательные исследования с крупными выборками [24, 89, 90, 125, 126, 136] описывают улучшение по ряду параметров, включая размер бляшки, длину полового члена, выраженность искривления и опросники, однако отсутствие рандомизации и контроля ограничивает причинно-следственную интерпретацию. Изменения по МИЭФ-5 также остаются гетерогенными: в одних работах отмечено временное улучшение, в других — отсутствие динамики или ухудшение в отдаленные сроки. Это закономерно, поскольку при болезни Пейрони сексуальная

функция определяется не только гемодинамикой, но и выраженностью деформации, болевым синдромом и психосексуальными факторами; поэтому МИЭФ-5 следует рассматривать как вторичный, а не основной исход.

Ключевыми ограничениями доказательной базы остаются гетерогенность протоколов ЭУВТ, разнородность исследуемых популяций и недостаточная стандартизация методов оценки деформации. Между исследованиями существенно различаются параметры воздействия, характеристики пациентов, стадия заболевания и наличие кальцинатов, а измерение искривления зависит от методики индуцированной эрекции, фотофиксации и техники расчета угла. Объективная оценка площади фиброза по данным УЗИ или МРТ представлена лишь в единичных работах.

Таким образом, дальнейшее развитие доказательной базы требует многоцентровых двойных слепых sham-контролируемых РКИ с четкой стратификацией пациентов, унифицированными протоколами ЭУВТ и объективизированной оценкой клинически значимых исходов [24, 32, 89, 90, 120, 121, 125, 126, 136, 137, 222].

1.4.2. Ферментотерапия и экстракорпоральная ударно-волновая терапия

Перспективным направлением профилактики и лечения кавернозного фиброза и фибропластических изменений при болезни Пейрони является применение ферментных гелей в ходе экстракорпоральной ударно-волновой терапии, в том числе у пациентов после радикальной простатэктомии. Предполагается, что механостимулирующее действие ЭУВТ, направленное на ремоделирование тканей и улучшение микроциркуляции, может дополняться локальным влиянием ферментных композиций на внеклеточный матрикс, что способно ограничивать прогрессирование фиброза.

Вместе с тем на момент выполнения настоящей работы в доступной литературе отсутствовали исследования, непосредственно оценивающие одновременное применение ферментных гелей в ходе ЭУВТ. Имеющиеся

публикации касаются преимущественно топического нанесения ферментных препаратов и их сочетания с методами трансдермальной доставки, а доказательная база ограничена отдельными наблюдениями и небольшими сериями случаев [10, 11, 14].

В связи с этим представляется актуальным изучение комбинированных подходов к коррекции фиброзных изменений тканей полового члена, особенно у пациентов после РПЭ. В настоящей диссертационной работе впервые представлены собственные результаты применения трех ферментных гелей при одновременном проведении ЭУВТ с анализом клинических и функциональных исходов. Предварительно была апробирована модель кавернозного фиброза и болезни Пейрони с использованием хлоргексидина этанола, а также его сочетания с абляцией кавернозных нервов.

Следует отметить, что в литературе имеется только одно экспериментальное исследование, в котором инъекции ChE у животных сравнивались с классической моделью TGF- β 1 [33, 38, 186, 187, 219]. Кроме того, одной из задач являлось формирование модели постпростатэктомической фиброзной трансформации с использованием сочетания абляции кавернозных нервов и интракавернозных инъекций ChE [92].

1.5. Симптомы нижних мочевых путей у пациентов после радикальной простатэктомии

СНМП после РПЭ представляют клинически значимый комплекс нарушений, влияющий на качество жизни пациентов в раннем и позднем послеоперационном периоде. Их целесообразно рассматривать по двум основным доменам: симптомы накопления и симптомы опорожнения. Особое место занимает стрессовое недержание мочи — наиболее частое и социально значимое функциональное осложнение после РПЭ, особенно в первые месяцы после удаления катетера [107, 118, 192, 223].

Недержание мочи после РПЭ носит преимущественно стрессовый характер и связано с многофакторным нарушением удерживающего аппарата, включая функциональную недостаточность наружного сфинктера, изменение опорных структур уретры и тазового дна, длину мембранозной уретры и особенности реконструкции пузырно-уретрального анастомоза. Восстановление удержания мочи является динамическим процессом: основной прирост континенции происходит в течение первых 12 месяцев, хотя у части пациентов улучшение продолжается до 24 месяцев [118]. Нервосберегающий подход ассоциирован с большей вероятностью полной континенции, особенно в ранние сроки после операции [124, 182].

В отличие от недержания, симптомы опорожнения после РПЭ имеют двойственную природу. Удаление предстательной железы как источника инфравезикальной обструкции у части пациентов может сопровождаться уменьшением выраженности СНМП, особенно при их исходной выраженности. Современные подходы к лечению включают поэтапную стратегию: консервативные меры, медикаментозную терапию у ограниченного числа пациентов и хирургические методы при персистирующем недержании мочи [118].

На этом фоне регенеративная медицина рассматривается как потенциальное направление, способное воздействовать на репарацию тканей, модуляцию воспаления, снижение фиброза и улучшение микроциркуляции. Наибольший интерес представляют клеточные технологии и АОТ-терапия. В большинстве клинических работ при постпростатэктомической инконтиненции использовалась локальная доставка в область уретрального сфинктера, что соответствует ключевому анатомическому субстрату удержания мочи. В проспективных исследованиях показано, что повторные инъекции АОТ в уретральный сфинктер могут сопровождаться уменьшением выраженности стресс-инконтиненции и улучшением субъективных и уродинамических показателей при приемлемом профиле безопасности, однако эти результаты требуют подтверждения в рандомизированных исследованиях и стандартизации протоколов [1, 29, 48, 52, 56,

59, 74, 208, 217]. Данные по улучшению СНМП после интракавернозного введения СВФ жировой ткани единичны и ограничены малой выборкой [21, 194].

Таким образом, оценка динамики СНМП у пациентов после РПЭ на фоне применения АОТ и ЭУВТ представляется обоснованной и актуальной. В целом современная доказательная база по реабилитации пациентов с эректильной дисфункцией после нервосберегающей радикальной простатэктомии указывает на многофакторный патогенез нарушений и необходимость патогенетически ориентированных мультимодальных подходов. Консервативные методы и классические схемы пенильной реабилитации характеризуются ограниченной воспроизводимостью эффекта, тогда как регенеративные технологии, включая АОТ и ЭУВТ, рассматриваются как перспективные направления. Это обосновывает проведение собственного исследования с унифицированным протоколом, корректной стратификацией и клинически значимыми конечными точками.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Настоящая диссертационная работа основана на результатах клинического и доклинического (экспериментального) исследований, выполненных в проспективном дизайне. Доклиническая часть была направлена на апробацию модели кавернозного фиброза и/или болезни Пейрони в условиях контролируемого эксперимента на лабораторных животных, половозрелых самцах крыс линии Wistar. Клиническая часть включала обследование и лечение пациентов с эректильной дисфункцией, ассоциированной с одно– или двусторонней нервосберегающей радикальной простатэктомией.

2.1. Доклинический этап исследования

2.1.1. Характеристика экспериментальных животных

Экспериментальная часть исследования была посвящена апробации и воспроизведению модели, отражающей патологические изменения, характерные для кавернозного фиброза и БП, и включала два этапа. Экспериментальные работы последовательно осуществлялись в Центральном виварии Научно–технологического парка биомедицины Сеченовского университета в период 2024–2025 гг. и выполнялись в рамках проекта № 033032–0–000. Доклиническое исследование прошло этическую экспертизу, было одобрено Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) (протокол № 25 от 13.05.2024 г.). В экспериментальную часть исследования были включены половозрелые самцы крыс линии Wistar в возрасте 10–12 недель с массой тела 250–300 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария при контролируемых параметрах микроклимата и освещения (12 часов свет / 12 часов темнота) с неограниченным доступом к воде и стандартному корму.

Первый этап (этап первичной апробации модели) выполнен с использованием 15 самцов крыс линии Wistar. Второй этап проведен на 55 самцах крыс линии Wistar. Все процедуры по содержанию, обращению с животными и выполнению манипуляций проводили с соблюдением действующих требований биоэтики и правил надлежащей лабораторной практики, отраженных в современных отечественных и международных регламентирующих документах.

2.1.2. Дизайн эксперимента №1. Апробация экспериментальных моделей фиброзной трансформации полового члена

В первую часть экспериментального исследования включили 15 половозрелых крыс линии Wistar ($n = 15$; масса тела 260 ± 20 г.). Животные были распределены на две группы. В контрольной группе ($n = 5$) выполняли серию шестикратных инъекций 0,9% раствора NaCl с недельным интервалом. В основной группе ($n = 10$) для воспроизведения фиброзного поражения кавернозных тел, белочной оболочки ПЧ проводили шестикратное введение 100 мкл химического агента (раствор 0,1% хлоргексидина глюконата в сочетании с 15% этанолом, разведенный физиологическим раствором) также с интервалом 1 неделя. Инъекционные манипуляции выполняли в условиях общей анестезии и миорелаксации: кетамин вводили интраперитонеально в дозе 75 мг/кг, ксилазин — 10 мг/кг. После достижения достаточной анальгезии проводили инъекцию в область белочной оболочки полового члена на уровне средней трети справа с использованием иглы 30G, вводимой под углом 75° , при этом соблюдали технику, исключаящую прямую травматизацию кавернозных тел. На 40 сутки после последней инъекции выполняли тест искусственной эрекции путем введения 0,6 мл физиологического раствора в кавернозное тело. Угол искривления определяли по фотодокументации с использованием цифрового транспортира. По завершении эксперимента № 1 животных выводили методом эвтаназии посредством ингаляции CO_2 . Далее выполняли ампутацию полового члена и направляли материал для морфологического анализа. Для гистологического исследования ткань

фиксируют в нейтральном забуференном формалине при объемном соотношении образца и фиксатора 1:40. Далее проводят стандартную гистологическую проводку через спирты возрастающей концентрации (70%, 80%, 96% и 100%), заливают в парафин и изготавливают срезы толщиной 3 мкм. Депарафинирование выполняют в ксилоле, регидратацию — в спиртах нисходящей концентрации (96%, 80%, 70% и 60%). Окраску проводят гематоксилином и эозином. Морфологическую оценку осуществляют с фокусом на состояние белочной оболочки и признаки формирования фиброзных бляшек.

2.1.3. Дизайн эксперимента №2. Исследование ферментных гелей с ЭУВТ на моделях фиброзной трансформации полового члена

Животные были распределены на 11 экспериментальных групп, по 5 самцов в каждой (Таблица 6). Крысы получали соответствующую терапию (Рисунок 3).

Использовались 3 геля с разным составом:

- «Ферменкол» — гель косметической линии EnTher® (косметическое средство; АО НПК «Высокие Технологии», Санкт-Петербург, РФ); это комплекс из 9 коллагенолитических протеаз (ферментов) животного происхождения, получаемых из морских беспозвоночных, который расщепляет избыточный коллаген в рубцах. Активное вещество составляет 0,01% (0,1 мг/г);
- «Пейрофлекс» — гель резорбирующий (средство местного действия; ООО «ЭСЭЙЧ ФАРМА», Москва, РФ); комплекс из супероксиддисмутазы, бромелайна, D-α-токоферола, сульфата магния;
- «Камелокс» — гель с коллагеназой (гель для кожи; косметическое средство для наружного применения; изготовитель; АО «ВЕРТЕКС», Россия).

Для воспроизведения модели фиброзного ремоделирования тканей полового члена применяли интракавернозное введение 15% спиртового раствора хлоргексидина. Протокол включал шесть инъекций с недельным интервалом (1 раз в 7 дней).

Таблица 6 — Распределение исследуемых животных в группы

Модель	Количество животных	№ группы	Препарат/доза на животное
Интактная группа (контрольный натив)	5♂	№1	—
Интракавернозная инъекция	5♂	№2	ChE
	5♂	№3	ChE + ЭУВТ
	5♂	№4	ChE + ЭУВТ с гелем «Ферменкол»
	5♂	№5	ChE + ЭУВТ с гелем «Пейрофлекс»
	5♂	№6	ChE + ЭУВТ с гелем с коллагеназой
Абляция КН + Интракавернозная инъекция	5♂	№7	Абляция КН+ ChE
	5♂	№8	Абляция КН + ChE + ЭУВТ
	5♂	№9	Абляция КН + ChE + ЭУВТ с гелем «Ферменкол»
	5♂	№10	Абляция КН + ChE + ЭУВТ с гелем «Пейрофлекс»
	5♂	№11	Абляция КН + ChE + ЭУВТ с гелем с коллагеназой

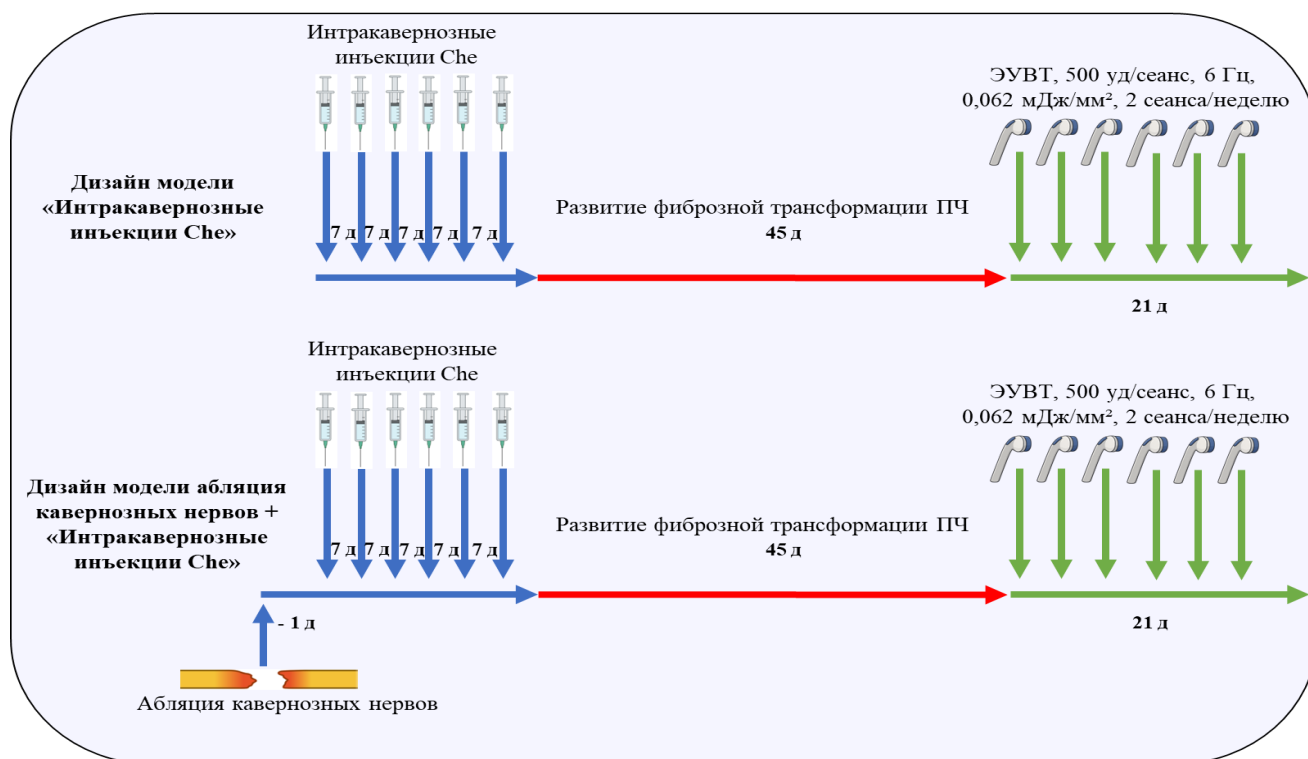


Рисунок 3 — Дизайн основного этапа эксперимента

Препарат вводили двусторонне в кавернозные тела по 100 мкл на каждую сторону. По завершении курса введений животных оставляли под наблюдением в

течение 45 дней, что обеспечивало формирование и стабилизацию морфологических изменений, соответствующих фиброзной перестройке тканей.

В группах №7–№11 перед началом курса интракавернозных инъекций выполняли двустороннюю абляцию кавернозных нервов. Хирургический этап проводили в условиях общей комбинированной внутривенной анестезии с применением ксилазина гидрохлорида и препарата Zoletil (комбинация тилетамина и золазепам). Ксилазин вводили внутривенно в дозе 1–2 мг/кг, затем — Zoletil внутривенно в дозе 5–10 мг/кг; препараты вводили последовательно с титрацией до достижения достаточной глубины анестезии, что подтверждали отсутствием болевой реакции и снижением мышечного тонуса. После стандартной обработки операционного поля выполняли нижнесрединную лапаротомию. В полости малого таза идентифицировали элементы нейроваскулярного пучка, визуализировали кавернозные нервы и осуществляли их двустороннее пересечение. Гемостаз обеспечивали общепринятыми методами. Рану закрывали послойно. В послеоперационном периоде животных содержали под наблюдением с обеспечением обезболивания и стандартного ухода согласно действующим виварным протоколам, с контролем общего состояния и признаков послеоперационных осложнений.

Через 45 дней после завершения индукции, то есть после последней интракавернозной инъекции ChE, у животных групп №3–№6 и №8–№11 приступали к проведению курса ЭУВТ. Процедуры выполняли по контактной методике: аппликатор устанавливали с плотным прилеганием к дорсальной, боковым поверхностям полового члена, обеспечивая стабильную передачу ударной волны в терапевтическую зону. В группе 3 (ChE + ЭУВТ), группе 8 (Абляция КН + ChE + ЭУВТ) использовали гель средней вязкости для УЗИ.

В подгруппах, предусматривающих комбинированное лечение (№4–№6, №9–№11), дополнительно применяли средства местного действия в форме специальных гелей («Ферменкол», «Пейрофлекс», «Камелокс»). Препараты наносили на область воздействия непосредственно перед процедурой и использовали в качестве контактной среды при выполнении ЭУВТ, что позволяло

унифицировать условия передачи энергии и одновременно реализовать локальное фармакологическое, ферментативное воздействие на ткани.

У всех животных протокол ЭУВТ был единым: по 100 ударов по каждой боковой поверхности ПЧ, 300 ударов по дорсальной поверхности ПЧ (суммарно 500 ударов); максимальная частота импульсов 5 Гц; максимальная плотность потока энергии 0,062 мДж/мм²; осуществлялось 2 процедуры ЭУВТ в неделю через равные промежутки времени в течение 3 недель (каждые 3–4 дня). Аппарат: Dornier Aries (Dornier MedTech GmbH, Wessling, Germany; адрес производителя: D-82234 Wessling, Argelsrieder Feld 7), зарегистрированного в РФ (ФСЗ 2011/09554) (Рисунок 4, 5).



Рисунок 4 — Фиксация крысы и полового члена во время процедур ЭУВТ



Рисунок 5 — Техника выполнения ЭУВТ на половой член крысы

Завершение эксперимента проводили посредством эвтаназии животных ингаляционным введением CO₂. Далее осуществляли забор биоматериала (ткани полового члена) для выполнения морфологического анализа.

2.1.4. Гистологическое исследование

Полученный материал фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине при комнатной температуре в течение 24–48 часов при соотношении объема фиксатора к объему ткани не менее 10–20:1. С учетом наличия пенильной кости после фиксации выполняли декальцинацию в 10% растворе ЭДТА (pH 7,2–7,4) с регулярной сменой раствора и механическим контролем завершенности процесса. После промывания в проточной воде проводили стандартную тканевую проводку через спирты возрастающей концентрации, просветление в ксилоле и заливку в парафин с ориентацией на получение поперечных срезов полового члена. Серийные срезы толщиной 2–3 мкм изготавливали на ротационном микротоме. Для обзорной оценки морфологии применяли окраску гематоксилином и эозином, для визуализации коллагеновых волокон и характеристики соединительнотканного компонента — трехцветную окраску по Массону. Микроскопический анализ проводили на световом микроскопе Leica DM300 при увеличениях $\times 50$ – $\times 400$. Морфометрическую обработку выполняли с использованием программ ImageJ v1.54s и QuPath v.5.1.

2.1.5. Морфометрические и клинически ориентированные показатели

В ходе анализа оценивали следующие параметры:

1. Угол искривления полового члена. Показатель определяли в тесте «искусственной эрекции»: в каждое кавернозное тело вводили 0,1 мл (100 мкл) 0,9% физиологического раствора, после чего выполняли фотофиксацию в боковой проекции. Угол искривления рассчитывали на цифровом изображении методом наложения транспортира/угломера (Рисунок 6, 7).



Рисунок 6 — Определение угла искривления полового члена крысы при индуцированной эрекции. Группа № 2. Опытная группа – ChE



Рисунок 7 — Определение угла искривления полового члена крысы при индуцированной эрекции. Группа № 10. Опытная группа – Абляция + ChE + ЭУВТ с гелем «Пейрофлекс»

2. Площадь кавернозных тел (мкм^2). На поперечном срезе выполняли планиметрическое измерение площади каждого из двух кавернозных тел с обводкой контуров; в дальнейший анализ включали суммарную площадь (двух кавернозных тел).

3. Площадь белочной оболочки (мкм^2). Показатель определяли планиметрически на поперечных срезах в стандартизированной зоне измерения.

4. Средняя толщина белочной оболочки (мкм). Толщину измеряли в трех стандартизированных точках (T1, T2, T3) с последующим расчетом среднего значения по формуле: $(T1 + T2 + T3) / 3$.

5. Полуколичественная балльная оценка коллагенизации белочной оболочки. Степень разрастания/ремоделирования коллагеновых волокон оценивали по шкале 0–3:

- 0 — структура белочной оболочки без патологических изменений: равномерная толщина, упорядоченные коллагеновые пучки;
- 1 (легкая степень) — умеренное уплотнение пучков и/или слабое диффузное усиление коллагенизации без выраженной деформации архитектоники;
- 2 (умеренная степень) — отчетливое уплотнение/утолщение коллагеновых пучков, частичная дезорганизация, признаки диффузного ремоделирования;
- 3 (тяжелая степень) — резкое утолщение и грубая дезорганизация коллагенового каркаса с выраженной коллагенизацией по всей окружности или значительной части белочной оболочки (возможны очаговые и/или распространенные изменения).

2.2. Клинический этап исследования

В клинический раздел исследования включены данные 64 пациентов с эректильной дисфункцией, развившейся после выполнения нервосберегающей радикальной простатэктомии (в варианте одностороннего либо двустороннего сохранения нервно-сосудистых пучков). Пациенты обращались за специализированной медицинской помощью и наблюдались в период с 2022 по 2025 гг. на базе следующих учреждений:

- МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России;
- ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России;
- Клиника репродукции и ЭКО «Новая Жизнь» (ООО «Медицинский Центр ВРТ»);
- ООО «Докмед ЭКО».

Клиническое обследование, ведение и лечение пациентов проводили в рамках принятой в учреждениях практики оказания урологической помощи с обязательной фиксацией результатов в медицинской документации и последующим анализом данных в соответствии с задачами исследования. Клинический этап выполнен с соблюдением общепринятых принципов биоэтики и требований к исследованиям с участием человека. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы (протокол № 10 от 22.09.2022 г.). До включения в исследование всем пациентам разъясняли цели и основные положения работы, после чего они подписывали информированное добровольное согласие.

2.2.1. Формирование исследуемой когорты пациентов

В исследование включали мужчин, обратившихся с жалобами на нарушения ЭФ в послеоперационном периоде. На этапе первичного обращения были обследованы 67 пациентов. Стандартная медикаментозная поддержка в раннем послеоперационном периоде предусматривала назначение тадалафила в дозе 5 мг 1 раз в сутки, начиная с 7 суток после операции, при отсутствии нежелательных явлений и индивидуальной непереносимости. Целью такой терапии являлась профилактика ишемических изменений тканей ПЧ и снижение риска формирования кавернозного фиброза, БП. Перед началом протокола исследования любые препараты из группы ИФДЭ–5, принимаемые ранее, отменяли.

Критерии включения:

1. Подписанное письменное информированное согласие на участие.
2. Возраст от 40 до 75 лет.
3. РПЭ по поводу РПЖ, выполненная в робот–ассистированном варианте с нервосбережением (одно– или двусторонним).
4. Отсутствие признаков инвазии в соседние органы и ткани малого таза по данным МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием.
5. Стадия рака предстательной железы T1–T3bN0M0.

6. Срок после РПЭ более 3 месяцев на момент включения. При желании пациента и/или при непереносимости ингибиторов ФДЭ–5 допускалось проведение курса только ЭУВТ до основного клинического этапа.
7. Сохраненная ЭФ до выполнения РПЭ (МИЭФ–5 более 16 баллов).
8. Наличие мотивации к восстановлению прежнего уровня сексуальной активности в послеоперационном периоде.
9. Уровень общего ПСА в крови менее 0,2 нг/мл при контроле не ранее чем через 3 месяца после операции.
10. Наличие ЭД после операции (МИЭФ–5 менее 21 балла).
11. Признаки артериальной недостаточности и/или нарушений веноокклюзивного компонента по данным ФДГ сосудов ПЧ с использованием аналога ПГЕ1: пиковая систолическая скорость (PSV) менее 30 см/с и/или индекс резистентности (RI) менее 0,8.

Критерии невключения:

1. Возраст пациента менее 40 лет или старше 75 лет.
2. Отказ пациента от участия на любом этапе исследования.
3. Прием глюкокортикостероидов, ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa, цитостатических препаратов, седативных средств, транквилизаторов, антидепрессантов, антиандрогенной гормональной терапии любым путем введения на начало исследования.
4. Наличие хронических заболеваний в стадии декомпенсации.
5. Клинически значимые отклонения по данным лабораторных исследований.
6. Содержание тромбоцитов менее $150 \times 10^9/\text{л}$.
7. Состояния, ограничивающие приверженность пациента к участию и соблюдению протокола (деменция, психоневрологические заболевания, зависимости, включая наркоманию и алкоголизм, и др.).
8. Участие в иных клинических исследованиях и/или прием исследуемых препаратов в течение 3 месяцев до начала настоящего исследования.
9. Химиотерапия и/или лучевая терапия в анамнезе.

10. Повышение АЧТВ более чем в 1,8 раза по сравнению с нормой.
11. Наличие системных неврологических заболеваний.
12. Ожидаемая продолжительность жизни менее 1 года.
13. Гематологические заболевания.
14. Длительная иммунотерапия после трансплантации.
15. Уровень общего ПСА в крови более 0,2 нг/мл на момент включения.
16. Метастатический рак предстательной железы.

Критерии исключения:

1. Добровольный отказ пациента от дальнейшего участия в ходе наблюдения.
2. Выявление инфекционных заболеваний, требующих изменения тактики ведения пациента.
3. Выявление гематологических заболеваний.
4. Выявление тяжелых сердечно–сосудистых заболеваний.
5. Развитие и/или выявление почечной и/или печеночной недостаточности.
6. Сепсис.
7. Выявление специфических инфекций (ВИЧ–инфекция, вирусные гепатиты, сифилис, туберкулез).
8. Обнаружение любого критерия невключения в ходе исследования.
9. Уровень ПСА более 0,2 нг/мл в ходе наблюдения.
10. Рецидив рака предстательной железы.
11. Необходимость срочного назначения (в любой лекарственной форме и при любом пути введения) длительной медикаментозной терапии, включая: нестероидные противовоспалительные средства (НПВС); глюкокортикостероиды; антикоагулянты; цитостатические препараты; седативные средства; транквилизаторы; антидепрессанты.

Из 67 пациентов, обратившихся за медицинской помощью, после проведения всех необходимых этапов обследования, селекции согласно критериям включения, невключения и исключения, в исследование включено 64 мужчины.

Пациенты были случайным образом распределены в две группы (1:1) методом простой рандомизации. Рандомизационную последовательность формировали с использованием генератора случайных чисел (Microsoft Excel, функция RAND), после чего выполнялось присвоение участнику номера группы в соответствии с заранее сформированным списком. В группе 1 (основная) применялись АОТ–терапия и ЭУВТ согласно п.2.2.3.2. и п.2.2.3.3. (Рисунок 8). В группе 2 (контрольная) пациенты получали ежедневно ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа, а именно тадалафил 5 мг, а также ситуативно в случае необходимости за 40–60 минут до полового акта тадалафил 20 мг или силденафил в дозе 50–100 мг.

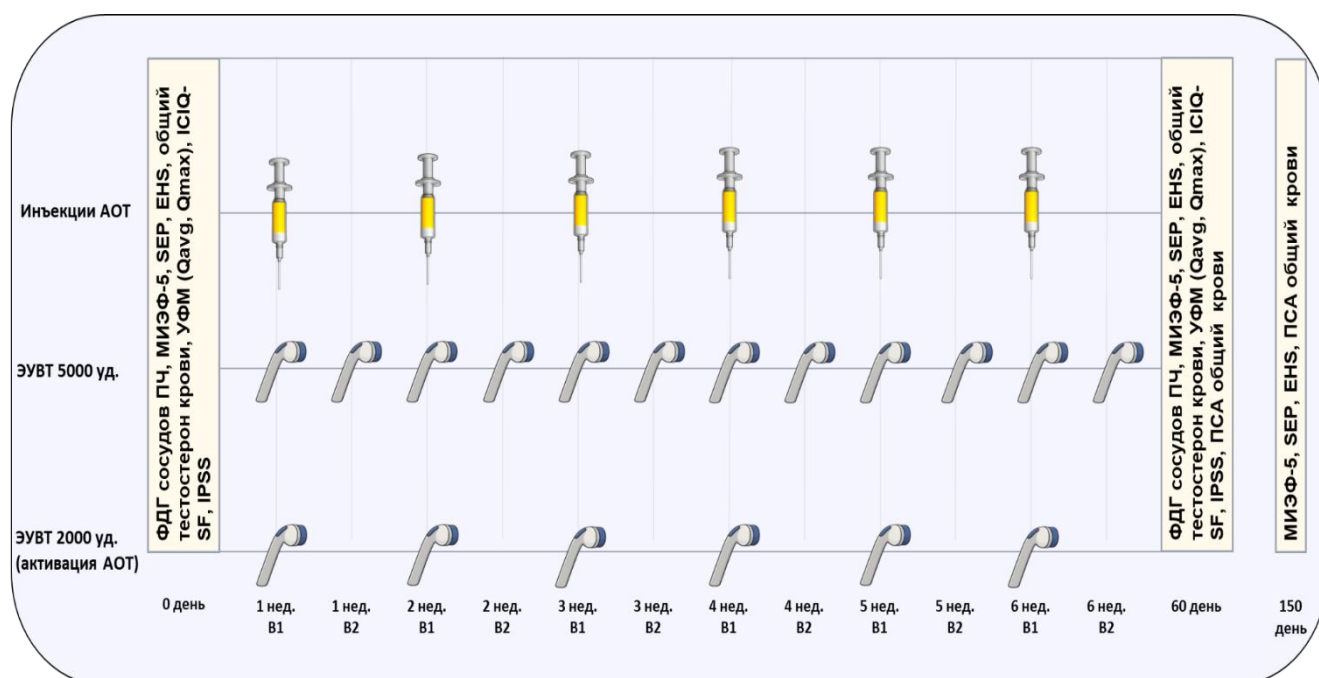


Рисунок 8 — Дизайн исследования эффективности АОТ и ЭУВТ у пациентов после нервосберегающей радикальной простатэктомии

В случае наличия сопутствующей фиброзной трансформации полового члена дополнительно выполняли оценку по УЗИ и опросники (ВАШ и PDQ) (Рисунок 9).

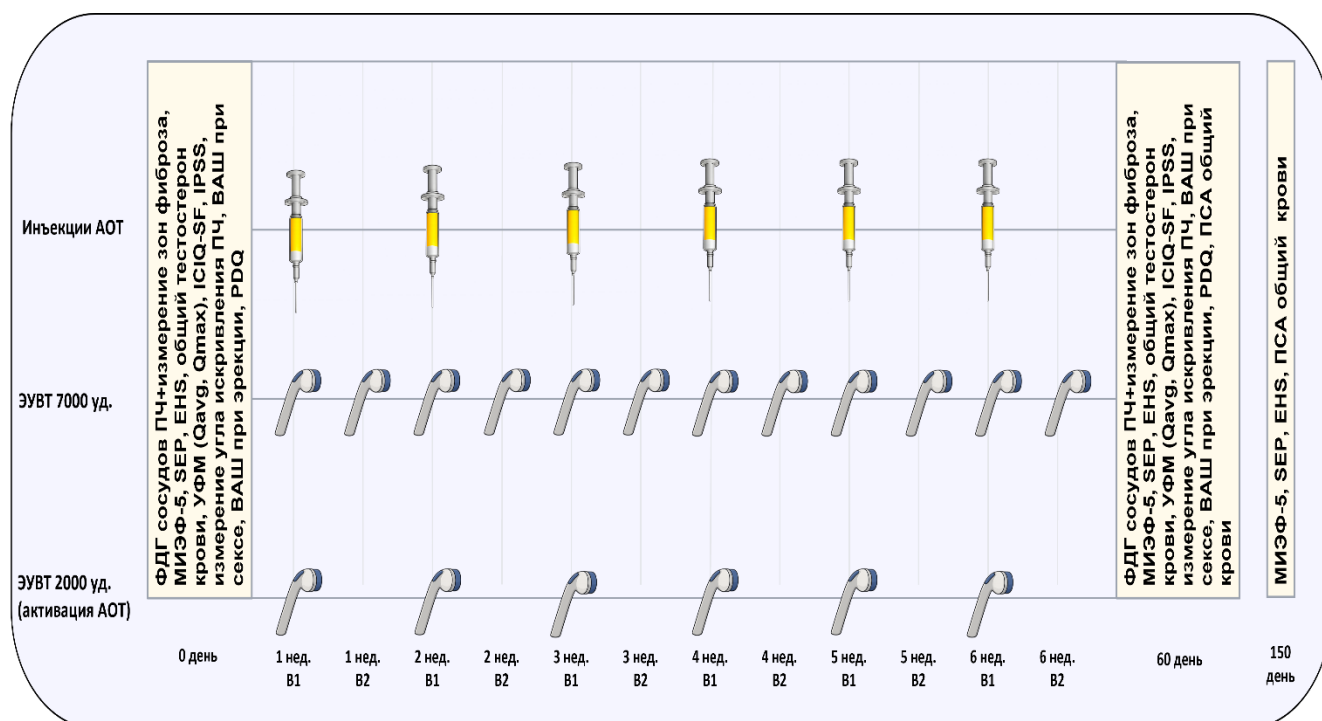


Рисунок 9 — Дизайн исследования эффективности АОТ и ЭУВТ у пациентов после нервосберегающей радикальной простатэктомии с сопутствующей фиброзной трансформацией полового члена

Нежелательные явления регистрировались на каждом визите. Контроль безопасности включал осмотр зон инъеции и структурированный опрос пациента о наличии дискомфорта или иных неблагоприятных ощущений после предшествующего визита, в том числе с использованием формулировки: «Испытывали ли вы какой-либо дискомфорт, связанный с процедурами, после последнего визита?».

2.2.2. Характеристика методов и сроков обследования пациентов

Для анализа результатов лечения ключевые обследования проводили в двух основных контрольных точках, а именно на 0 и 60 дни исследования, также на 150 день дополнительно пациенты заполняли дистанционно МИЭФ–5, EHS, SEP.

Методы оценки результатов лечения соответствуют требованиям клинических рекомендаций по урологии РФ, а также европейских клинических рекомендаций [17, 65].

1. Лабораторные показатели.

Лабораторный блок включал определение концентрации общего тестостерона в крови методом ВЭЖХ–МС/МС и уровня общего ПСА в крови. Эти показатели использовали для объективизации гормонального статуса и контроля онкологического профиля в послеоперационном периоде. Определение общего ПСА выполняли до начала терапии, а также на 60 и 150 дни исследования.

2. Анкетирование и клинические шкалы при сексуальной дисфункции.

Для стандартизированной клинической оценки применялись валидированные международные опросники: МИЭФ–5, SEP, EHS, GAQ в контрольной точке наблюдения. У пациентов, у которых имелись признаки сопутствующей болезни Пейрони и/или кавернозного фиброза, дополнительно использовались ВАШ для оценки боли при эрекции и при половом акте, а также PDQ.

3. Фармакодопплерография сосудов и УЗИ полового члена.

Ключевым инструментальным методом верификации сосудистого компонента ЭД являлась ФДГ сосудов ПЧ с фармакологической пробой. Исследование выполняли последовательно, с регистрацией параметров в покое и после фармакологической стимуляции.

На первом этапе проводили доплерометрическую оценку кровотока в сосудах полового члена в состоянии покоя. Далее выполняли интракавернозное введение аналога простагландина E1 в дозе 10 мкг (во всех случаях использовали 10 мкг алпростадилла). Через 12–15 минут, после формирования эрекции той или иной степени выраженности, осуществляли повторное ультразвуковое исследование полового члена.

Оценивали следующие параметры:

1) Пиковая систолическая скорость (peak systolic velocity, PSV) в кавернозных артериях: нормальные значения более 30 см/с.

- 2) Индекс резистентности (resistive index, RI): нормальные значения более 0,8.
- 3) Скорость кровотока по глубокой дорсальной вене: нормальные значения менее 5 см/с.
- 4) Конечная диастолическая скорость (Ved): нормальные значения менее 3 см/с.

При наличии у пациента сопутствующих фибропластических изменений ПЧ выполняли ультразвуковую оценку тканей полового члена. Использовали также высокочастотный датчик 9–15 МГц. Сканирование выполняли в поперечной, косой и продольной плоскостях для повышения воспроизводимости измерений и сопоставимости результатов в динамике.

В рамках данного блока регистрировали следующие параметры:

- 1) Площадь фиброзной бляшки, которую рассчитывали по формуле длина $\times$ ширина бляшки (мм²).
- 2) Количество кальцинатов, размер, определяемый как наибольшая длина (мм).

Ультразвуковые исследования выполнялись с применением двух аппаратов: Voluson E8 (GE Healthcare; регистрационное удостоверение Росздравнадзора № ФСЗ 2008/02741 от 12.12.2018) и Mindray Imagyn I9 (Shenzhen Mindray Bio–Medical Electronics Co., Ltd., Шэньчжэнь, КНР; регистрационное удостоверение Росздравнадзора № РЗН 2022/17820 от 22.07.2022). Исследования в контрольные точки (0 и 60 дни) выполнял один и тот же специалист; при этом в проведении ультразвуковых исследований в целом участвовали два врача.

Угол и форма искривления полового члена

Оценка угла и формы искривления полового члена выполнялась на основании фотофиксации в состоянии эрекции. Проводили фотографирование и аутофотографирование полового члена в трех стандартных проекциях: вид сверху, а также боковые проекции справа и слева. После получения изображений величину угла искривления определяли с использованием экранного транспортира (Smart Protractor, версия от 17.11.2022, текущая версия 1.5.11).

Оценка симптомов нижних мочевых путей

Для стандартизированной оценки СНМП, качества жизни и нарушений удержания мочи применялись: анкетирование (IPSS, QoL, ICIQ-SF); Урофлоуметрия на урофлоуметре «УФМ-01 Яровит» (ООО «Яровит-ярь», Москва, Россия; регистрационное удостоверение Росздравнадзора № РЗН 2015/3404 от 18.09.2019), регистрировали среднюю объемную скорость потока мочи (Q_{avg} , average flow rate) и максимальную объемную скорость потока мочи (Q_{max} , maximum flow rate), измеряемые в мл/с.

2.2.3. Характеристика методов лечения пациентов с эректильной дисфункцией, ассоциированной с нервосберегающей радикальной простатэктомией

До внедрения технологии в клиническую практику в рамках применения “off-label” терапии была проведена ее поэтапная доработка, направленная на повышение воспроизводимости получения биологического продукта и стандартизацию ключевых технологических параметров. Полученному продукту был присвоен термин «аутоплазма, обогащенная тромбоцитарными факторами роста». Указанная работа по оптимизации и уточнению технологического регламента выполнялась в период 2013–2015 гг. Важным этапом разработки стало получение в 2014 г. патента на изобретение, регламентирующего новый способ лечения эректильной дисфункции с использованием АОТ (Патент РФ № 2514639 от 27.04.2014) [3–6, 16].

2.2.3.1. Технология получения АОТ

Получение АОТ осуществляли в условиях процедурного кабинета с соблюдением правил асептики и антисептики. Использовались одноразовые стерильные пробирки ENDORET® (PRGF-ENDORET® system; B.T.I. Biotechnology Institute S.L., Miñano, Álava, Spain); регистрационное удостоверение РФ № РЗН 2014/1995

от 07.11.2014; соответствие MDR (EU) 2017/745: сертификат № G10 043180 0045 Rev.00 (TÜV SÜD PS GmbH, NB 0123; SRN ES–MF–000001701; 18.04.2023–17.04.2028). Из локтевой вены выполняли забор 72,0 мл венозной крови в стерильные вакуумные пробирки, содержащие антикоагулянт — 3,8% $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$ (цитрат натрия), что обеспечивало предотвращение свертывания и сохранение пригодности плазменной фракции для дальнейшей обработки (Рисунок 10).

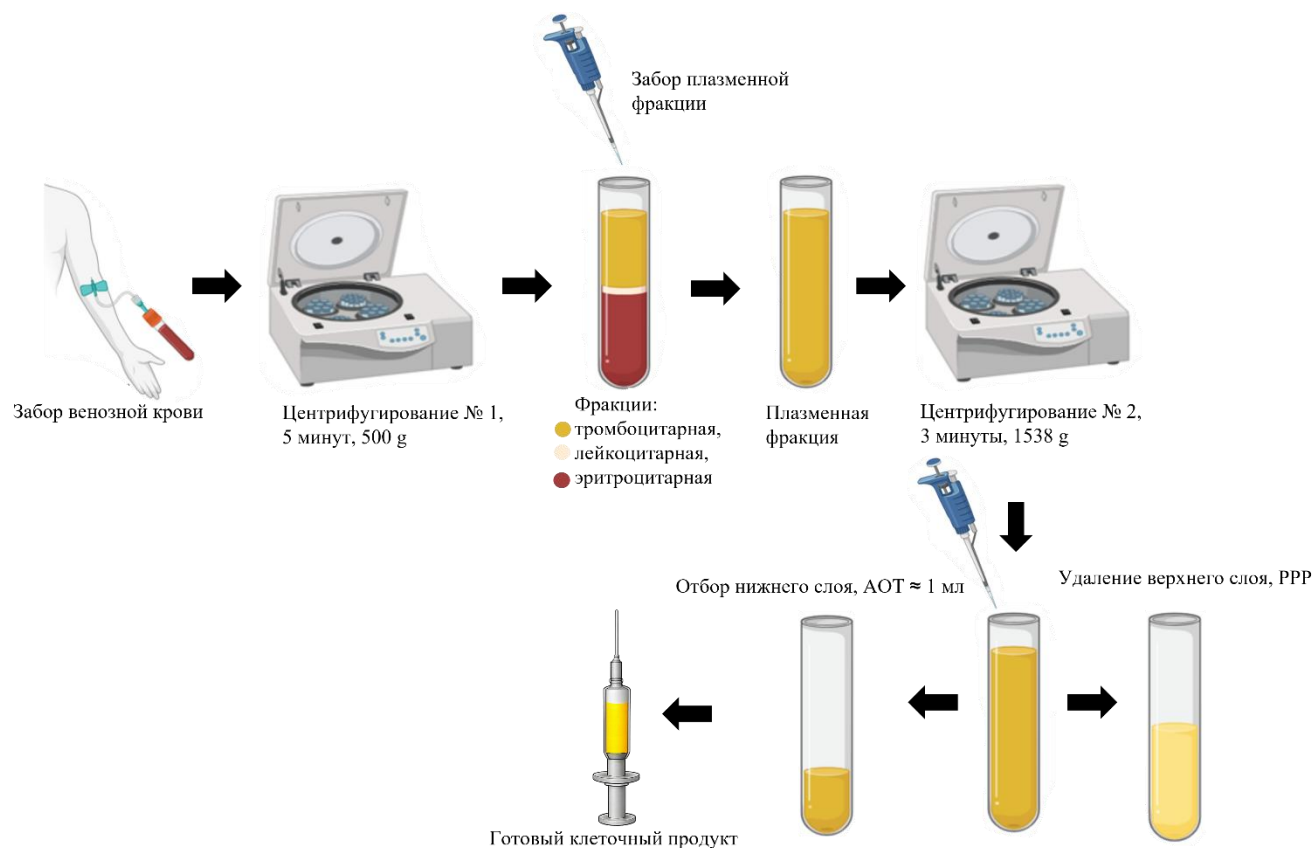


Рисунок 10 — Этапы подготовки АОТ

Далее выполняли двухэтапное центрифугирование, позволяющее получить фракцию плазмы с наибольшей концентрацией тромбоцитарных компонентов:

- на первом этапе кровь центрифугировали при 500 g в течение 5 минут, в результате чего формировалось разделение на три фракции: плазменную, лейкоцитарную и эритроцитарную;
- после завершения первого этапа плазменную фракцию аккуратно переносили в стерильные вакуумные пробирки;

- на втором этапе полученную плазму центрифугировали при 1538 g в течение 3 минут; по завершении этого этапа нижний слой плазмы отбирали в стерильные пробирки, формируя готовый к дальнейшему использованию клеточный продукт;
- готовую АОТ набирали в инсулиновые шприцы.

2.2.3.2. Техника инъекций аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста при эректильной дисфункции

С целью местной анестезии кожи перед инъекциями использовали аппликационную анестезию: на кожу ПЧ в предполагаемой зоне введения наносили крем, содержащий 2,5% лидокаин и 2,5% прилокаин, из расчета 1 г/10 см² толстым слоем с последующим наложением окклюзионной повязки. Время экспозиции окклюзионной повязки — 15 минут. По истечении указанного времени кожу полового члена и окружающие покровы обрабатывали 70% раствором спирта или раствором октенисепта. Инъекции выполняли в каждое кавернозное тело (используемая игла 30G ½” 0,30 мм x 12 мм) по латеральной поверхности полового члена с распределением препарата по трем локусам: проксимально — 1,0 мл; медиально — 1,0 мл; дистально — 1,0 мл (суммарно около 6,0 мл) (Рисунок 11).



Рисунок 11 — Техника интракавернозных инъекций АОТ

При выполнении инъекций иглу погружали в кавернозное тело на глубину 5–7 мм. После этого дополнительно вводили 1,0 мл АОТ под белочную оболочку полового члена (используемая игла 30G ½” 0,30 мм х 12 мм). Препарат вводили также в мышцы промежности: по 0,5 мл в седалищно–пещеристые и в луковично–губчатые мышцы с каждой стороны (используемая игла 30G ½” 0,30 мм х 12 мм). Таким образом суммарный объем АОТ составлял около 8,0 мл.

С целью повышения локальной ретенции АОТ в областях введения применяли турникетный метод: непосредственно после инъекций на основание полового члена накладывали стягивающий турникет (эластичный самофиксирующийся когезивный бинт), который снимали через 15 минут. Активация АОТ осуществлялась *in situ* непосредственно после инъекционного введения клеточного препарата путем применения ЭУВТ. Воздействие выполняли в суммарном объеме 2000 импульсов на ПЧ и мышцы, участвующие в акте эрекции. Данные процедуры выполнялись 1 раз в неделю на протяжении 6 недель (Рисунок 12).

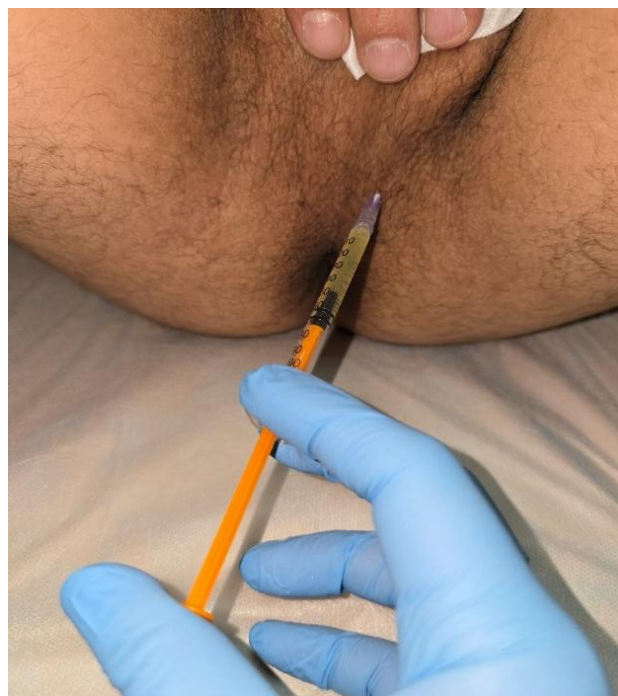


Рисунок 12 — Техника инъекций АОТ в мышцы, участвующие в акте эрекции

2.2.3.3. Техника инъекций аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста при терапии эректильной дисфункции, фиброзной трансформации полового члена

В случае диагностики у пациента сопутствующего кавернозного фиброза и/или БП схема введения АОТ модифицировалась с учетом топографии патологического процесса и необходимости адресного воздействия на зоны фиброзной трансформации и/или кальцинатов. Подготовительный этап и местная анестезия выполнялись согласно п.2.2.3.2.

Инъекционное введение АОТ выполняли в каждое кавернозное тело по латеральной поверхности полового члена. Распределение препарата осуществляли вариабельно, в зависимости от локализации выявленных изменений: препарат вводили проксимально и/или медиально и/или дистально по 0,5 мл в выбранные точки, при этом суммарный объем внутрикавернозного введения составлял до 3,0 мл (используемая игла 30G ½” 0,30 мм х 12 мм). При выполнении инъекций иглу погружали в кавернозное тело на глубину 5–7 мм, что обеспечивало требуемое внутритканевое расположение препарата (используемая игла 30G ½” 0,30 мм х 12 мм). Следующим этапом выполняли введение 1,0 мл АОТ под белочную оболочку полового члена (используемая игла 30G ½” 0,30 мм х 12 мм). Далее проводили прицельную инфильтрацию тканей вокруг и в пределах зоны фиброза и/или кальцинатов: препарат вводили по УЗ–контролем со всех сторон по 0,5–1,0 мл в зависимости от распространенности и конфигурации поражения, суммарно до 3,0 мл, что позволяло обеспечить равномерное распределение клеточного продукта в перифокальной области и в проекции патологического процесса. Используемые иглы для инъекции в зону фиброза, кальцинатов – 30G ¼” (0,30 мм х 4 мм) и 29G (0,33 мм х 12,7 мм). 29G применялись в случае плотной бляшки для возможности введения АОТ. Далее наложение турникета и активация АОТ in situ не отличались от техники, указанной выше. Непосредственно после инъекций на основание полового члена накладывали стягивающий турникет (эластичный самофиксирующийся когезивный бинт), который снимали через 15 минут.

Активация АОТ осуществлялась *in situ* непосредственно после инъекционного введения клеточного препарата путем применения ЭУВТ. Воздействие выполняли в суммарном объеме 2000 ударов на половой член и мышцы, участвующие в акте эрекции. Данные процедуры выполнялись 1 раз в неделю на протяжении 6 недель.

2.2.3.4. Техника выполнения ЭУВТ при эректильной дисфункции

В проведенном исследовании ЭУВТ рассматривалась как один из ключевых лечебных подходов пенильной реабилитации у пациентов с эректильной дисфункцией, ассоциированной с нервосберегающей РПЭ, а также при фиброзной трансформации полового члена. Процедуры выполняли с применением ударно-волнового аппарата Dornier Aries (Рисунок 13).



Рисунок 13 — Техника выполнения ЭУВТ на половой член

В ходе одной процедуры наносили 5000–7000 импульсов суммарно; применяли энергетический уровень 4–7 (по шкале аппарата), частоту импульсации до 8 Гц (в диапазоне 8–5 Гц) и плотность энергии 0,051–0,096 мДж/мм². Параметры подбирали индивидуально с учетом субъективной переносимости, чувствительности тканей и клинической ответной реакции. В режиме

комбинированного лечения (ЭУВТ + АОТ) в течение каждой недели проводили два визита.

В первый визит недели (комбинация с АОТ) ЭУВТ выполняли до инъекционного этапа в объеме 5000 ударов с распределением по анатомическим зонам: по 1500 импульсов на кавернозное тело справа и слева (всего 3000); 1000 импульсов на область головки полового члена; по 500 импульсов на мышцы, участвующие в акте эрекции, билатерально (всего 1000) (Рисунок 14).

Далее выполняли инъекцию АОТ согласно п.2.2.3.2. После инъекции проводили повторный короткий сеанс ЭУВТ с целью стимуляции/активации альфа-гранул тромбоцитов: суммарно 2000 импульсов — 1000 на половой член и 1000 на соответствующие мышцы, участвующие в акте эрекции.

Во второй визит недели (через 3–4 дня, монотерапия ЭУВТ) проводили ЭУВТ в объеме 5000 импульсов с идентичным распределением: по 1500 импульсов на кавернозное тело справа и слева (всего 3000); 1000 импульсов на область головки полового члена; по 500 импульсов на мышцы, участвующие в акте эрекции, билатерально (всего 1000).



Рисунок 14 — Техника выполнения ЭУВТ на мышцы, участвующие в акте эрекции

2.2.3.5. Техника выполнения экстракорпоральной ударно-волновой терапии при эректильной дисфункции и фиброзной трансформации полового члена

Сеансы ЭУВТ выполняли амбулаторно, в условиях процедурного кабинета. В ходе одной процедуры наносили 7000–9000 импульсов суммарно; применяли энергетический уровень 4–10 (по шкале аппарата), частоту импульсации до 8 Гц (в диапазоне 8–4 Гц) и плотность энергии 0,051–0,150 мДж/мм². Параметры подбирали индивидуально с учетом субъективной переносимости, чувствительности тканей и клинической ответной реакции. Уровень 8–10 использовался исключительно в зоне фиброза и/или кальцинатов белочной оболочки и/или кавернозных тел ПЧ.

В режиме комбинированного лечения (ЭУВТ + АОТ) в течение каждой недели проводили два визита. В первый визит недели (комбинация с АОТ) ЭУВТ выполняли до инъекционного этапа в объеме 7000 ударов по 1500 импульсов на кавернозное тело справа и слева (всего 3000); 1000 импульсов на область головки ПЧ; 2000 импульсов на зону фиброза и/или кальцинатов; по 500 импульсов на мышцы, участвующие в акте эрекции, билатерально (всего 1000).

Далее выполняли инъекцию АОТ согласно п.2.2.3.3. После инъекции проводили повторный короткий сеанс ЭУВТ с целью стимуляции/активации альфа-гранул тромбоцитов: суммарно 2000 импульсов — 1000 на ПЧ и 1000 на соответствующие мышцы, участвующие в акте эрекции. Во второй визит недели (через 3–4 дня, монотерапия ЭУВТ) проводили ЭУВТ в объеме 7000 импульсов: по 1500 импульсов на кавернозное тело справа и слева (всего 3000); 1000 импульсов на область головки ПЧ; 2000 импульсов на зону фиброза и/или кальцинатов; по 500 импульсов на мышцы, участвующие в акте эрекции, билатерально (всего 1000).

2.2.4. Метод статистической обработки данных

Статистическая обработка результатов выполнена на основании данных, полученных в ходе клинических исследований, включивших достаточный объем

наблюдений для проведения корректного анализа и формирования обоснованных выводов. Первичные данные систематизировали и табулировали; далее проводили описательную статистику и оценку статистической значимости выявленных различий.

Для количественных показателей рассчитывали среднее значение (M), стандартное отклонение (SD), стандартную ошибку среднего (SE/SEM), 95% доверительный интервал (95% CI), а также медиану (Me) и межквартильный размах (IQR). В зависимости от типа распределения количественные данные представляли в виде $M \pm SD$ (для параметрических распределений) либо $Me [IQR]$ (для непараметрических).

Параметрические распределения: МИЭФ–5; EHS; ICIQ–SF; IPSS; QoL; PSV и RI по правой и левой кавернозным артериям; скорость по глубокой дорсальной вене полового члена; конечная диастолическая скорость; площадь фиброза ПЧ; PDQ; ВАШ при эрекции; ВАШ при сексе; Угол искривления полового члена.

Непараметрические распределения: SEP; УФМ, Q_{avg} ; УФМ, Q_{max} ; концентрация общего тестостерона крови.

Качественные признаки описывались в виде абсолютных значений и долей, n (%). Статистические гипотезы проверяли при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$.

Программное обеспечение (лицензионное):

1. Microsoft Office Excel 2019 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) — ввод, первичное табулирование и контроль данных пациентов.
2. IBM SPSS Statistics 28 (IBM Corp., Armonk, NY, USA; общая доступность версии 28.0.x — 25.05.2021) — статистический анализ данных.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЭУВТ И ФЕРМЕНТНЫХ ГЕЛЕЙ НА ЖИВОТНОЙ МОДЕЛИ ФИБРОЗНОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ ПОЛОВОГО ЧЛЕНА

3.1. Апробация экспериментальных моделей фиброзной трансформации ПЧ

Предварительно, до начала пилотной части работы установлено, что менее интенсивные схемы (кратность введений <6 , концентрация $<15\%$ и/или объем <100 мкл) приводили к недостаточно выраженным и/или нестойким изменениям: макроскопические признаки деформации чаще отсутствовали, а угол искривления был минимальным и вариабельным, что ограничивало пригодность модели для воспроизводимых межгрупповых сравнений. Увеличение концентрации ChE выше 15% сопровождалось ростом частоты осложнений (абсцессы, гнойное воспаление в зоне инъекций), что снижало воспроизводимость и смещало модель в сторону инфекционно-воспалительного повреждения, не соответствующего задаче контролируемого фиброзного ремоделирования. Оптимальным признан протокол 6 еженедельных билатеральных интракавернозных инъекций 15% ChE по 100 мкл в каждое кавернозное тело, обеспечивающий устойчивую деформацию (воспроизводимое увеличение угла искривления) и стабильные изменения тканей при отсутствии осложнений, характерных для более высоких концентраций.

В контрольной группе макроскопические изменения ПЧ, как правило, отсутствовали; минимальная деформация выявлена у одного животного. В основной группе у всех животных отмечалась статистически значимо более выраженная деформация полового члена ($p < 0,05$), сочетающаяся с наличием фиброзной бляшки. Медианное значение угла искривления составило $38,5^\circ$ (95% ДИ: $26,9-48,4$), при колебаниях показателя от 17° до 65° . Морфологическая картина в контрольной группе соответствовала нормальному гистологическому строению тканей полового члена. В основной группе выявлялись изменения, соответствующие экспериментально индуцированному фиброзу процессу: утолщение белочной оболочки с формированием фиброзных бляшек, появление

единичных хондрогенных клеток и очагов кальцификации, а также слабовыраженная клеточная воспалительная реакция. Отмечалась фрагментация коллагеновых и эластических волокон по сравнению с интактными образцами, где волокна имели упорядоченное пучковое строение. Воспалительный инфильтрат был представлен преимущественно лимфоцитами с единичными макрофагами (Рисунок 15, 16).

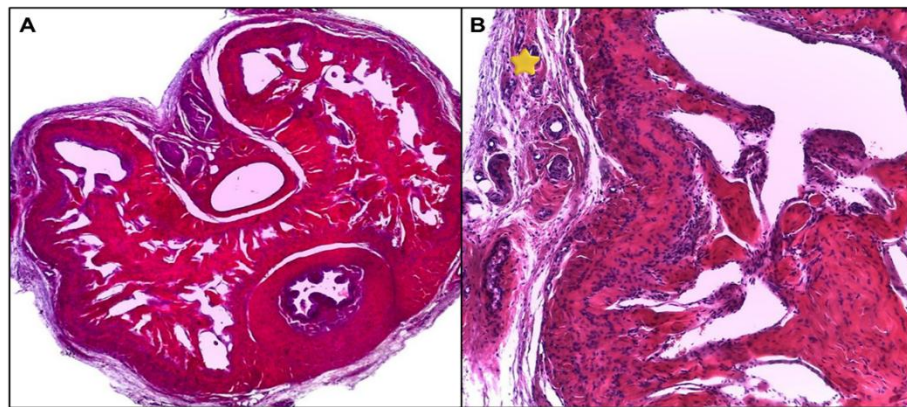


Рисунок 15 — Половой член крысы, контрольная группа. Окрашивание гематоксилином и эозином. Увеличение: А – $\times 5$ и В – $\times 20$. ★ – белочная оболочка

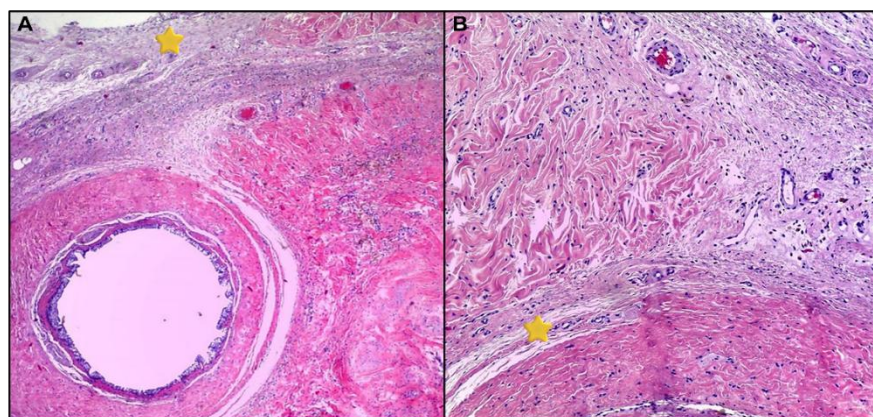


Рисунок 16 — Половой член крысы, опытная группа. Окрашивание гематоксилином и эозином. Увеличение: А – $\times 10$ и В – $\times 20$. ★ – утолщение белочной оболочки с фиброзными бляшками, появление единичных хондрогенных клеток и фокусов кальцификации

Полученные результаты демонстрируют, что повторное локальное химическое повреждение белочной оболочки приводит к накоплению коллагена с формированием фиброзных бляшек, развитию деформации ПЧ. Следовательно, шестикратное введение указанного агента в белочную оболочку может рассматриваться как эффективный способ моделирования кавернозного фиброза и БП в эксперименте.

3.2. Исследование ферментных гелей с ЭУВТ на моделях фиброзной трансформации полового члена

По результатам эксперимента из 55 крыс до конца исследования дожили 53. В группе 10 и 11 погибли по 1 крысе.

3.2.1. Угол искривления полового члена

Модель интракавернозной инъекции ChE, группы №2–6

В рамках модели, основанной только на интракавернозных введениях ChE, отмечалась выраженная вариабельность угла искривления между группами, что указывает на неоднородность степени сформированной деформации. Наиболее низкая выраженность искривления регистрировалась в группе №2. Группы №3, №5 и №6 занимали промежуточное положение, при этом показатели в группах №5 и №6 были близкими между собой. Максимальная выраженность искривления отмечалась в группе №4, что может свидетельствовать о более интенсивном фиброзном ремоделировании и/или более выраженной асимметрии структурных изменений кавернозной ткани, белочной оболочки в данной группе.

Модель абляции КН и интракавернозной инъекции ChE, группы №7–11

В группах с предварительной двусторонней абляцией кавернозных нервов и последующей индукцией фиброза значения угла искривления в целом характеризовались меньшей выраженностью по сравнению с моделью изолированных инъекций ChE. Наиболее низкие показатели наблюдались в

группах №7 и №8, причем группа №8 демонстрировала значения, близкие к группе №7. В подгруппах с использованием гелей (№9–№11) регистрировалось увеличение выраженности искривления относительно «базовых» групп данной модели; различия между подгруппами с гелями носили умеренный характер, при этом наибольшие значения отмечались в группах №9 и №11, тогда как группа №10 занимала промежуточное положение.

При попарном сопоставлении соответствующих групп двух экспериментальных подходов прослеживалась устойчивая тенденция: в модели «операция + инъекция» угол искривления, как правило, был ниже, чем в модели изолированных интракавернозных инъекций. Данная закономерность воспроизводилась во всех сопоставляемых парах, что позволяет рассматривать абляцию кавернозных нервов как фактор, модифицирующий формирование деформации. Потенциально это может быть связано с изменением нейрогенной регуляции кавернозной ткани, трофических влияний и реакции гладкомышечного компонента, что в совокупности способно влиять на выраженность асимметрии ремоделирования. Окончательная интерпретация выявленной тенденции требует сопоставления с толщиной и площадью белочной оболочки, коллагенизации по Массону и другие, поскольку именно они позволяют объективизировать степень фиброзной перестройки и ее пространственную неоднородность.

3.2.2. Гистологическое исследование

Группа №1. Контроль (нативный)

На микропрепаратах представлены поперечные срезы ПЧ. Уретра расположена вентрально, выстлана многослойным эпителием переходного типа (местами — псевдомногорядным). Губчатое тело без особенностей: сосудистые лакуны сохранены, соединительнотканно–мышечные перегородки не утолщены. В центральных отделах визуализируются два кавернозных тела, разделенные межкавернозной перегородкой. Синусоиды распределены относительно равномерно, выстланы уплощенным эндотелием, просветы сохранены. Трабекулы

представлены пучками гладких миоцитов с вытянутыми ядрами, без признаков дистрофии; межабраекулярная строма выражена умеренно. Белочная оболочка по периферии кавернозных тел равномерной толщины, без очаговых утолщений. Дорсально определяются сосу­дисто–нервные пучки без признаков васкулита и тромбоза. В области головки дорсально выявляются бац­улюм (пластинчатая кость) и участки гиалинового хряща, окруженные плотной соединительной тканью. Отек, кровоизлияния, некроз, признаки гнойного воспаления и воспалительная инфильтрация не определяются (Рисунок 17).

Группа №2. Опытная группа — ChE

Кавернозные тела визуализируются, разделены перегородкой; межабраезная перегородка утолщена. Отмечается нарушение гистоархитектоники кавернозной ткани: синусоидальные пространства неоднородны по калибру, часть синусоидов деформирована, местами с тенденцией к коллапсу. Трабекулярный каркас утолщен, в отдельных участках дезорганизован; гладкомышечные пучки разобщены, местами истончены/атрофичны. Сосуды местами полнокровны, отмечается очаговая экстравазация эритроцитов. Воспалительная инфильтрация не выявляется (Рисунок 17).

Группа №3. Опытная группа — ChE + ЭУВТ

Половой член. В целом строение кавернозных тел сохранено. Синусоидальный рисунок менее равномерный: имеются очаги деформации части синусоидальных пространств. Трабекулярные перегородки местами утолщены; гладкомышечные пучки частично разобщены при сохранении типичной морфологии. Межабраезная перегородка умеренно утолщена. Воспалительная инфильтрация отсутствует (Рисунок 17).

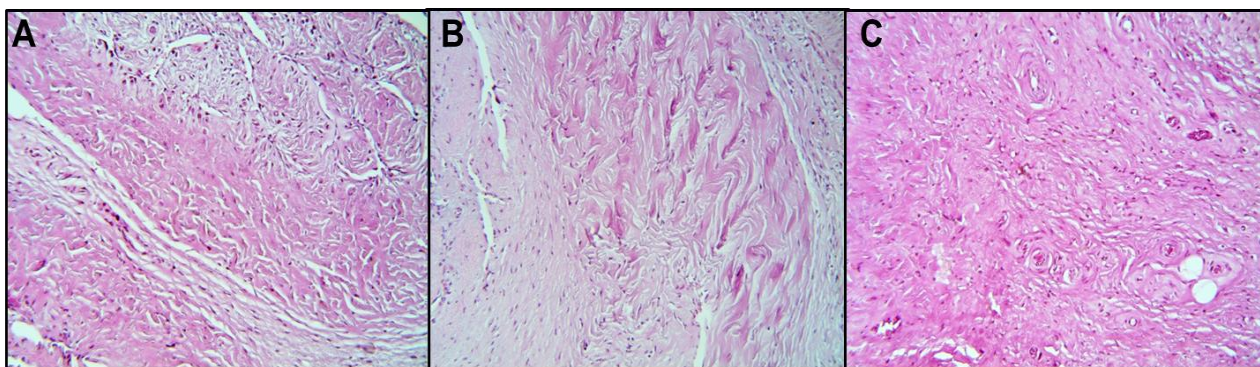


Рисунок 17— Микропрепарат. Половой член. Окрашивание: гематоксилин и эозин, увелич. $\times 200$. А – группа 1; В – группа 2; С – группа 3

Группа №4. Опытная группа — ChE + ЭУВТ + гель «Ферменкол»

Гистоархитектоника кавернозных тел преимущественно сохранена. Синусоидальные пространства преимущественно правильной конфигурации, без выраженного коллапсирования. Трабекулярные структуры умеренно утолщены; гладкомышечные клетки с сохраненной морфологией, признаков выраженной дистрофии не отмечается. Межкавернозная перегородка без грубой деформации. Воспалительная инфильтрация не определяется (Рисунок 18).

Группа №5. Опытная группа — ChE + ЭУВТ + гель «Пейрофлекс»

Кавернозная ткань относительно упорядочена: синусоиды преимущественно правильной формы, просветы сохранены; местами отмечаются умеренная неоднородность калибра и очаговое сужение. Трабекулярный каркас умеренно утолщены, без выраженной дезорганизации. Гладкомышечные пучки сохранены, ядра вытянутые, признаков выраженной дегенерации не выявлено. Воспалительная инфильтрация отсутствует (Рисунок 18).

Группа №6. Опытная группа — ChE + ЭУВТ + гель с коллагеназой

Определяются умеренно выраженные нарушения гистоархитектоники ПЧ. Синусоидальные пространства неоднородны по размеру, местами деформированы. Трабекулярные перегородки утолщены; гладкомышечные пучки местами разобщены, без тотальной утраты структуры. Межкавернозная перегородка

умеренно утолщена. Отмечаются единичные микрокровоизлияния. Воспалительная инфильтрация минимальная либо не определяется (Рисунок 18).

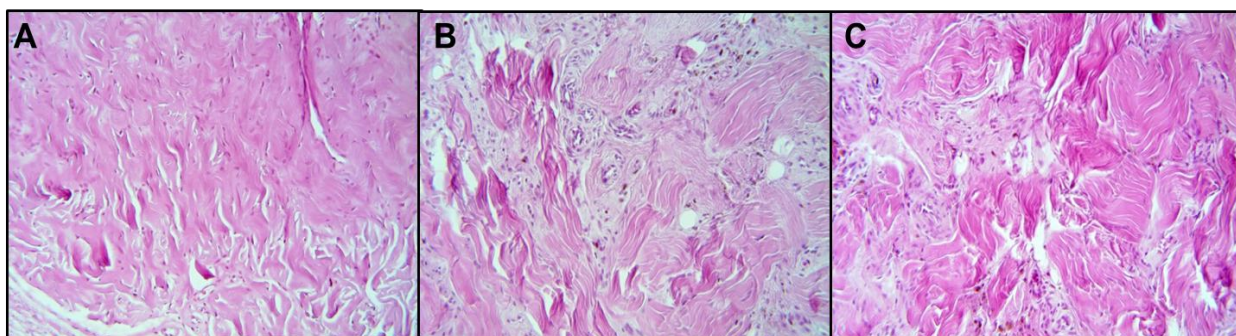


Рисунок 18 — Микропрепарат. Половой член. Окрашивание: гематоксилин и эозин, увелич. $\times 200$. А – группа 4; В – группа 5; С – группа 6

Группа №7. Опытная группа — Абляция + ChE

Отмечается выраженная перестройка тканей с резким нарушением кавернозного рисунка. Синусоидальные пространства резко редуцированы, множественно деформированы и местами практически не дифференцируются вследствие выраженного уплотнения трабекулярного каркаса. Трабекулы резко утолщены, местами с очаговой дезорганизацией; гладкомышечные элементы разобщены, в ряде участков атрофичны. Межкавернозная перегородка значительно утолщена. Выявляются зоны кровоизлияний и их организация. Белочная оболочка диффузно утолщена, без формирования четко отграниченного узла. Воспалительная инфильтрация не определяется (Рисунок 19).

Группа №8. Опытная группа — Абляция + ChE + ЭУВТ

Определяется выраженная деформация кавернозной гистоархитектоники. Значительная часть синусоидальных пространств спавшаяся, сохраняются единичные просветы. Трабекулярный каркас резко утолщен, местами неоднороден; гладкомышечные пучки разобщены и частично истончены. Межкавернозная перегородка утолщена. Единичные сосуды полнокровны; отмечаются очаговые экстравазации эритроцитов и участки организации кровоизлияний. Признаков воспаления и некроза не выявлено (Рисунок 19).

Группа №9. Опытная группа — Абляция + ChE + ЭУВТ + гель «Ферменкол»

Выявляются выраженные нарушения гистоархитектоники. Часть синусоидальных пространств деформирована. Трабекулы утолщены, гладкомышечные пучки местами разобщены. Межкавернозная перегородка умеренно утолщена. Возможны очаговые кровоизлияния на различных стадиях организации (Рисунок 19).

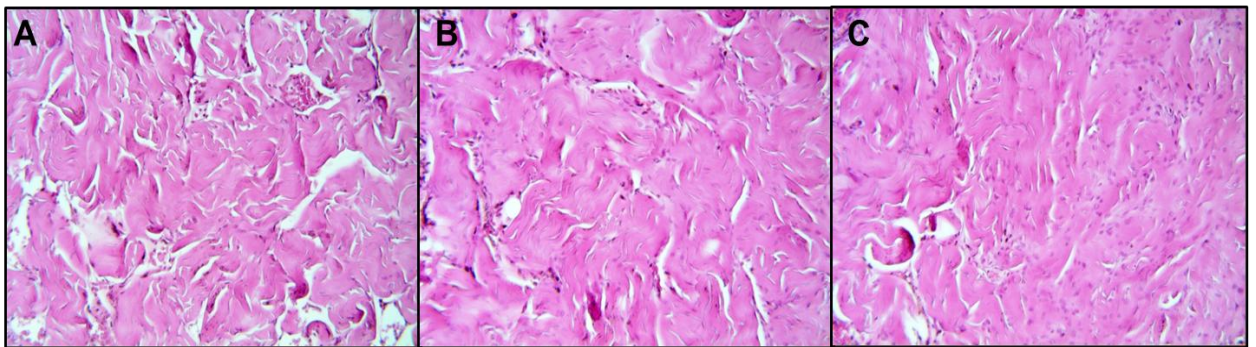


Рисунок 19 — Микропрепарат. Половой член. Окрашивание: гематоксилин и эозин, увелич. $\times 200$. А – группа 7; В – группа 8; С – группа 9

Группа №10. Опытная группа — Абляция + ChE + ЭУВТ + гель «Пейрофлекс»

Отмечается перестройка кавернозной ткани с неоднородностью калибра синусоидов. Трабекулярные структуры утолщены, местами с умеренной дезорганизацией; гладкомышечные пучки частично разобщены. Межкавернозная перегородка умеренно утолщена. Определяются единичные микрокровоизлияния и участки их организации. Воспалительная инфильтрация отсутствует (Рисунок 20).

Группа №11. Опытная группа — Абляция + ChE + ЭУВТ + гель с коллагеназой

Определяются выраженные нарушения гистоархитектоники. Синусоидальные пространства значительно редуцированы, неоднородны по форме и размеру, часть из них коллабирована. Трабекулярный каркас заметно утолщен и уплотнен; гладкомышечные пучки разобщены, местами истончены.

Межкавернозная перегородка утолщена. Единичные сосуды полнокровны; отмечаются очаговые экстравазации эритроцитов и участки организации. Воспалительная инфильтрация не выявляется (Рисунок 20).

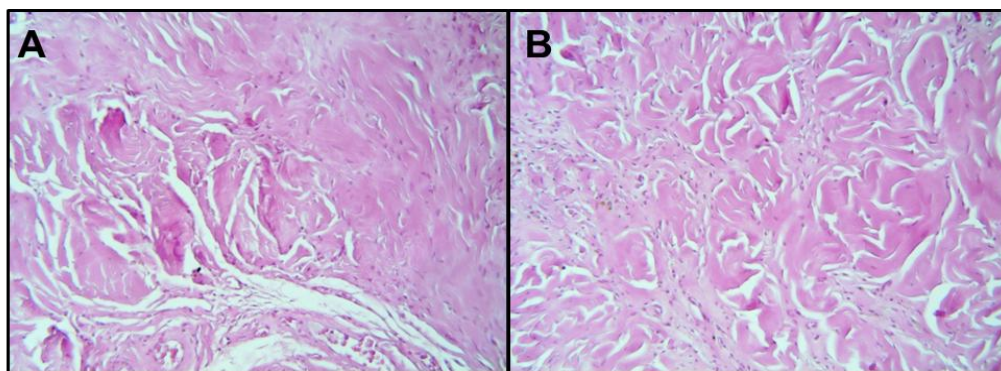


Рисунок 20 — Микропрепарат. Половой член. Окрашивание: гематоксилин и эозин, увелич. $\times 200$. А – группа 10; В – группа 11

3.2.3. Площадь кавернозных тел

Интракавернозная индукция ChE сопровождалась статистически значимым увеличением площади кавернозных тел по сравнению с интактным контролем ($p = 0,009$). Проведение ЭУВТ на фоне ChE не приводило к достоверному изменению данного показателя ($p = 0,251$). Включение в протокол контактных гелей «Ферменкол» и «Пейрофлекс» на фоне ЭУВТ ассоциировалось со статистически значимым снижением площади кавернозных тел по сравнению с группой ChE ($p = 0,009$ в обоих случаях). Для геля «Камелокс» статистически значимых различий с группой ChE не выявлено ($p = 0,117$). При межгрупповых сопоставлениях препаратов на фоне ЭУВТ статистически значимых различий не установлено ($p \geq 0,251$). В условиях предварительной абляции кавернозных нервов с последующей индукцией ChE площадь кавернозных тел также оставалась статистически значимо большей по сравнению с контролем ($p = 0,009$). Назначение ЭУВТ в рамках данной модели не сопровождалось достоверной динамикой показателя ($p = 0,251$). Дополнительное применение геля «Ферменкол» при ЭУВТ также не приводило к

статистически значимым изменениям ($p = 0,917$), как и сопоставление различных вариантов гелей между собой ($p \geq 0,676$).

3.2.4. Площадь белочной оболочки

Интракавернозная индукция ChE приводила к статистически значимому увеличению площади белочной оболочки по сравнению с интактным контролем ($p = 0,009$). Проведение ЭУВТ в условиях ChE-индукции не обеспечивало достоверного уменьшения данного показателя ($p = 0,676$). Вместе с тем включение в протокол контактных гелей «Ферменкол» и «Пейрофлекс» на фоне ЭУВТ сопровождалось статистически значимым снижением площади белочной оболочки по сравнению с вариантом изолированной индукции ChE ($p = 0,009$ в обоих случаях). Для геля «Камелокс» статистически значимых различий относительно группы ChE не выявлено ($p = 0,251$). При прямом сопоставлении применяемых гелей на фоне ЭУВТ различий по площади белочной оболочки установлено не было ($p \geq 0,251$). В модели с предварительной абляцией кавернозных нервов и последующей индукцией ChE площадь белочной оболочки сохранялась статистически значимо большей относительно контроля ($p = 0,009$). Назначение ЭУВТ в данной модели не сопровождалось достоверной динамикой показателя ($p = 0,676$). Аналогично, добавление контактных гелей к ЭУВТ не приводило к статистически значимым изменениям площади белочной оболочки ($p \geq 0,676$).

3.2.5. Средняя толщина белочной оболочки

В группе с интракавернозной индукцией ChE зафиксировано статистически значимое увеличение средней толщины белочной оболочки по отношению к интактному контролю ($p = 0,009$). Проведение ЭУВТ на фоне ChE не сопровождалось достоверной динамикой данного показателя ($p = 0,251$). Вместе с тем включение в протокол контактных гелей «Ферменкол» и «Пейрофлекс» на фоне ЭУВТ ассоциировалось со статистически значимым уменьшением толщины

белочной оболочки относительно группы ChE ($p = 0,009$ в обоих случаях). Для геля «Камелокс» статистически значимых отличий по сравнению с группой ChE выявлено не было ($p = 0,117$). При прямом межгрупповом сопоставлении гелей в условиях ЭУВТ достоверных различий также не установлено ($p \geq 0,251$). В модели с предварительной абляцией кавернозных нервов и последующей индукцией ChE средняя толщина белочной оболочки также оставалась статистически значимо повышенной относительно контроля ($p = 0,009$). Назначение ЭУВТ в рамках данной модели не приводило к статистически значимым изменениям показателя ($p = 0,676$), аналогично отсутствовал достоверный эффект при добавлении контактных гелей к ЭУВТ ($p \geq 0,676$).

3.2.6. Балльная оценка коллагеновых волокон белочной оболочки

Полуколичественная балльная оценка коллагенизации белочной оболочки в условиях интракавернозной индукции ChE была статистически значимо выше по сравнению с интактным контролем ($p = 0,003$). Аналогичная закономерность установлена и в модели с предварительной абляцией кавернозных нервов на фоне последующей индукции ChE, где показатель также статистически значимо превышал контрольные значения ($p = 0,003$). Проведение ЭУВТ в условиях ChE-индукции не приводило к статистически значимому снижению балльной оценки коллагенизации по сравнению с группой ChE ($p = 0,462$). Включение контактных гелей на фоне ЭУВТ также не обеспечивало достоверного уменьшения показателя относительно ChE: для «Ферменкола» ($p = 0,175$), для «Пейрофлекса» ($p = 0,251$), для «Камелокса» ($p = 0,251$). При межгрупповом сопоставлении вариантов гелей в условиях ЭУВТ статистически значимых различий также не выявлено ($p = 0,917$). В модели с абляцией кавернозных нервов назначение ЭУВТ не сопровождалось статистически значимой динамикой балльной оценки ($p \geq 0,462$). Добавление гелей к ЭУВТ в данной модели также не приводило к достоверным изменениям показателя по сравнению с группой ЭУВТ без геля ($p \geq 0,462$). Между вариантами гелей статистически значимых различий не установлено ($p = 0,917$).

3.2.7. Гистохимическое исследование

Контроль (группа №1). Коллагеновые волокна распределены физиологично: преимущественно в белочной оболочке, межкавернозной перегородке, трабекулярном каркасе и периваскулярно. Архитектоника кавернозной ткани сохранена, признаков фиброзного ремоделирования не выявляется (Рисунок 21).

ChE (группа №2). Определяется диффузное усиление коллагенового компонента с уплотнением трабекул и межтрабекулярной стромы, частичной редукцией/коллапсом синусоидальных пространств и признаками периваскулярного склероза. В белочной оболочке выявляется диффузный фиброз с уплотнением коллагенового каркаса (Рисунок 21).

ChE + ЭУВТ (группа №3). Коллагенизация сохраняется, но носит менее грубый характер: синусоиды преимущественно сохранены, утолщение трабекул и стромы выражено умеренно. Фиброз белочной оболочки соответствует умеренной степени (Рисунок 21).

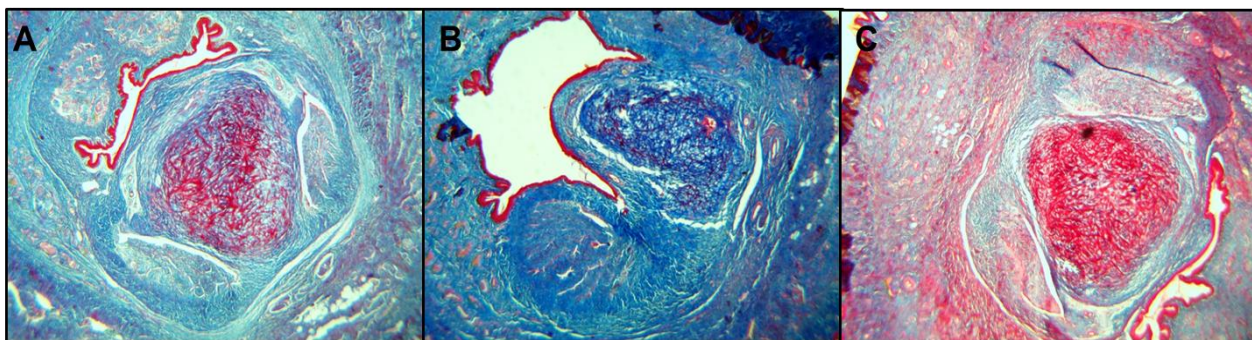


Рисунок 21 — Микропрепарат. Половой член. Окрашивание: по Массону (Трихром Массона), увелич. $\times 50$. А – группа 1; В – группа 2; С – группа 3

ChE + ЭУВТ + ферментные гели (группы №4–6). На фоне применения контактных гелей выявляются преимущественно умеренные изменения соединительнотканного компонента без массивных полей склероза; синусоидальные пространства в целом сохранены, редукция выражена

ограниченно. Между отдельными препаратами сохраняются различия по степени уплотнения трабекул/стромы и выраженности периваскулярной коллагенизации, однако общий характер изменений остается в пределах умеренного ремоделирования (Рисунок 22).

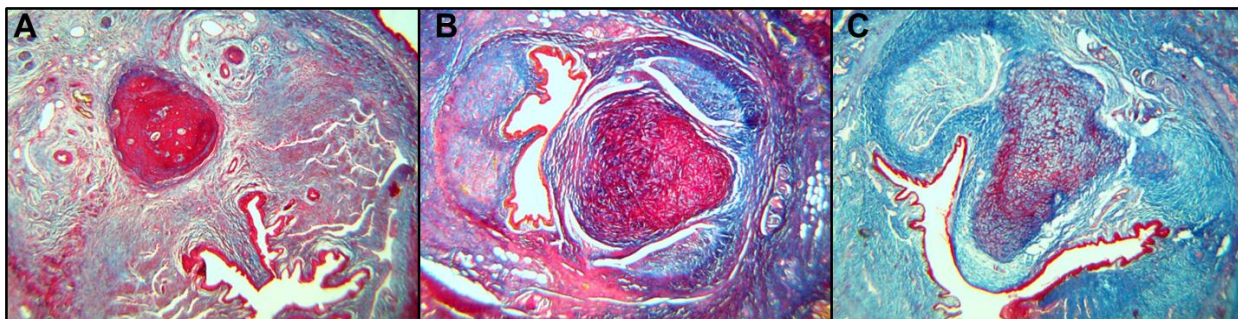


Рисунок 22 — Микропрепарат. Половой член. Окрашивание: по Массону (Трихром Массона), увелич. $\times 50$. А – группа 4; В – группа 5; С – группа 6

Абляция + ChE (группа №7) и Абляция + ChE + ЭУВТ (группа №8). Эти варианты характеризуются наиболее тяжелым фиброзно–склеротическим паттерном: выраженная коллагенизация с резким утолщением трабекулярного каркаса и стромы, значительная редукция синусоидов, участки организации геморрагического компонента с формированием перифокального фиброза. Белочная оболочка демонстрирует выраженный диффузный фиброз и ремоделирование (Рисунок 23).

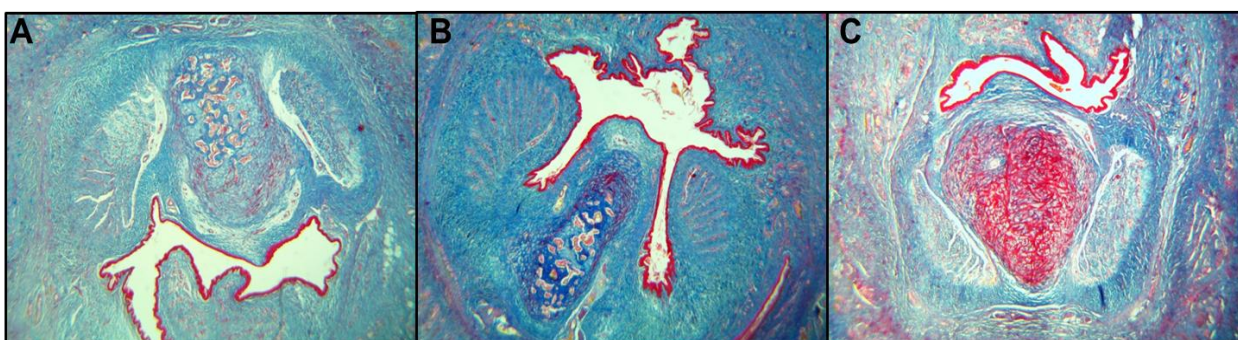


Рисунок 23 — Микропрепарат. Половой член. Окрашивание: по Массону (Трихром Массона), увелич. $\times 50$. А – группа 7; В – группа 8; С – группа 9

Абляция + ChE + ЭУВТ + гели (группы №9–11). На фоне применения гелей сохраняются признаки диффузного фиброзного ремоделирования, однако в части подгрупп выраженность склеротических изменений выглядит менее «грубой» по сравнению с вариантом ЭУВТ без геля: редукция синусоидов и уплотнение стромы/трабекул могут быть менее тотальными, периваскулярная коллагенизация — умереннее. В то же время в одной из подгрупп сохраняется более выраженный характер коллагенизации, что согласуется с общей неоднородностью ответа при комбинированных схемах (Рисунок 23, 24). В таблице 7 представлена сводные результаты эксперимента.

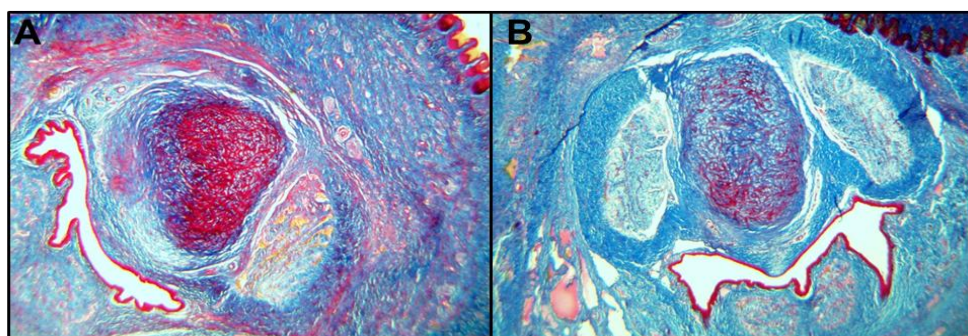


Рисунок 24 — Микропрепарат. Половой член. Окрашивание: по Массону (Трихром Массона), увелич. $\times 50$. А – группа 10; В – группа 11

Таблица 7 — Результаты морфометрических показателей

Группы	Угол искривления °	Площадь кавернозных тел, мкм ²	Площадь белочной оболочки, мкм ²	Средняя толщина белочной оболочки, мкм	Шкала оценки коллагеновых волокон белочной оболочки
Группа № 1. Контроль нативный	179 ± 2	298933 $\pm$ 19925	562009 $\pm$ 38 781	142 ± 8	$0,00 \pm 0,00$
Группа № 2. Опытная группа – ChE	109 ± 8	645387 $\pm$ 55103	1107427 $\pm$ 88 274	221 ± 12	$2,60 \pm 0,45$
Группа № 3. Опытная группа – ChE + ЭУВТ	132 ± 9	625693 $\pm$ 64992	1051296 $\pm$ 99280	211 ± 14	$2,20 \pm 0,37$

Продолжение таблицы 7

Группы	Угол искривления °	Площадь кавернозных тел, мкм ²	Площадь белочной оболочки, мкм ²	Средняя толщина белочной оболочки, мкм	Шкала оценки коллагеновых волокон белочной оболочки
Группа № 4. Опытная группа – ChE + ЭУВТ с гелем «Ферменкол»	157 ± 11	434216 ± 78661	849097 ± 31911	182 ± 10	1,80 ± 0,37
Группа № 5. Опытная группа – ChE + ЭУВТ с гелем «Пейрофлекс»	150 ± 7	441696 ± 89902	832421 ± 86947	179 ± 8	2,00 ± 0,58
Группа № 6. Опытная группа – ChE + ЭУВТ с гелем «Камелокс»	149 ± 11	566476 ± 58802	944003 ± 154684	205 ± 8	2,00 ± 0,58
Группа № 7. Опытная группа – Абляция + ChE	106 ± 6	744384 ± 84586	1245471 ± 182599	247 ± 11	2,80 ± 0,37
Группа № 8. Опытная группа – Абляция + ChE + ЭУВТ	112 ± 7	616768 ± 46082	1152827 ± 99386	237 ± 8	2,80 ± 0,37
Группа № 9. Опытная группа – Абляция + ChE + ЭУВТ с гелем «Ферменкол»	143 ± 8	627256 ± 86630	1053310 ± 53680	215 ± 8	2,40 ± 0,45
Группа № 10. Опытная группа – Абляция + ChE + ЭУВТ с гелем «Пейрофлекс»	139 ± 10	605520 ± 53 886	1071372 ± 64272	211 ± 7	2,50 ± 0,77
Группа № 11. Опытная группа – Абляция + ChE + ЭУВТ с гелем «Камелокс»	143 ± 9	623 795 ± 92 751	1 103 533 ± 100 871	229 ± 10	2,50 ± 0,45

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ НЕРВОСБЕРЕГАЮЩЕЙ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ

4.1. Характеристика пациентов

Для более удобного восприятия информации по характеристикам пациентов принято решение представить данные в виде Таблице 8. Между группами исходно не обнаружено значимых различий по всем исследуемым характеристикам ($p > 0,05$).

Таблица 8 — Характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметр	Группа 1 (n=32)	Группа 2 (n=32)	Общее количество (n=64)
Возраст, лет	59,4±7,1 (42–72)	57,6±5,6 (48–68)	–
Индекс массы тела, кг/м ²	28,0±4,0 (19–35,45)	30,2±3,8 (24,9–36,3)	–
Продолжительность ЭД, месяцев	7,0±4,5 (3–19)	7,85±3,9 (3–17)	–
ПСА общ. до РПЭ, нг/мл	6,71±2,7 (2,46–12,48)	6,1±2,1 (2,46–10)	–
Неоадьювантная андроген–депривационная терапия	2 (6,25%)	2 (6,25%)	4 (6,25%)
Одностороннее нервосбережение	9 (28,12%)	12 (37,5%)	21 (32,8%)
Двустороннее нервосбережение	23 (71,87%)	20 (62,5%)	43 (67,2%)
Протезирование ПЧ после проведенного лечения	3 (9,375%)	8 (25%)	11 (17,19%)
Болезнь Пейрони, кавернозный фиброз	15 (46,87%)	13 (40,62%)	28 (43,75%)
Рецидив РПЖ за время наблюдения	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Курение	13 (40,62%)	6 (18,75%)	19 (29,7%)
ИБС/перенесенный ОИМ	3 (9,37%)	3 (9,375%)	6 (9,37%)
Сахарный диабет 2 типа	4 (12,50%)	2 (6,25%)	6 (9,37%)
Гипертоническая болезнь/артериальная гипертензия	21 (65,62%)	16 (50%)	37 (57,81%)
Нарушение ритма сердца	4 (12,50%)	1 (3,125%)	5 (7,81%)

Процентное распределение по распространенности первичной опухоли согласно классификации TNM, шкале Глисона представлены на Рисунке 25 и 26.

Между группами также не обнаружено статистически значимой разницы между показателями ($p > 0,05$).

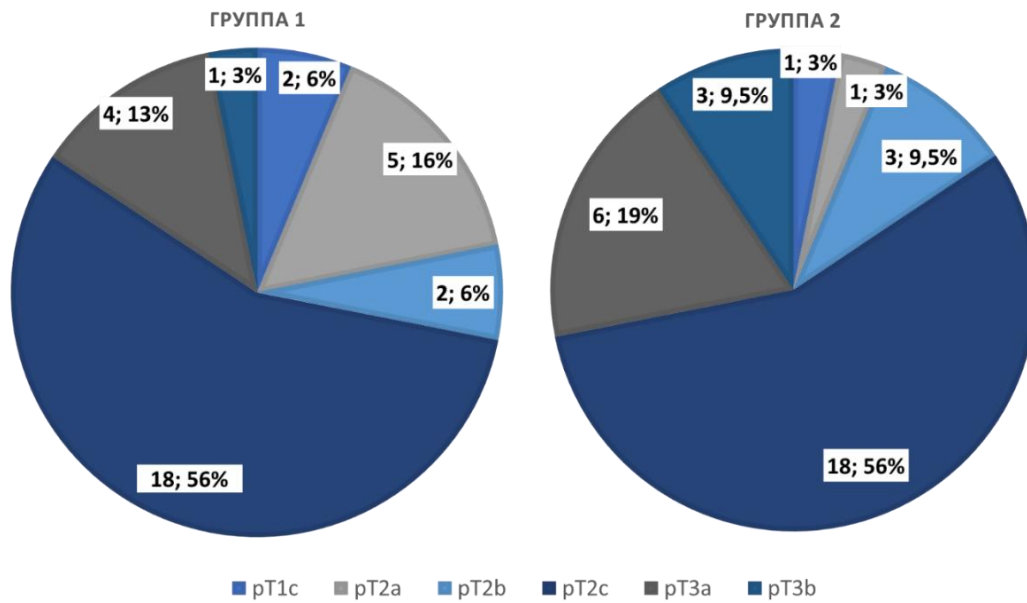


Рисунок 25 — Распределение пациентов по распространенности первичной опухоли

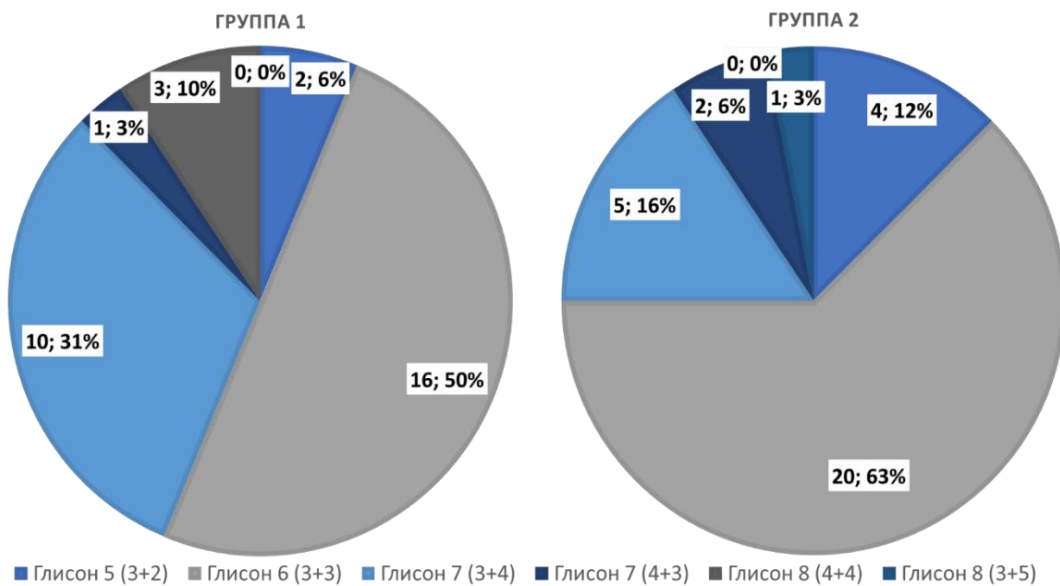


Рисунок 26 — Шкала Глисона

4.2. Результаты применения АОТ и ЭУВТ в лечении эректильной дисфункции после радикальной простатэктомии

У пациентов с клиническим ответом на проводимую терапию (группа 1) регистрируется согласованное улучшение ключевых эректильных исходов: МИЭФ-5, SEP и EHS достоверно увеличиваются уже к 60 дню и сохраняют улучшение к 150 дню. Для всех сравнений 0–60 и 0–150: $p < 0,001$ (Рисунок 27–29). При этом между 60 и 150 днями дополнительного прироста по МИЭФ-5 и EHS не выявляется ($p = 1,000$), что указывает на достижение основного терапевтического эффекта к 60 дню; по SEP наблюдается тенденция к дальнейшему увеличению без статистически значимого отличия 60–150 ($p = 0,426$).

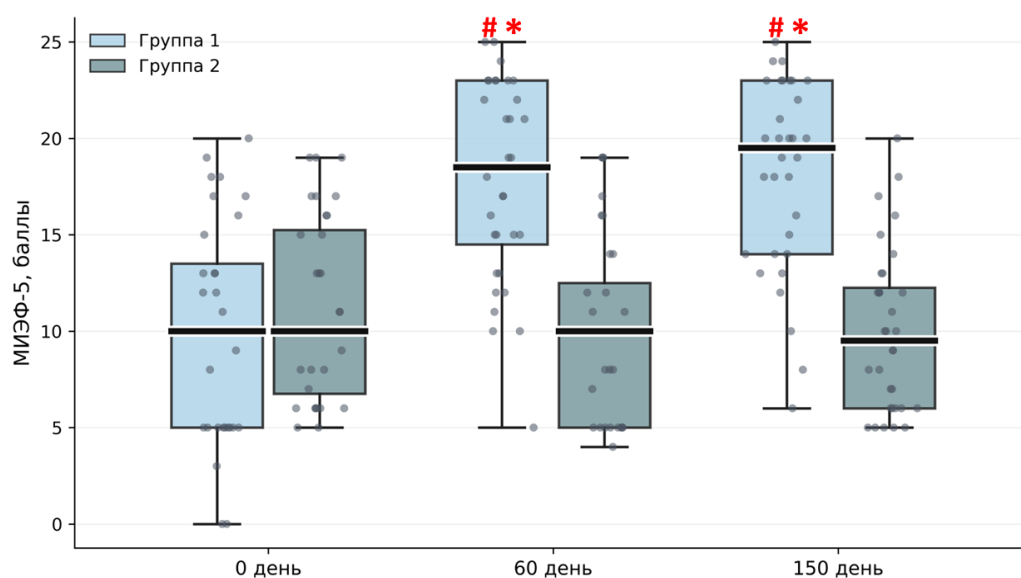


Рисунок 27 — Международный индекс эректильной функции 5, баллы; # – P value, по отношению к 0 дню ($p < 0,05$), * – значимая разница по отношению к группе 2 ($p < 0,05$)

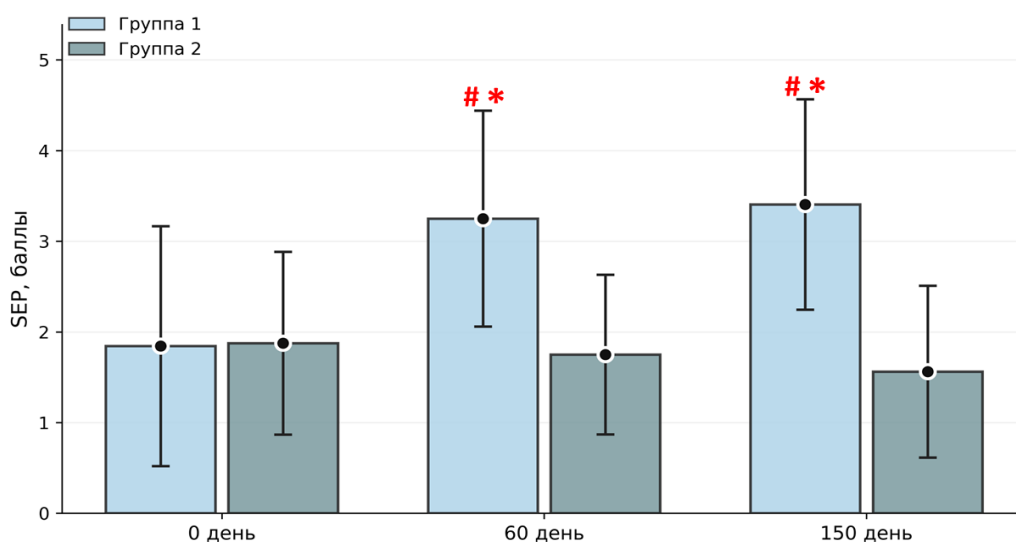


Рисунок 28 — Профиль половых отношений, баллы; # – P value, по отношению к 0 дню ($p < 0,05$), * – значимая разница по отношению к группе 2 ($p < 0,05$)

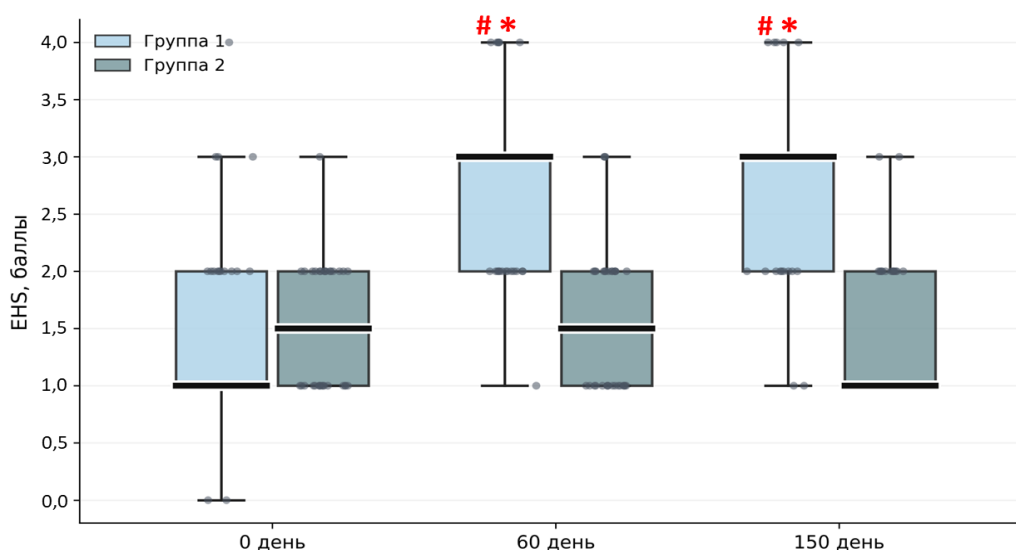


Рисунок 29 — Шкала твердости эрекции, баллы; # – P value, по отношению к 0 дню ($p < 0,05$), * – значимая разница по отношению к группе 2 ($p < 0,05$)

В группе 2 статистически значимого улучшения эректильной функции не отмечено по данным опросников (для МИЭФ–5 $p = 0,633$; SEP $p = 0,109$; EHS $p = 0,646$) на всех временных точках.

Объективные сосудистые параметры поддерживают гипотезу различия механизмов ответа: у пациентов группы 1 отмечается достоверное увеличение PSV в правой и левой кавернозных артериях (оба параметра $p < 0,001$) на фоне статистически значимых изменений RI (справа $p = 0,001$; слева $p = 0,013$). Тогда

как в группе 2 прироста PSV не выявляется (справа $p = 0,443$; слева $p = 0,259$) при наличии изменений RI (справа $p = 0,011$; слева $p = 0,005$), что само по себе без прироста притока не формирует убедительный паттерн «улучшения артериального компонента» (Рисунок 30–33).

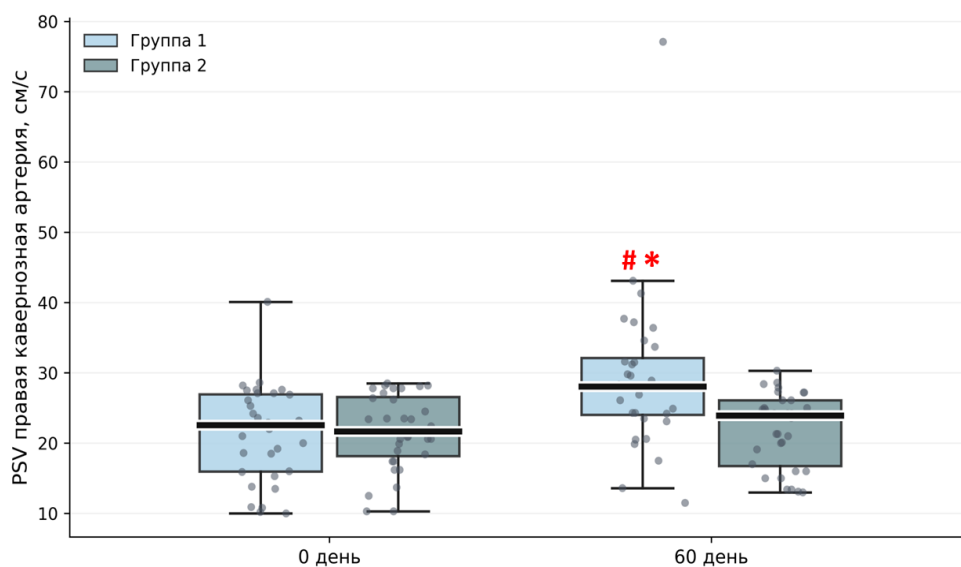


Рисунок 30 — Пиковая систолическая скорость, правая кавернозная артерия, см/с;
– P value, по отношению к 0 дню ($p < 0,05$), * – значимая разница по отношению к группе 2 ($p < 0,05$)

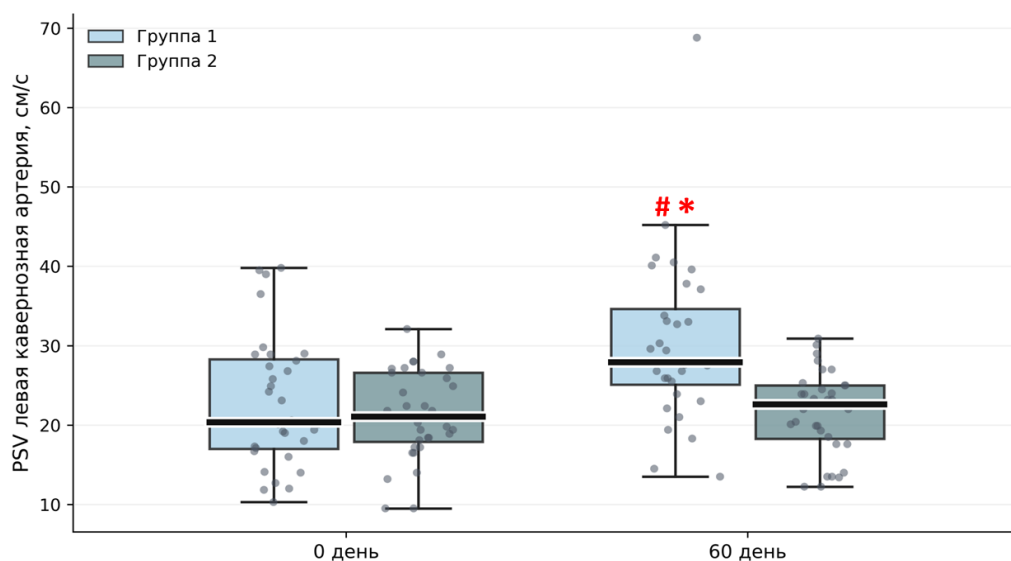


Рисунок 31 — Пиковая систолическая скорость, левая кавернозная артерия, см/с;
– P value, по отношению к 0 дню ($p < 0,05$), * – значимая разница по отношению к группе 2 ($p < 0,05$)

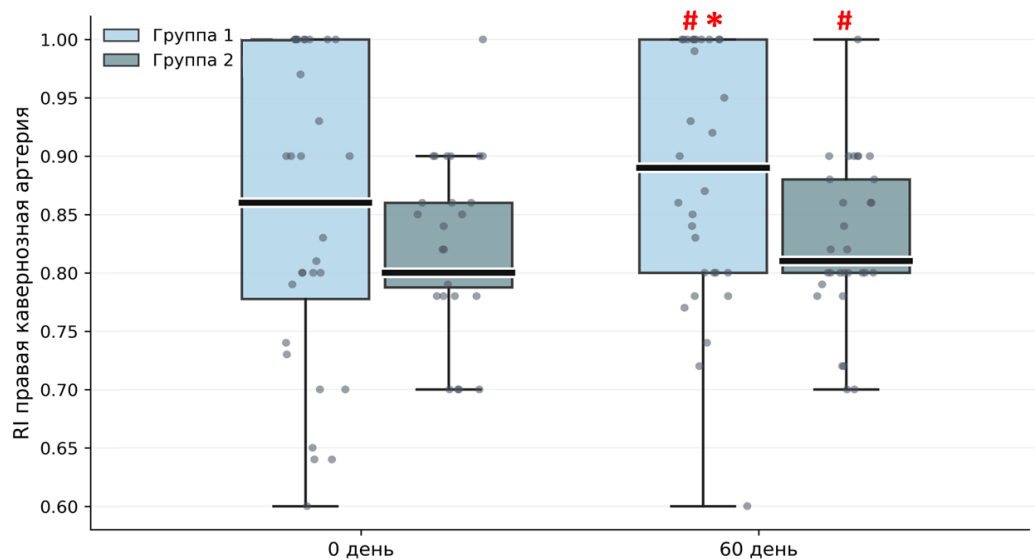


Рисунок 32 — Индекс резистентности, правая кавернозная артерия; # – P value, по отношению к 0 дню ($p < 0,05$), * – значимая разница по отношению к группе 2 ($p < 0,05$)

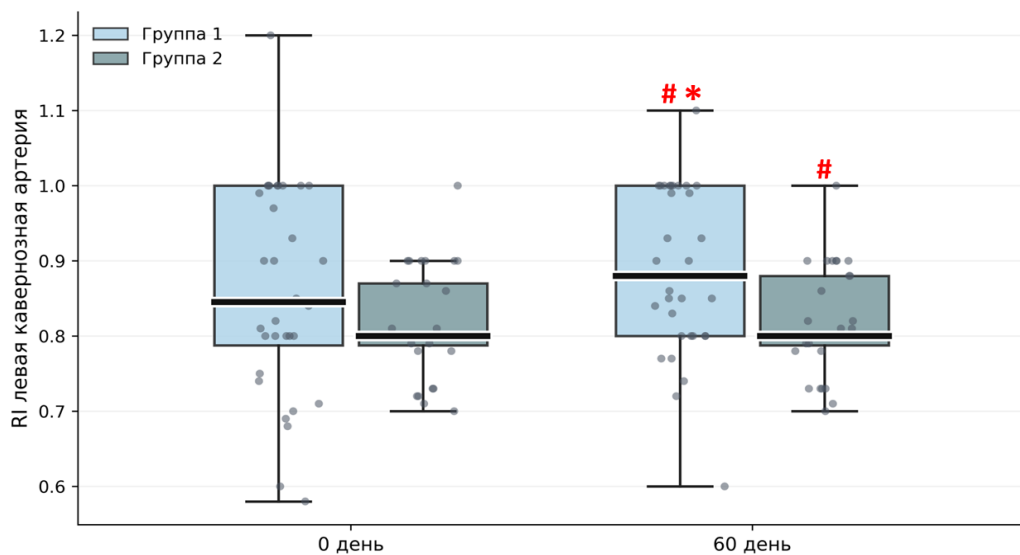


Рисунок 33 — Индекс резистентности, левая кавернозная артерия; # – P value, по отношению к 0 дню ($p < 0,05$), * – значимая разница по отношению к группе 2 ($p < 0,05$)

Параметры венозного оттока (скорость по глубокой дорсальной вене) статистически значимо не меняются в обеих группах (группа 1: $p = 0,068$; группа 2: $p = 0,057$), а конечная диастолическая скорость в группе 1 остается без значимых изменений ($p = 0,203$), тогда как в группе 2 изменяется, а именно увеличивается,

статистически значимо ($p = 0,002$), что может отражать иной, клинически менее благоприятный профиль гемодинамических сдвигов при отсутствии эффекта по эрекции (Рисунок 34, 35).

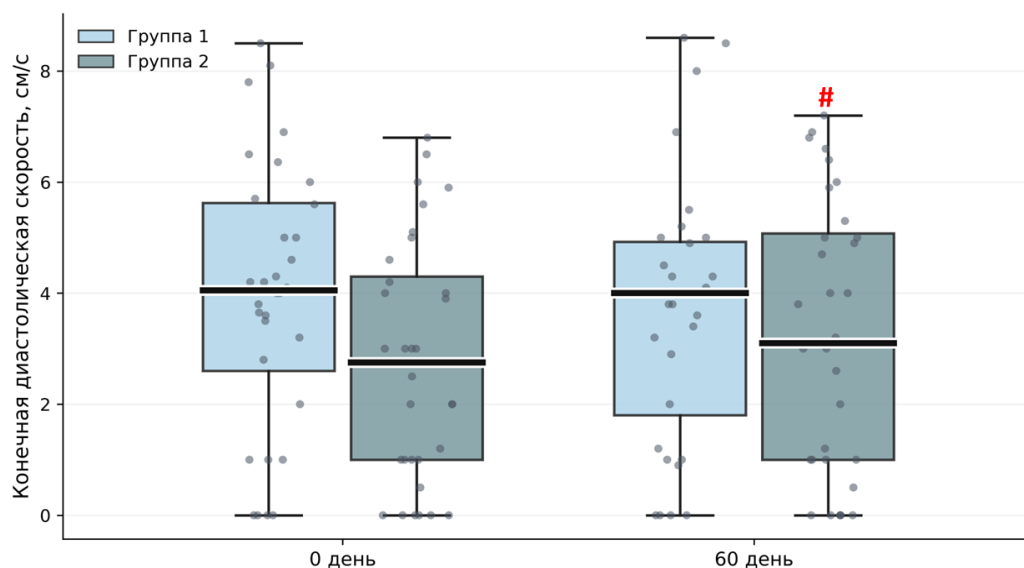


Рисунок 34 — Конечная диастолическая скорость, см/с

Примечание: # – P value, по отношению к 0 дню ($p < 0,05$)

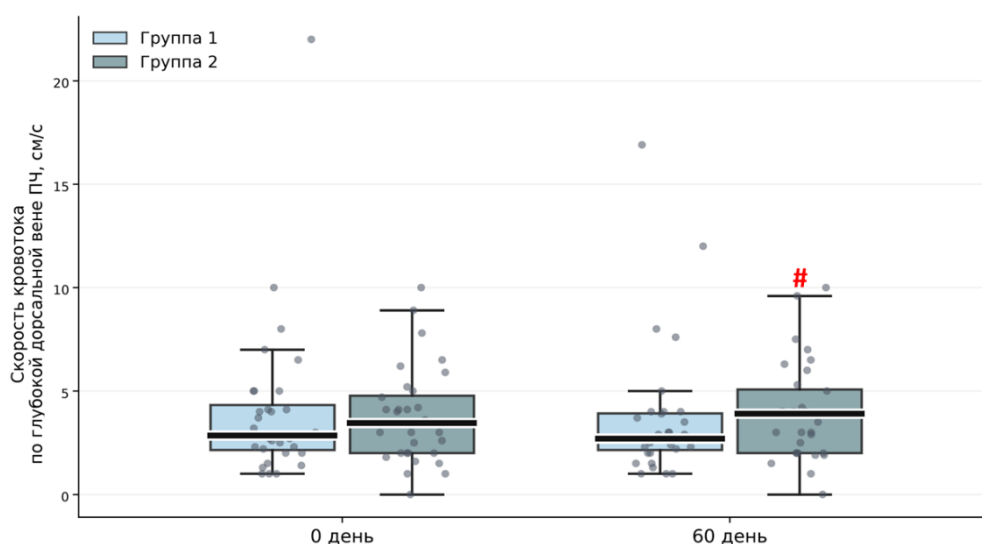


Рисунок 35 — Скорость по глубокой дорсальной вене ПЧ, см/с; # – P value, по отношению к 0 дню ($p < 0,05$)

Морфологический маркер ремоделирования (площадь/выраженность фиброзной трансформации) в группе 1 демонстрирует статистически значимую

регрессию ($p = 0,001$), тогда как в группе 2 также фиксируется статистически значимое отрицательное изменение, увеличение площади фиброзной бляшки ($p = 0,005$) (Рисунок 36).

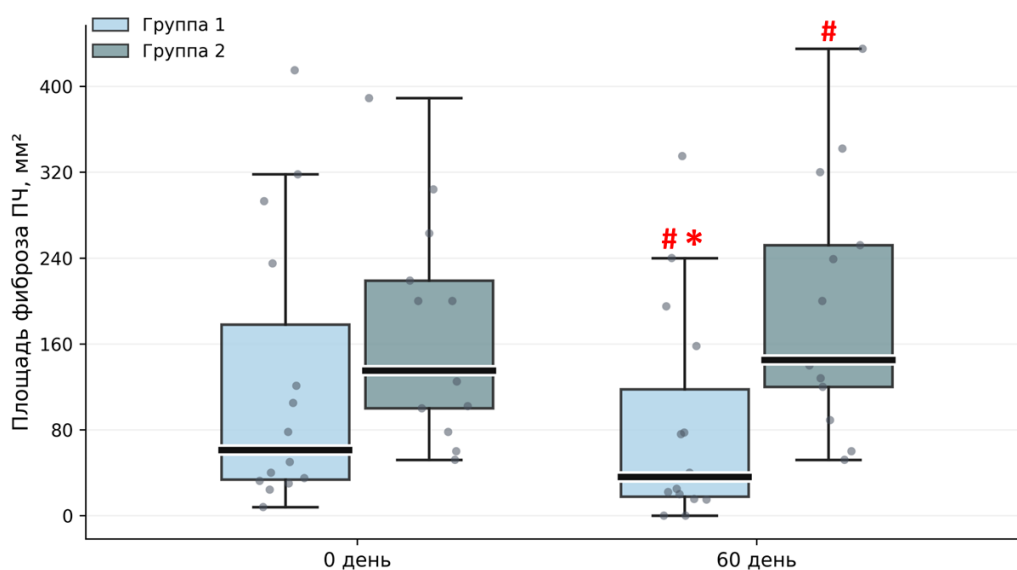


Рисунок 36 — Площадь фиброза ПЧ по данным УЗИ, мм²; # – P value, по отношению к 0 дню ($p < 0,05$), * – значимая разница по отношению к группе 2 ($p < 0,05$)

Анализ болевого синдрома и деформации показывает, что у пациентов группы 1 имеется статистически значимое уменьшение выраженности симптомов по PDQ ($p = 0,018$) (Рисунок 37) и снижение боли при эрекции по ВАШ ($p = 0,039$) (Рисунок 38) при отсутствии значимой динамики боли при половом акте ($p = 0,257$) (Рисунок 39), а также достоверное уменьшение угла искривления ($p = 0,011$) (Рисунок 40). В группе 2 при статистически значимой динамике увеличение суммарного балла PDQ ($p = 0,034$), изменения боли по ВАШ не достигают значимости (ВАШ при эрекции $p = 0,655$; ВАШ при сексе $p = 0,317$). В группе 2 отмечено увеличение угла деформации полового члена ($p = 0,018$).

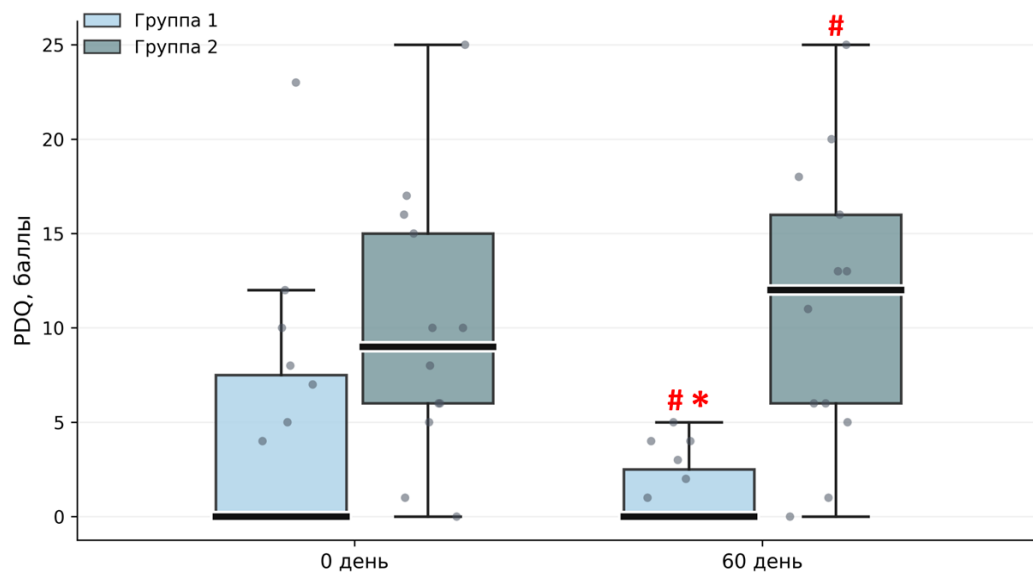


Рисунок 37 — PDQ, баллы; # – P value, по отношению к 0 дню ($p < 0,05$), * – значимая разница по отношению к группе 2 ($p < 0,05$)

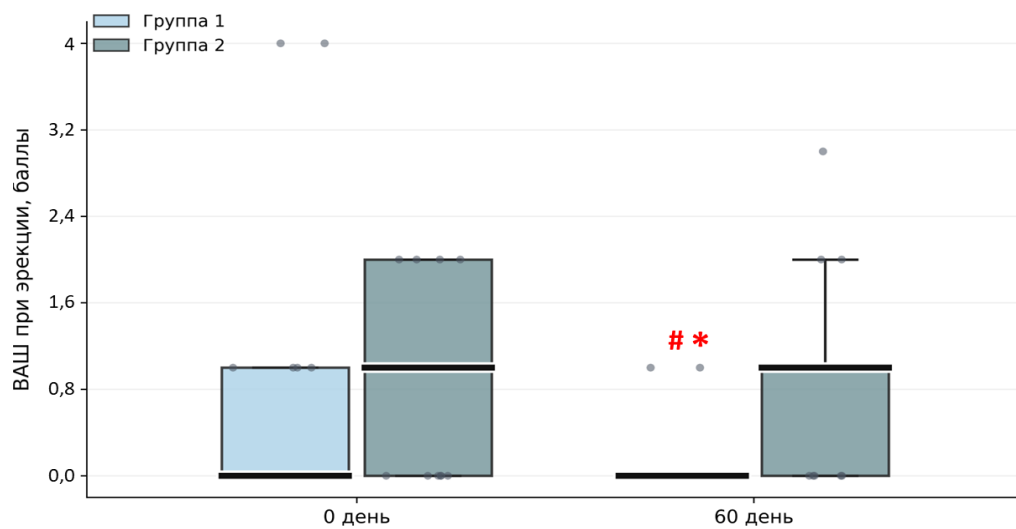


Рисунок 38 — ВАШ при эрекции, баллы; * – значимая разница по отношению к группе 2 ($p < 0,05$)

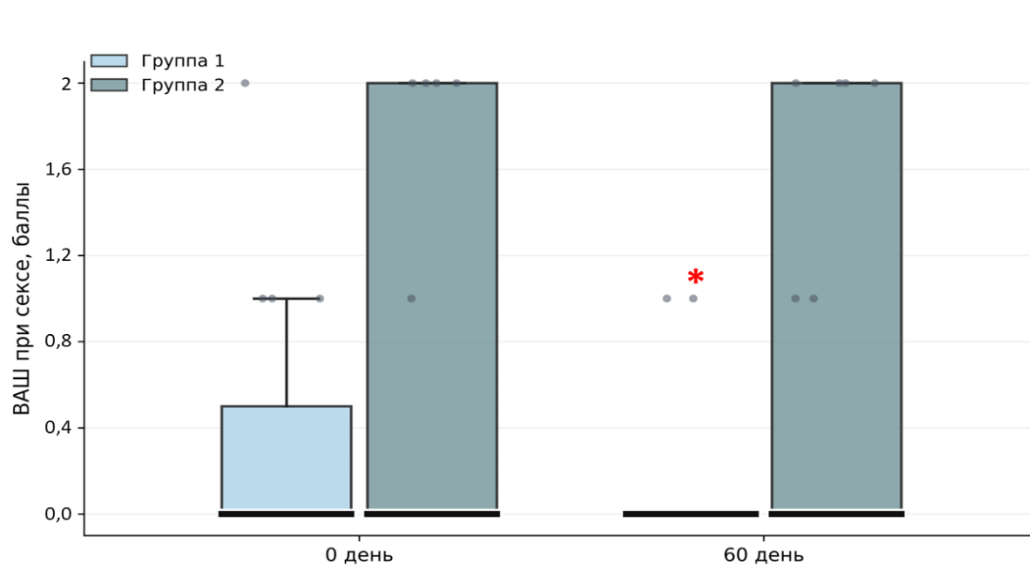


Рисунок 39 — ВАС при сексе, баллы; * – значимая разница по отношению к группе 2 ($p < 0,05$)

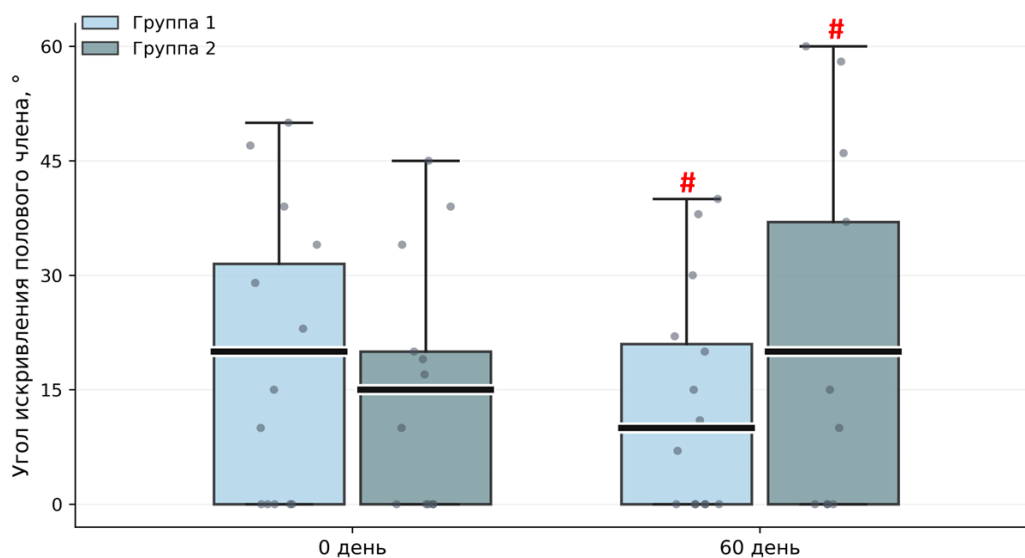


Рисунок 40 — Угол искривления полового члена, градусы; # – P value, по отношению к 0 дню ($p < 0,05$)

Параметры симптомов нижних мочевых путей демонстрируют улучшение в обеих группах: ICIQ–SF уменьшается как в группе 1 ($p < 0,001$), так и в группе 2 ($p < 0,001$) (Рисунок 41), аналогично IPSS снижается в группе 1 ($p < 0,001$) и группе 2 ($p = 0,001$) (Рисунок 42), тогда как домен QoL значимо не меняется в группе 1 ($p = 0,903$) (Рисунок 43) и сохраняет лишь тенденцию в группе 2 ($p = 0,09$), что позволяет интерпретировать эффект на СНМП как более «симптом–

ориентированный», не обязательно трансформирующийся в сопоставимый сдвиг общей субъективной оценки качества жизни в заданные сроки.

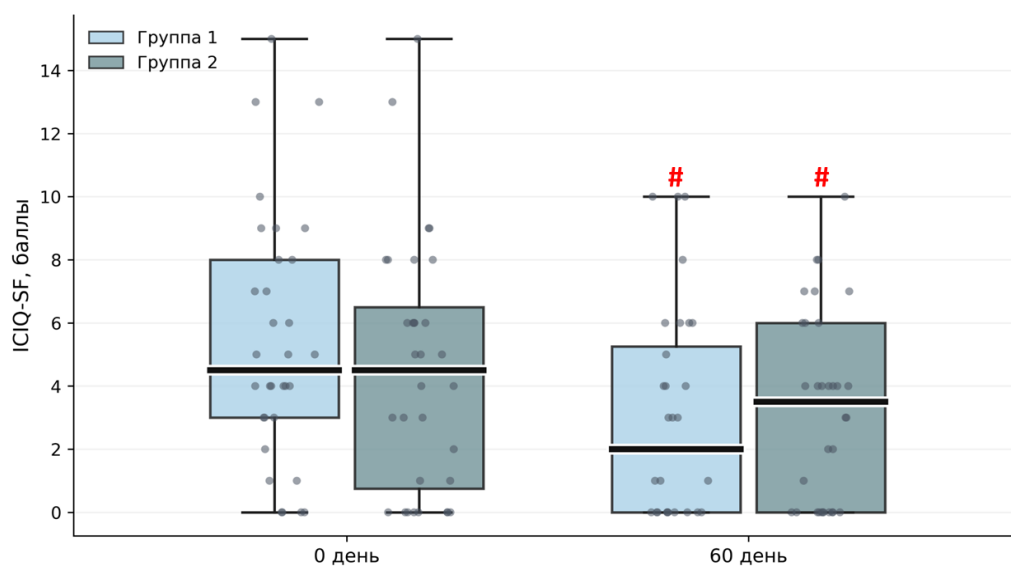


Рисунок 41 — ICIQ-SF, баллы; # – P value, по отношению к 0 дню ($p < 0,05$)

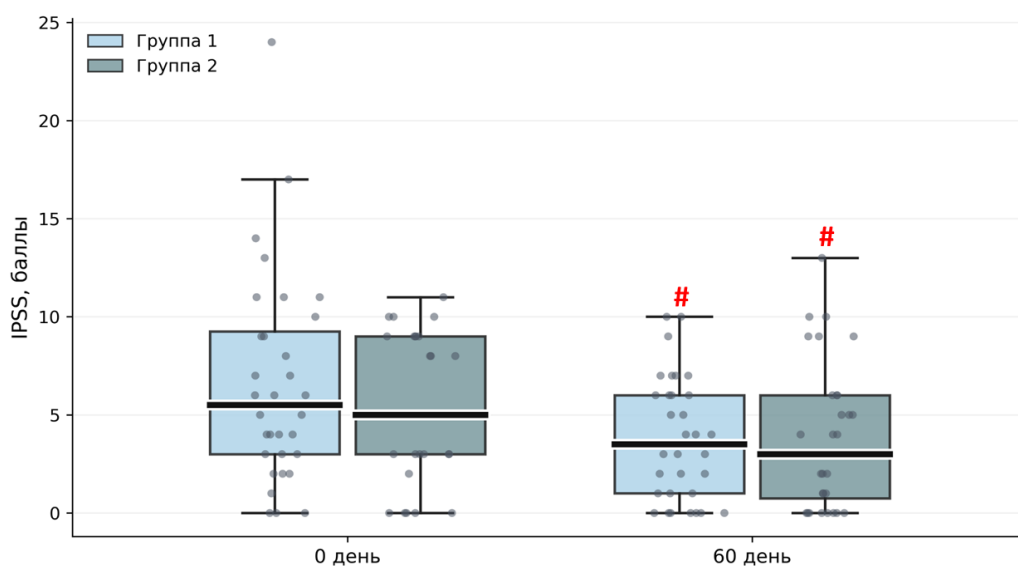


Рисунок 42 — IPSS, баллы; # – P value, по отношению к 0 дню ($p < 0,05$)

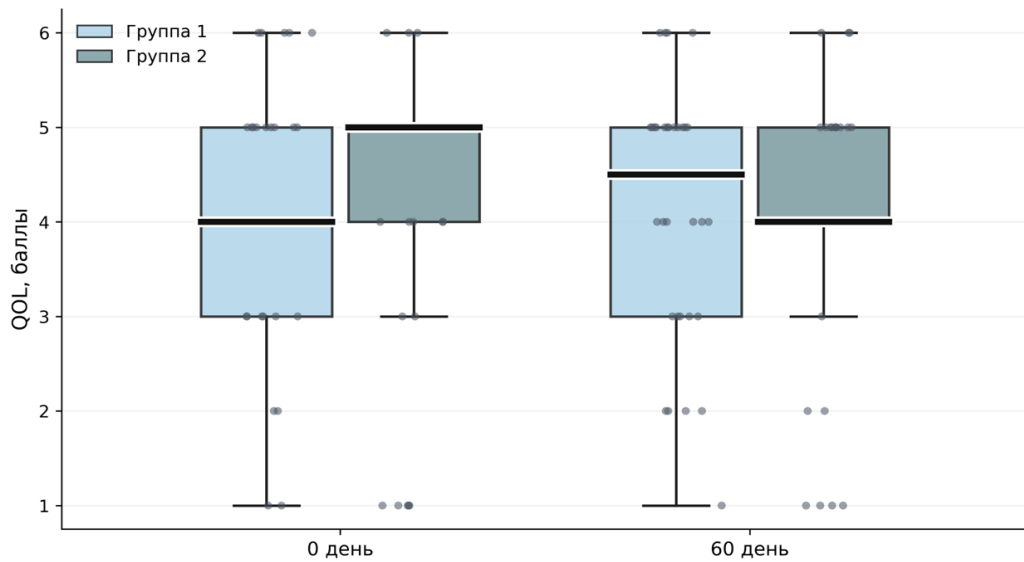
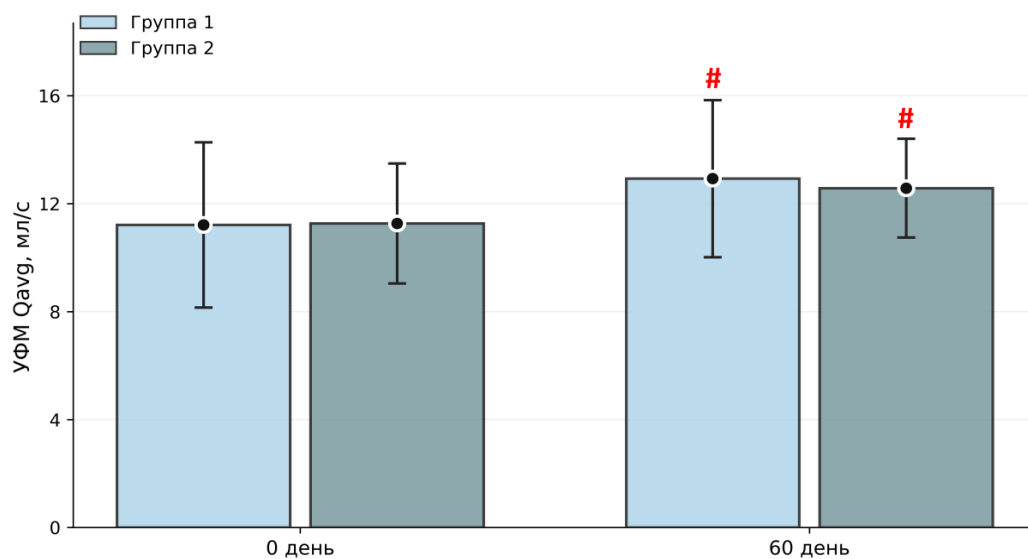


Рисунок 43 — QoL, баллы

Показатели урофлоуметрии улучшились в обеих группах (в группе 1: $Q_{avg} p < 0,001$ и $Q_{max} p < 0,001$; в группе 2: $Q_{avg} p < 0,001$ и $Q_{max} p = 0,005$), однако на 60 дне межгрупповые различия отсутствовали ($Q_{avg} p = 0,565$; $Q_{max} p = 0,68$), что подтверждает относительную независимость уродинамических улучшений от эффекта на эрекцию (Рисунок 44, 45).

Рисунок 44 — УФМ Q_{avg} , мл/с; # – P value, по отношению к 0 дню ($p < 0,05$)

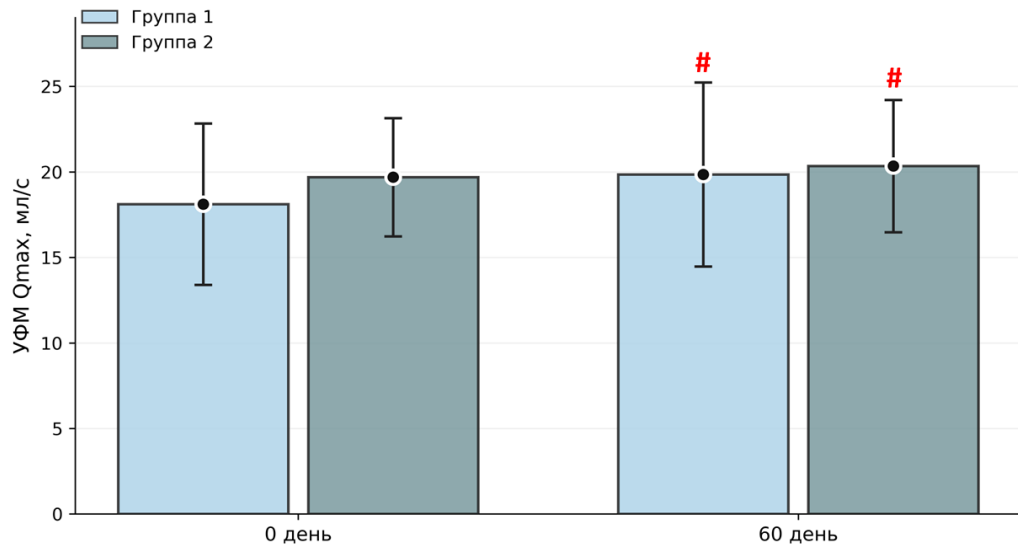


Рисунок 45 — УФМ Qmax, мл/с; # – P value, по отношению к 0 дню ($p < 0,05$)

Гормональный профиль также различается по внутригрупповой динамике: в группе 1 отмечается статистически значимое повышение общего тестостерона ($p = 0,043$) к концу лечения, тогда как в группе 2 изменений не выявлено ($p = 0,621$), при этом межгрупповое сравнение на 60 дне статистически значимых различий не показывает ($p = 0,263$) (Рисунок 46) .

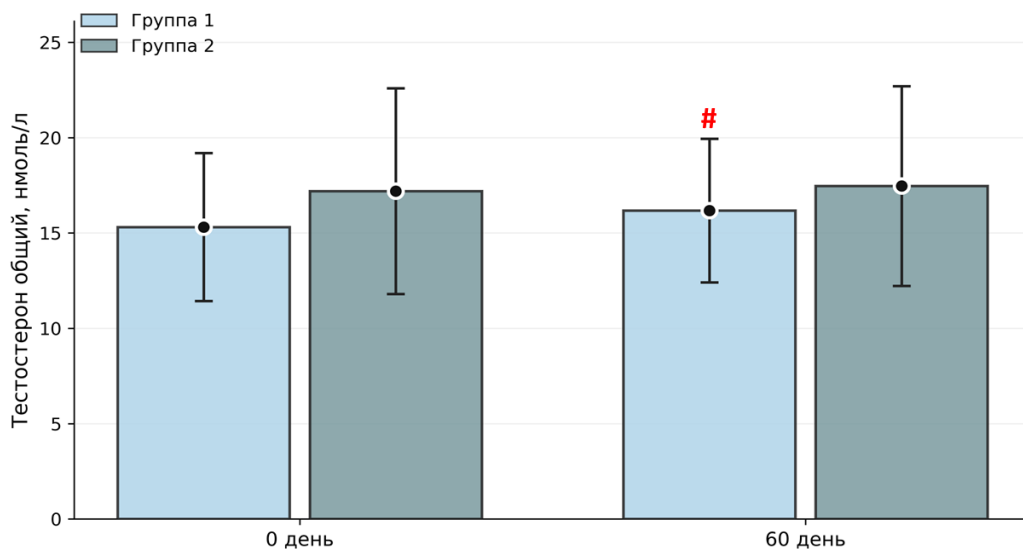


Рисунок 46 — Тестостерон общий, нмоль/л; # – P value, по отношению к 0 дню ($p < 0,05$)

Межгрупповой анализ на контрольных точках подтверждает, что различия концентрируются именно на маркерах эректильной функции и артериального притока: на 60 и 150 дне группы достоверно различаются по МИЭФ–5, SEP, EHS и GAQ (везде $p < 0,001$), а также на 60 дне — по PSV справа ($p = 0,001$) и слева ($p < 0,001$), RI справа ($p = 0,019$) и слева ($p = 0,005$), и по фиброзной трансформации ($p = 0,006$); одновременно отсутствуют межгрупповые различия по LUTS–показателям (ICIQ–SF $p = 0,768$; IPSS $p = 0,823$; QoL $p = 0,672$), венозно–диастолическим параметрам (скорость по глубокой дорсальной вене $p = 0,164$; конечная диастолическая скорость $p = 0,522$), урофлоуметрии (Q_{avg} $p = 0,565$; Q_{max} $p = 0,68$), тестостерону ($p = 0,263$) и углу искривления ($p = 0,321$), что в целом формирует целостную модель: наличие клинического ответа ассоциировано с ранним (к 60 дню) и устойчивым улучшением эректильных шкал, подтверждаемым изменениями артериального кавернозного кровотока и морфологическим ремоделированием, тогда как неответ характеризуется отсутствием прироста эректильных исходов на фоне частичного улучшения симптомов СНМП.

Уровень общего ПСА крови до начала терапии, на 60 и 150 дни в обеих группах оставался менее 0,2 нг/мл.

Глобальная оценка результата пациентом (GAQ) внутри групп статистически значимой динамики не демонстрирует (группа 1: $p = 0,289$; группа 2: $p = 1$) между 60 и 150 днем, однако при межгрупповом сравнении на 60 и 150 днях различия выражены (оба сравнения: $p < 0,001$), что указывает на то, что субъективное восприятие эффекта определяется прежде всего наличием клинического ответа, а не только внутригрупповой динамикой (Таблица 9).

Таблица 9 — GAQ

Группа	GAQ, лечение помогло, 60 день	GAQ, лечение помогло, 150 день
1 группа	23/32 (71,9%)	27/32 (84,4%)
2 группа	8/32 (25%)	9/32 (28,1%)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей диссертационной работе в доклинических условиях на половозрелых самцах крыс линии Wistar апробирована и воспроизведена экспериментальная модель фиброзного ремоделирования тканей полового члена, основанная на серийном интракавернозном введении спиртового раствора хлоргексидина, а также ее усложненный вариант с включением нейрогенного компонента — билатеральной абляции кавернозного нерва, состояние имитирующую клинический случай после РПЭ.

Особое значение имеет то, что на момент выполнения диссертационной работы в доступной литературе фактически представлено лишь единичное исследование [187], использующее сопоставимый подход к экспериментальному моделированию фиброзных изменений полового члена на основе ChE-индукции. В этой связи полученные результаты не только подтверждают воспроизводимость модели, но и расширяют ее методологическую валидность за счет детальной морфологической верификации и сопоставления двух патогенетически различных вариантов повреждения (химически индуцированного и комбинированного, включающего нейрогенную дисрегуляцию). Тем самым создана экспериментальная платформа, пригодная для дальнейших исследований антифиброзных и реабилитационных вмешательств, ориентированных на коррекцию ремоделирования белочной оболочки и кавернозного русла.

В рамках модели ChE показано, что индукция сопровождается выраженными изменениями морфометрических параметров белочной оболочки и кавернозных тел, а также ростом полуколичественной оценки коллагенизации, что согласуется с морфологической картиной диффузного ремоделирования соединительнотканного каркаса. Применение экстракорпоральной ударно-волновой терапии в этих условиях обеспечивало частичный положительный сдвиг по функциональному критерию, отражающему деформацию полового члена. Наиболее существенным результатом исследования является выявленный эффект комбинированного подхода: использование ферментных гелей в качестве

контактной среды при проведении ЭУВТ сопровождалось статистически значимым улучшением ряда морфометрических признаков ремоделирования по сравнению с нелеченой моделью ChE. Данный факт имеет принципиальное значение, поскольку указывает на перспективность интеграции локально действующих ферментных композиций в протоколы физического воздействия как потенциального механизма направленной модификации фиброзного процесса. В контексте клинической проблемы кавернозного фиброза и фибропластических изменений (включая болезнь Пейрони и постоперационные состояния) это формирует новый терапевтический горизонт: концепция «ЭУВТ + локальная ферментная среда» может рассматриваться как самостоятельное направление для дальнейшей экспериментальной и клинической валидации.

В модифицированной модели с абляцией кавернозных нервов на фоне ChE сформировался более тяжелый вариант ремоделирования, что подтверждалось как качественной микроскопической картиной, так и совокупностью морфометрических показателей и высокой коллагенизацией белочной оболочки. В условиях нейрогенного повреждения ЭУВТ и ее комбинации с гелями в большинстве сравнений не обеспечивали статистически значимой динамики морфометрических параметров относительно группы абляция + ChE, что указывает на резистентность сформированного фиброзно-склеротического фенотипа и, вероятно, необходимость оптимизации схем воздействия (режимов ЭУВТ, длительности терапии, способов доставки/экспозиции локальных средств и/или комбинированной терапии). При этом выявленный частный функциональный эффект одной из комбинированных схем на фоне нейрогенного компонента может рассматриваться как основание для углубленной проверки в исследованиях с большей мощностью и расширенной панелью количественных маркеров фиброза.

В целом результаты диссертационной работы подтверждают, что модель ChE является воспроизводимым инструментом индукции диффузного фиброзного ремоделирования белочной оболочки и кавернозной ткани, а ее нейрогенная модификация усиливает выраженность и «жесткость» структурных изменений. Показано, что ЭУВТ способна частично улучшать функциональные параметры,

тогда как включение ферментных гелей (прежде всего отдельных композиций) в протокол ЭУВТ ассоциируется с более благоприятной динамикой морфометрических признаков ремоделирования по сравнению с нелеченой моделью. Полученные данные обосновывают целесообразность дальнейшего развития направления комбинированной терапии «ЭУВТ + ферментная контактная среда» (особенно гель «Ферменкол» и «Пейрофлекс») как инновационного подхода к профилактике и коррекции фиброзных изменений полового члена, а также требуют последующей верификации в исследованиях с увеличенным объемом выборки, стандартизированными режимами воздействия и расширением количественной морфологической и молекулярной оценки фиброза.

Полученные результаты клинического этапа исследования демонстрируют, что эффект терапии у пациентов с эректильной дисфункцией после нервосберегающей радикальной простатэктомии носит выраженно фенотип-зависимый характер и формирует два воспроизводимых профиля течения.

Проводимая АОТ и ЭУВТ терапия у пациентов после нервосберегающей радикальной простатэктомии является безопасной. На 60 и 150 дни лечения не зафиксировано в обеих группах повышение концентрации общего ПСА крови (менее 0,2 нг/мл). В перспективе для отсроченной оценки следует оценить результат через 12 и более месяцев после окончания лечения.

У пациентов группы клинического ответа уже к 60 дню регистрируется согласованное улучшение ключевых эректильных исходов: медиана МИЭФ-5 увеличивается с 10 до 18,5 балла с сохранением на 150 день (19,5 балла), при статистически значимых различиях для сравнений 0–60 и 0–150 ($p < 0,001$) и отсутствии дополнительного прироста между 60 и 150 днями ($p = 1,000$), что указывает на достижение основного терапевтического эффекта в ранний срок наблюдения; аналогичная «плато-динамика» фиксируется для EHS (рост до 3 баллов к 60 дню и стабильность к 150 дню; $p < 0,001$; 60–150 $p = 1,000$), тогда как по SEP отмечается тенденция к дальнейшему увеличению без значимости (60–150 $p = 0,426$).

Полученные личные результаты совпадают со многими клиническими исследованиями.

Принципиально важно, что клиническое улучшение в этой группе подтверждается объективными гемодинамическими маркерами артериального притока: наблюдается достоверное увеличение PSV в правой и левой кавернозных артериях (оба $p < 0,001$) и статистически значимые изменения RI (справа $p = 0,001$; слева $p = 0,013$), при отсутствии значимой динамики показателей венозного оттока по глубокой дорсальной вене ($p = 0,068$) и без существенных сдвигов конечной диастолической скорости ($p = 0,203$). Параллельно фиксируются признаки ремоделирования ткани ПЧ: площадь фиброзной бляшки и угол искривления ПЧ уменьшились значимо ($p = 0,001$ и $p = 0,011$, соответственно), что формирует целостный паттерн «клиническая картина → трофика тканей → морфология ткани ПЧ» и позволяет трактовать ответ как биологически обоснованный, а не как изолированное улучшение по опросникам.

Безусловно необходимо большее количество пациентов для подтверждения эффективности АОТ и ЭУВТ в рамках моделирования кавернозной ткани и белочной оболочки у пациентов после радикальной простатэктомии. Выявленные в настоящей работе эффекты сопоставимы с результатами многих клинических исследований [7, 27, 28, 36, 87, 140, 154, 156, 193, 227].

Напротив, в группе контроля (ИФДЭ–5) динамика по МИЭФ–5, SEP и EHS статистически незначима (МИЭФ–5 $p = 0,633$; SEP $p = 0,109$; EHS $p = 0,646$), а прирост артериального притока согласно PSV по обеим кавернозным артериям отсутствует (справа $p = 0,443$; слева $p = 0,259$) при наличии изменений RI ($p = 0,011$ и $p = 0,005$ соответственно); дополнительно отмечается статистически значимое увеличение конечной диастолической скорости ($p = 0,002$) на фоне отсутствия улучшения эректильных исходов, что может отражать менее благоприятную гемодинамическую конфигурацию при веноокклюзивной недостаточности. Морфологически и клинически этот профиль сопровождается прогрессированием фиброзной трансформации ($p = 0,005$), увеличением угла искривления ($15^\circ \rightarrow 20^\circ$; $p = 0,018$) и ухудшением симптомов по PDQ ($p = 0,034$), при отсутствии значимой

динамики боли по ВАШ, что в совокупности соответствует продолжающейся активности фибропластического процесса.

Межгрупповые сравнения на контрольных точках подтверждают, что различия концентрируются именно в домене эрекции и артериального притока: на 60 и 150 днях группы достоверно различаются по МИЭФ–5, SEP, EHS и GAQ ($p < 0,001$), а на 60 дне — также по PSV и RI с обеих сторон и по показателю фиброзной трансформации ($p = 0,006$); при этом межгрупповые различия отсутствуют по уродинамическим параметрам (Q_{avg} , Q_{max}), уровню тестостерона и большинству показателей венозно–диастолического компонента, что подчеркивает относительную независимость улучшений мочеиспускания от изменений эректильной функции. Действительно, в обеих группах отмечается снижение выраженности симптомов нижних мочевых путей по ICIQ и IPSS и улучшение урофлоуметрии (Q_{avg} и Q_{max}), тогда как домен качества жизни (QoL) статистически не меняется. Динамика СНМП коррелирует с другими исследованиями по оценке послеоперационного периода у данной категории пациентов [72, 112, 196].

Вероятно следует точно использовать точечную доставку клеточных продуктов в зону уретро–пузырного анастомоза [1, 29, 48, 52, 56, 59, 174, 208, 217]. Отдельного комментария заслуживает гормональный компонент: в группе ответа выявляется статистически значимое повышение общего тестостерона к 60 дню ($p = 0,043$), тогда как в группе неответа изменений нет ($p = 0,621$) при отсутствии межгрупповой значимости на контрольной точке, что ограничивает причинную интерпретацию и, вероятнее, отражает неспецифические колебания/сопутствующие факторы, а не самостоятельный детерминант эффекта. Положительное действие АОТ–терапии в отношении динамики общего тестостерона соотносится с М. В. Епифановой и соавт. (2024) [6, 19].

ВЫВОДЫ

1. Разработана и апробирована экспериментальная модель фиброзного ремоделирования тканей полового члена, индуцированная серийными интракавернозными инъекциями ChE, а также ее нейрогенная модификация с билатеральной абляцией кавернозного нерва. Модель ChE характеризуется формированием устойчивых морфологических и морфометрических признаков диффузного фиброза белочной оболочки и кавернозной ткани. Нейрогенный компонент утяжеляет течение фиброзного ремоделирования и снижает эффективность ЭУВТ и комбинированных воздействий.

2. ЭУВТ оказывает ограниченный эффект, тогда как ее сочетание с ферментными гелями «Ферменкол» и «Пейрофлекс» обеспечивает более выраженную коррекцию признаков фиброзного ремоделирования ($p < 0,05$); при нейрогенном повреждении эффективность указанных воздействий снижается.

3. Комбинированное применение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, и ЭУВТ у пациентов после нервосберегающей радикальной простатэктомии продемонстрировало благоприятный профиль безопасности, включая онкологическую безопасность в краткосрочном наблюдении: в течение 150 суток наблюдения повышения уровня общего ПСА не отмечено.

4. Комбинация АОТ и ЭУВТ сопровождалась клинически значимым улучшением эректильной функции по данным валидированных опросников (МИЭФ-5, SEP, EHS, GAQ ($p < 0,05$)) и пациент-ориентированных исходов (включая характеристики качества эрекции и успешности полового акта), а также достоверной положительной динамикой ультразвуковых параметров кавернозной гемодинамики, преимущественно показателей артериального притока (PSV) и резистивного индекса ($p < 0,05$), что отражает повышение функциональной состоятельности эрекции и субъективной удовлетворенности сексуальной активностью. АОТ и ЭУВТ оказались эффективными в профилактике и коррекции структурных изменений кавернозных тел и белочной оболочки, соответствующих

кавернозному фиброзу и проявлениям болезни Пейрони по данным ультразвукового исследования ($p < 0,05$), а также сопровождались уменьшением выраженности симптомов болезни Пейрони по опроснику PDQ и шкалам ВАШ (при эрекции и при половом акте) ($p < 0,05$).

5. В сравнительном анализе с контрольной группой применение АОТ и ЭУВТ обеспечило статистически значимое улучшение показателей эректильной функции (МИЭФ–5, SEP, EHS) ($p < 0,05$) и параметров сосудистой состоятельности полового члена (PSV, RI) ($p < 0,05$), а также продемонстрировало профилактический и терапевтический эффект в отношении фиброзных изменений кавернозных тел и/или белочной оболочки ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для моделирования фиброзного ремоделирования тканей полового члена в доклинических исследованиях рекомендуется использовать интракавернозную индукцию ChE, а при необходимости воспроизведения нейрогенного компонента — модель билатеральной абляции кавернозных нервов в сочетании с ChE.

2. При оценке результатов доклинических исследований следует интерпретировать морфометрические изменения с учетом характера фиброзной перестройки тканей; увеличение площади поперечного среза кавернозных тел не следует рассматривать как эквивалент сохранения функционального кавернозного пространства. При проведении ЭУВТ необходимо обеспечивать стандартизацию контактной методики, включая зону воздействия, позиционирование аппликатора, тип и объем контактной среды, а также параметры аппарата.

3. Применение ферментных гелей в качестве контактной среды при ЭУВТ целесообразно рассматривать как перспективный комбинированный подход к коррекции фиброзного ремоделирования, требующий дальнейшей клинико-экспериментальной валидации и оптимизации режимов воздействия.

4. Комбинированную терапию АОТ + ЭУВТ следует включать в программу пенильной реабилитации у пациентов с эректильной дисфункцией после нервосберегающей радикальной простатэктомии при недостаточной эффективности стандартных подходов и отсутствии противопоказаний. Перед началом лечения рекомендуется проводить стратификацию пациентов с учетом исходного сексуального статуса, степени выраженности эректильной дисфункции, срока после операции, сопутствующей сосудистой патологии и признаков необратимого нейрогенного поражения, а также обсуждать с пациентом цели терапии, вероятностный характер эффекта и необходимость динамического наблюдения.

5. АОТ и ЭУВТ могут быть рекомендованы для профилактики и коррекции кавернозного фиброза и фибропластических изменений белочной

оболочки, однако не должны рассматриваться как метод коррекции симптомов нижних мочевых путей и недержания мочи у пациентов после нервосберегающей РПЭ, поскольку значимых преимуществ по данным IPSS, ICIQ-SF и урофлоуметрии не выявлено.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аутологичная плазма, обогащенная тромбоцитами, в сочетании с гиалуроновой кислотой — новый метод малоинвазивного лечения стрессового недержания мочи у женщин / И. А. Аполихина, А. В. Соколова, А. С. Саидова, Е. А. Горбунова // Медицинский совет. — 2018. — № 13. — С. 16–20.

2. Аутоплазма, обогащенная тромбоцитарными факторами роста, в лечении эректильной дисфункции: обзор доклинических и клинических исследований / А. Д. Каприн, А. А. Костин, М. В. Епифанова [и др.] // Исследования и практика в медицине. — 2019. — Т. 6, № 3. — С. 74–86.

3. Епифанова М.В., Епифанов А.А., Артеменко С.А. Способ лечения болезни Пейрони. — Патент на изобретение РФ №2741196. Москва. 22 января 2021. // Бюллетень № 19 от 06.07.2020.

4. Епифанова М.В., Каприн А.Д., Костин А.А., Гамеева Е.В., Артеменко С.А., Епифанов А.А. Способ лечения эректильной дисфункции у пациентов, перенесших радикальную простатэктомию или брахитерапию. — Патент на изобретение РФ №2471204. Москва. 22 января 2021. // Бюллетень № 16 от 04.06.2020.

5. Епифанова, М. В. Применение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, в лечении эректильной дисфункции : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.23 / М. В. Епифанова. — М., 2016. — 167 с.

6. Епифанова, М. В. Применение технологий регенеративной медицины при сексуальной дисфункции и нарушении фертильности у мужчин : дис. ... д-ра мед. наук : 3.1.13 / М. В. Епифанова. — М., 2021. — 400 с.

7. Епифанова, М. В. Рандомизированное контролируемое клиническое исследование по изучению аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, и экстракорпоральной ударно-волновой терапии в лечении болезни Пейрони / М. В. Епифанова, А. А. Костин, С. А. Артеменко // Андрология и генитальная хирургия. — 2025. — № 2. — С. 36–47.

8. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна [и др.] — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. — илл. — 275 с.

9. Злокачественные новообразования в России в 2024 году (заболеваемость) / под ред. А.Д. Каприна [и др.] — Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2025. — илл. — 178 с.

10. Консервативная терапия болезни Пейрони / А. Г. Кривобок, С. Г. Ермилов, Ю. А. Виненцов, Г. И. Ермилов // Университетская клиника. — 2018. — № 4(29). — С. 38–42.

11. Красняк, С. С. Нехирургические методы лечения болезни Пейрони / С. С. Красняк // Экспериментальная и клиническая урология. — 2020. — № 3. — С. 95–102.

12. Новые подходы к восстановлению эректильной функции у пациентов после радикальной простатэктомии / М. В. Епифанова, М. Е. Чалый, Б. Р. Гвасалия [и др.] // Урология. — 2017. — № 6. — С. 138–143.

13. Перспективы использования технологий регенеративной медицины в лечении болезни Пейрони / М. В. Епифанова, Б. Р. Гвасалия, А. В. Есипов [и др.] // Военно-медицинский журнал. — 2018. — Т. 339, № 8. — С. 40–47.

14. Применение Ферменкола на ранних стадиях лечения болезни Пейрони / В. Н. Фесенко, В. В. Михайличенко, С. Н. Калинина [и др.] // Андрология и генитальная хирургия. — 2010. — № 2. — С. 86–87.

15. Сравнительные результаты нервосберегающей робот-ассистированной простатэктомии / Е. В. Шпоть, Д. В. Чиненов, Я. Н. Чернов [и др.] // Андрология и генитальная хирургия. — 2021. — № 3. — С. 44–48.

16. Чалый, М. Е. Способ лечения эректильной дисфункции / М. Е. Чалый, Я. Ф. Вилькин, М. В. Епифанова // — Патент на изобретение РФ №2514639. Москва. 27 апреля 2014. // Бюллетень № 12 от 27.04.2014.

17. Эректильная дисфункция : клинические рекомендации РФ, 2025 [Электронный ресурс] // Medelement (справочник заболеваний). — URL: <https://diseases.medelement.com/disease/%D1%8D%D1%80%D0%B5%D0%BA%D1%82%D0%B8%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D0%B0%D1%8F-%D0%B4%D0%B8%D1%81%D1%84%D1%83%D0%BD%D0%BA%D1%86%D0%B8%D1%8F-%D0%BA%D0%BF-%D1%80%D1%84-2025/18619> (дата обращения: 04.02.2026).

18. Эффективность интракавернозного введения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в лечении эректильной дисфункции / М. Е. Чалый, В. А. Григорян, М. В. Епифанова, А. О. Краснов // Урология. — 2015. — №. 4. — С. 76–79.

19. Является ли аутоплазма, обогащенная тромбоцитарными факторами роста, и экстракорпоральная ударно–волновая терапия новым рубежом в лечении пациентов с эректильной дисфункцией? / М. В. Епифанова, А. А. Костин, С. А. Артеменко, А. А. Епифанов // Андрология и генитальная хирургия. — 2024. — Т. 26, № 2. — С. 69–79.

20. 5–year urinary and sexual outcomes after radical prostatectomy: results from the Prostate Cancer Outcomes Study / D. F. Penson, D. McLerran, Z. Feng [et al.] // J. Urol. — 2005. — Vol. 173(5). — P. 1701–1705.

21. A 12–Month Follow–up After a Single Intracavernous Injection of Autologous Adipose–Derived Regenerative Cells in Patients with Erectile Dysfunction Following Radical Prostatectomy: An Open–Label Phase I Clinical Trial / M. K. Haahr, C. Harken Jensen, N. M. Toyserkani [et al.] // Urology. — 2018. — Vol.121— P. 203.e6–203.e13.

22. A comprehensive history of injection therapy for erectile dysfunction, 1982–2023 / H. Porst, R. Lewis, R. Virag, I. Goldstein // Sex Med Rev. — 2024. — Vol. 12(3). — P. 419–433.

23. A Critical Analysis of the Current Knowledge of Surgical Anatomy of the Prostate Related to Optimisation of Cancer Control and Preservation of Continence and

Erection in Candidates for Radical Prostatectomy: An Update / J. Walz, J. I. Epstein, R. Ganzer [et al.] // *Eur Urol.* — 2016. — Vol. 70. — P. 301.

24. A first prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating extracorporeal shock wave therapy for the treatment of Peyronie's disease / A. Palmieri, C. Imbimbo, N. Longo [et al.] // *Eur. Urol.* — 2009. — Vol. 56(2). — P. 363–369.

25. A meta-analysis of Retzius-sparing and hood-technique robot-assisted radical prostatectomy / S. Huang, D. C. Chen, L. Qu [et al.] // *BJU Int.* — 2025. — Vol. 136. — P. S18–S27.

26. A novel rat model for investigating erectile function after nerve-sparing radical prostatectomy / Y. Guo, R. Tao, Z. Wang [et al.] // *Int J Impot Res.* — 2025.

27. A phase 2 randomized, placebo-controlled crossover trial to evaluate safety and efficacy of platelet-rich plasma injections for Peyronie's disease: clinical trial update / K. Y. Chu, M. L. Molina, B. Ledesma [et al.] // *Eur. Urol. Focus.* — 2023. — Vol. 9(1). — P. 11–13.

28. A phase 2 randomized, placebo-controlled crossover trial to evaluate safety and efficacy of platelet-rich plasma injections for Peyronie's disease: clinical trial update / B. R. Ledesma, D. A. Velasquez, C. Egemba [et al.] // *Int. J. Impot. Res.* — 2024. — Vol. 36. — P. 813–817.

29. A Pilot Study: Effectiveness of Local Injection of Autologous Platelet-Rich Plasma in Treating Women with Stress Urinary Incontinence / C.-Y. Long, K.-L. Lin, C.-R. Shen [et al.] // *Scientific Reports.* — 2021. — Vol. 11. — P. 1584.

30. A prospective randomized controlled study on scheduled PDE5i and vacuum erectile devices in the treatment of erectile dysfunction after nerve sparing prostatectomy / M. Zhang, J.-Z. Chen, Y.-D. Liu [et al.] // *Asian J Androl.* — 2022. — Vol. 24(5). — P. 473–477.

31. A Prospective Randomized Study on Low-Energy Extracorporeal Shock Wave Therapy for Erectile Dysfunction After Radical Prostatectomy / T. B. Pedersen, C. SeCher, A. Moumneh [et al.] // *J. Urol.* — 2025. — Vol. 214(2). — P. 156–166.

32. A Randomized, Single-Blinded Clinical Trial Evaluating the Effect of Extracorporeal Shockwave Treatment (ESWT) as Add-On Therapy to Vacuum Erectile Device on Peyronie's Disease / J. Mortensen, S. M. Skov-Jepesen, P. B. J. Ladegaard, L. Lund // *Res. Rep. Urol.* — 2021. — Vol. 13. — P. 715–722.
33. A rat model of Peyronie's disease associated with a decrease in erectile activity and an increase in inducible nitric oxide synthase protein expression / T. J. Bivalacqua, E. K. Diner, T. E. Novak [et al.] // *J. Urol.* — 2000. — Vol. 163(6). — P. 1992–1998.
34. A short term follow up for intracavernosal injection of platelet rich plasma for the treatment of erectile dysfunction / S.-M. Wong, B.-J. Chiang, H.-C. ChEn [et al.] // *Urol Sci.* — 2021. — Vol. 32(4). — P. 171–176.
35. A Systematic Review of Human Trials Using Stem Cell Therapy for Erectile Dysfunction / S. D. Lokeshwar, P. Patel, S. M. Shah, R. Ramasamy // *Sex Med Rev.* — 2020. — Vol. 8(1). — P. 122–130.
36. Achraf, C. Platelet-rich plasma in patients affected with Peyronie's disease / C. Achraf, P. A. Abdelghani, P. E. A. Jihad // *Arab J. Urol.* — 2022. — Vol. 21(2). — P. 69–75
37. Alkhayal, S. PO-01-091 Platelet rich plasma penile rejuvenation as a treatment for erectile dysfunction: an update / S. Alkhayal, M. Lourdes // *J Sex Med.* — 2019. — Vol. (5). — P. S71.
38. An animal model of Peyronie's-like condition associated with an increase of transforming growth factor beta mRNA and protein expression / A. I. El-Sakka, H. M. Hassoba, R. M. Chui [et al.] // *J. Urol.* — 1997. — Vol. 158(6). — P. 2284–2290.
39. An evaluation of the effect of activation methods on the release of growth factors from Platelet-Rich plasma / O. J. Smith, S. Talaat, T. Tomouk [et al.] // *Plast Reconstr Surg.* — 2022. — Vol. 149. — P. 404–411.
40. Application of team-based collaborative rehabilitation nursing in patients undergoing single-site robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy [Электронный ресурс] / D. Liu, Y. Zhao, D. Yu [et al.] // *Asian J. Urol.* — 2025. —

URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214388225000943> (дата обращения: 04.02.2026).

41. Assessment of Combination Therapies vs Monotherapy for Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-analysis / I. Mykoniatis, N. Pyrgidis, I. Sokolakis [et al.] // JAMA Netw Open. — 2021. — Vol. 4(2). — P. e2036337.

42. Assessment of the intracavernosal injection platelet-rich plasma in addition to daily oral tadalafil intake in diabetic patients with erectile dysfunction non-responding to on-demand oral PDE5 inhibitors / A. S. Zaghloul, A. M. El-Nashaar, S. Z. Said [et al.] // Andrologia. — 2022. — Vol. 54(6). — P. e14421.

43. Autologous platelet-rich gel versus vitamin B12 for the treatment of grade III–IV acute radiation dermatitis in malignant tumor patients undergoing radiotherapy: an open-label randomized controlled clinical trial / H. Tao, C. Xiong, L. Tan [et al.] // Front. Oncol. — 2025. — Vol. 15. — P. 1576458.

44. Bott, S. R. PROSTATE CANCER / S. R. Bott, K. L. Ng. — Brisbane (AU): Exon Publications, 2021. — 158 p.

45. Breast reconstruction with autologous fat graft; does platelet-rich plasma affect patient's survival? / E. D. Spartalis, P. Tomos, P. Konofaos [et al.] // Int. J. Clin. Exp. Med. — 2014. — Vol. 7(1). — P. 329–330.

46. Cancer Statistics, 2021 / R. L. Siegel, K. D. Miller, H. Fuchs, A. Jemal // CA Cancer J Clin. — 2021. — Vol. 71. — P. 7–33.

47. Cavernous neurotomy causes hypoxia and fibrosis in rat corpus cavernosum / S. Leungwattanakij, T. J. Bivalacqua, M. F. Usta [et al.] // J Androl. — 2003. — Vol. 24(2). — P. 239–245.

48. Chiang, C.–H. The Efficacy and Mid-term Durability of Urethral Sphincter Injections of Platelet-Rich Plasma in Treatment of Female Stress Urinary Incontinence / C.–H. Chiang, H.–C. Kuo // Frontiers in Pharmacology. — 2022. — Vol. 13. — P. 847520.

49. Chung, D. Y. Regenerative therapies as a potential treatment of erectile dysfunction / D. Y. Chung, J.–K. Ryu, G. N. Yin // Investig. Clin. Urol. — 2023. — Vol. 64(4). — P. 312–324.

50. Chung, E. Regenerative technology to restore and preserve erectile function in men following prostate cancer treatment: evidence for penile rehabilitation in the context of prostate cancer survivorship / E. Chung // *Ther. Adv. Urol.* — 2021. — Vol. 13. — P. 17562872211026421.

51. Chung, J. W. Where do we stand? — Recent update of shock wave therapy as penile rehabilitation for postprostatectomy erectile dysfunction / J. W. Chung, T. G. Kwon // *Transl. Androl. Urol.* — 2023. — Vol. 12(2). — P. 158–160.

52. ClinicalTrials.gov. Platelet–Rich Plasma for Stress Urinary Incontinence : Identifier NCT05390970 [Электронный ресурс]. — Bethesda (MD) : National Library of Medicine (US). — URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05390970> (дата обращения: 04.02.2026).

53. ClinicalTrials.gov. Role of Low–intensity Shock Wave Therapy in Penile Rehabilitation Post Nerve Sparing Radical Cysto–prostatectomy : Identifier NCT02422277 [Электронный ресурс]. — Bethesda (MD) : National Library of Medicine (US). — URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02422277> (дата обращения: 04.02.2026).

54. Collins, T. Platelet–rich plasma: a narrative review / T. Collins, D. Alexander, B. Barkatali // *EFORT Open Rev.* — 2021. — Vol. 6(4). — P. 225–235.

55. Comparative Analysis of Cold Versus Thermal Dissection in Nerve–Sparing Robot–Assisted Radical Prostatectomy / A. Fuschi, M. B. Sequi, Y. Al Salhi [et al.] // *Cancers (Basel)*. — 2025. — Vol. 17(11). — P. 1831.

56. Comparison of Platelet Rich Plasma in Combination with Autologous Fat Injection Versus Injection of Autologous Fat in Bladder Neck for Treatment of Stress Urinary Incontinence of Women / M. A. Amirzargar, M. Jafari, B. Mohamadi, A. Moradi // *Journal of Research in Urology*. — 2016. — Vol. 1(1). — P. 12–17.

57. Comparison of the efficacy of the early LI–SWT plus daily tadalafil with daily tadalafil only as penile rehabilitation for postprostatectomy erectile dysfunction / S. W. Jang, E. H. Lee, S. Y. Chun [et al.] // *Int. J. Impot. Res.* — 2023. — Vol. 35(5). — P. 447–453.

58. Complexity of platelet-rich plasma: Mechanism of action, growth factor utilization and variation in preparation / M. R. Pineda-Cortel, C. Suarez, J.-T. Cabrera [et al.] // *Plasmatology*. — 2024. — Vol. 18. — P. 26348535241277625.
59. Critical Appraisal of Evidence on Platelet-Rich Plasma and Stem Cell Therapy for Stress Urinary Incontinence: A Narrative Review / M. Ishfaq, P. Gopi, A. Omar [et al.] // *Cureus*. — 2025. — Vol. 17(5). — P. e84009.
60. Defining concepts in cancer survivorship / M. A. Mollica, M. Doose, C. Reed, E. Tonorezos // *Cancer*. — 2025. — Vol. 131, № 16. — P. e70039.
61. Degree of preservation of the neurovascular bundles during radical prostatectomy and urinary continence 1 year after surgery / G. Steineck, A. Bjartell, J. Hugosson [et al.] // *Eur Urol*. — 2015. — Vol. 67. — P. 559.
62. Different nerve-sparing techniques during radical prostatectomy and their influence on functional outcomes: A systematic review / I. Kyriazis, G. Bourdoumis, N. Zilidis [et al.] // *Cancers (Basel)*. — 2022. — Vol. 14(7). — P. 1601.
63. Drury, R. Reviewing the evidence for shockwave- and cell-based regenerative therapies in the treatment of erectile dysfunction / R. Drury, C. Natale, W. J. G. Hellstrom // *Ther. Adv. Urol*. — 2021. — Vol. 13. — P. 1–12.
64. Early clinical results of the tolerability, safety, and efficacy of autologous platelet-rich plasma administration in erectile dysfunction / T. Taş, B. Çakıroğlu, E. Arda, B. Nuhoglu // *Sex Med*. — 2021. — Vol. 9(2). — P. 100313.
65. EAU Guidelines / European Association of Urology // Presented at the EAU Annual Congress Madrid, Spain, 2025. — Arnhem: EAU Guidelines Office, 2025. — ISBN 978-94-92671-29-5.
66. Effect of low-energy shockwave therapy versus platelets rich plasma therapy in patients with erectile dysfunction / K. Sajjad, M. Sohail, H. A. Momin [et al.] // *J Pharm Res Int*. — 2021. — Vol. 33(32A). — P. 168–172.
67. Effect of Low-Intensity Extracorporeal Shock Wave on the Treatment of Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis / L. Dong, D. Chang, X. Zhang [et al.] // *Am. J. Mens Health*. — 2019. — Vol. 13(2). — P. 1557988319846749.

68. Effect of penile rehabilitation with low intensity extracorporeal shock wave therapy on erectile function recovery following robot-assisted laparoscopic prostatectomy / S. Inoue, T. Hayashi, J. Teishima, A. Matsubara // *Transl. Androl. Urol.* — 2020. — Vol. 9(4). — P. 1559–1565.

69. Effectiveness and safety of platelet rich plasma (PRP) cavernosal injections plus external shock wave treatment for penile erectile dysfunction: first results from a prospective, randomized, controlled, interventional study / A. Ruffo, M. Franco, E. Illiano, N. Stanojevic // *Eur. Urol. Suppl.* — 2019. — Vol. 18(1). — P. e1622–e1623.

70. Effectiveness of Low-Intensity Extracorporeal Shock Wave Therapy in Erectile Dysfunction: An Analysis of Sexual Function and Penile Hardness at Erection: An Umbrella Review / E. M. Medrano-Sánchez, B. Peña-Cantonero, P. Candón-Ballester [et al.] // *J. Pers. Med.* — 2024. — Vol. 14(2). — P. 177.

71. Effects of Low-intensity Extracorporeal Shockwave Therapy on Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-analysis / S. Liu, J. Pu, X. Li [et al.] // *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* — 2022. — Vol. 32(9). — P. 1181–1186.

72. Effects of nerve sparing on erectile dysfunction and urinary incontinence in robot-assisted radical prostatectomy / O. W. K. Tsui, K. C. H. Shing, A. P. M. Lam [et al.] // *Hong Kong Med. J.* — 2025. — Vol. 31(3). — P. 218–224.

73. Effects of platelet-rich plasma glue placement at the prostatectomy site on erectile function restoration and cavernous nerve preservation in a nerve-sparing prostatectomy rat model / C.-H. Liao, C.-J. Chang, K.-C. Chen [et al.] // *Biomed. Pharmacother.* — 2023. — Vol. 161. — P. 114499.

74. Efficacy and safety of intracavernosal injection of autologous platelet rich plasma for treatment of erectile dysfunction / M. F. Raaia, Y. Elkhayat, A. M. El Guindi [et al.] // *Indian J. Public Health Res. Dev.* — 2019. — Vol. 10(12). — P. 1460–1464.

75. Efficacy and safety of low-intensity shock wave therapy in penile rehabilitation post nerve-sparing radical cystoprostatectomy: a randomized controlled trial / T. S. Zewin, A. El-Assmy, A. M. Harraz [et al.] // *Int. Urol. Nephrol.* — 2018. — Vol. 50(11). — P. 2007–2014.

76. Efficacy and safety of oral phosphodiesterase 5 inhibitors for erectile dysfunction: a network meta-analysis and multicriteria decision analysis / C. R. Madeira, F. S. Tonin, M. M. Fachi [et al.] // *World J Urol.* — 2021. — Vol. 39(3). — P. 953–962.

77. Efficacy and Safety of Udenafil Once Daily in Patients with Erectile Dysfunction after Bilateral Nerve-Sparing Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study / J. H. Chung, T. G. Kwon, C. Kwak [et al.] // *World J Mens Health.* — 2023. — Vol. 41(3). — P. 612–622.

78. Efficacy of extracorporeal shock waves therapy for erectile dysfunction treatment: a systematic review and meta-analysis / C. Juan-Casas, R. Leirós-Rodríguez, A. González-Castro, P. Hernandez-Lucas // *Basic Clin. Androl.* — 2025. — Vol. 35. — P. 12.

79. Efficacy of low-intensity extracorporeal shock wave therapy for erectile dysfunction: updated meta-analysis of randomized trials / K. Fatima, Z. Abbas, A. Un-Noor [et al.] // *Future Sci. OA.* — 2025. — Vol. 11(1). — P. 2511438.

80. Efficacy of low-intensity shock wave therapy for erectile dysfunction: a systematic review / J. C. Angulo, I. Arance, M. M. de Las Heras [et al.] // *Actas Urol. Esp.* — 2017. — Vol. 41. — P. 479–490.

81. Efficacy of penile low-intensity shockwave treatment for erectile dysfunction: correlation with the severity of cavernous artery disease / N. Caretta, M. De Rocco Ponce, N. Minicuci [et al.] // *Asian J. Androl.* — 2021. — Vol. 23(5). — P. 462–467.

82. Efficacy of phosphodiesterase type 5 inhibitors in patients with erectile dysfunction after nerve-sparing radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis / H. J. Goh, J. M. Sung, K. H. Lee [et al.] // *Transl Androl Urol.* — 2022. — Vol. 11(2). — P. 124–138.

83. Erectile dysfunction post-radical prostatectomy — a challenge for both patient and physician / O. Bratu, I. Oprea, D. Marcu [et al.] // *J Med Life.* — 2017. — Vol. 10(1). — P. 13–18.

84. Erectile dysfunction: a prospective randomized placebo-controlled study evaluating the effect of low-intensity extracorporeal shockwave therapy (LI-ESWT) in men with erectile dysfunction following radical prostatectomy / P. B. J. Ladegaard, J. Mortensen, S. M. Skov-Jepesen, L. Lund // *Sex. Med.* — 2021. — Vol. 9(3). — P. 100338.

85. Erectile function after laparoscopic versus robotic-assisted radical prostatectomy: A systematic review and meta-analysis / A. J. Pina, V. C. Melo, V. W. Carlos [et al.] // *Asian J Urol.* — 2025. — Vol. 12(3). — P. 281–289.

86. Evaluation of autologous platelet rich plasma for cardiac surgery: outcome analysis of 2000 patients / A. N. Patel, C. H. Selzman, G. S. Kumpati [et al.] // *J Cardiothorac Surg.* — 2016. — Vol. 11. — Art. 62.

87. Evaluation of the benefit of using a combination of autologous platelet rich-plasma and hyaluronic acid for the treatment of Peyronie's disease / R. Virag, H. Sussman, S. Lambion, V. de Fourmestraux // *Sexual Health Issues.* — 2017. — Vol. 1(1). — P. 1–8.

88. Extracorporeal shock wave therapy for erectile dysfunction: rethinking study design, implementation, and analysis / J. Desai, E. Huyghe, G. D. Maffulli [et al.] // *Br. Med. Bull.* — 2025. — Vol. 154(1). — P. 1d4f004

89. Extracorporeal Shock Wave Therapy in Peyronie's Disease: Clinical Efficacy and Safety from a Single-Arm Observational Study / M. I. Di Mauro, P. Della Camera, G. Russo [et al.] // *World J. Mens Health.* — 2019. — Vol. 37(3). — P. 339–346.

90. Extracorporeal shock wave therapy in Peyronie's disease: results of a placebo-controlled, prospective, randomized, single-blind study / G. Hatzichristodoulou, C. Meisner, J. E. Gschwend [et al.] // *J. Sex Med.* — 2013. — Vol. 10(11). — P. 2815–2821.

91. Extracorporeal shockwave therapy in managing lower urinary tract dysfunction: a scoping review / Y. Handayani, A. Yufika, L. I. Lestari, S. Setiono // *Med. J. Indones.* — 2025. — Vol. 34(2). — P. 132–140.

92. Fibrosis of corpus cavernosum in animals following cavernous nerve ablation / W.-L. Hu, L.-Q. Hu, J. Song [et al.] // Asian J. Androl. — 2004. — Vol. 6(2). — P. 111–116.

93. Ficarra, V. Long-term functional and oncologic outcomes after robot-assisted radical prostatectomy: Updated evidence / V. Ficarra, M. Borghesi // BJU Int. — 2025. — Vol. 135(4). — P. 522–530.

94. Frey, A. Low-intensity extracorporeal shockwave therapy in the treatment of postprostatectomy erectile dysfunction: a pilot study / A. Frey, J. Sønksen, M. Fode // Scand. J. Urol. — 2016. — Vol. 50(2). — P. 123–127.

95. From evidence to practice: A systematic review and meta-analysis on the effects of supervised exercise on fatigue in breast and prostate cancer survivors / A. Cano-Uceda, P. García-Fernández, B. Peuyadé-Rueda [et al.] // Appl Sci. — 2025. — Vol. 15(15). — P. 8399.

96. Functional and oncologic outcomes comparing interfascial and intrafascial nerve sparing in robot-assisted laparoscopic radical prostatectomies / L. Potdevin, M. Ercolani, J. Jeong, I. Y. Kim // J Endourol. — 2009. — Vol. 23(9). — 1479–1484.

97. Gentile, P. Breast reconstruction with autologous fat graft mixed with platelet-rich plasma / P. Gentile, C. Di Pasquali, I. Bocchini // Surg. Innovat. — 2013. — Vol. 20. — P. 370–376.

98. Gettman, M. A Study Evaluating Intraoperative Application of Platelet-Rich Plasma to the Neurovascular Bundles During Nerve-Sparing Radical Prostatectomy: Initial Technical Description and Prospective Early Postoperative Outcomes Analysis [Электронный ресурс]. — ClinicalTrials.gov. — Identifier: NCT02957149. — URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02957149> (дата обращения: 04.02.2026).

99. Geyik, S. Comparison of the efficacy of low-intensity shock wave therapy and its combination with platelet-rich plasma in patients with erectile dysfunction / S. Geyik // Andrologia. — 2021. — Vol. 53(10). — P. e14197.

100. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / H. Sung, J. Ferlay, R. L. Siegel, M. Laversanne // CA Cancer J. Clin. — 2021. — Vol. 71(3). — P. 209–249.

101. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray, M. Laversanne, H. Sung [et al.] // *CA Cancer J Clin.* — 2024. — Vol. 74(3). — P. 229–263.
102. Growth factor and cell content in Platelet–Rich Plasma (PRP), Leukocyte– and Platelet–Rich Plasma (L–PRP), Platelet–Rich Fibrin (PRF) in patients with long bone defects from combat injuries / V. Husak, O. PovelyChenko, V. Maltseva [et al.] // *BMC Musculoskelet Disord.* — 2025. — Vol. 26. — P. 1106.
103. Hamilton, Z. Post–prostatectomy erectile dysfunction: contemporary approaches from a US perspective / Z. Hamilton, M. Mirza // *Res Rep Urol.* — 2014. — Vol. 6. — P. 35–41.
104. Hebert, K. J. Glans ischemia following inflatable penile prosthesis surgery / K. J. Hebert, T. S. Kohler // *Transl Androl Urol.* — 2020. — Vol. 9(2). — P. 824–827.
105. Histological alterations in cavernous tissue after radical prostatectomy / F. Iacono, R. Giannella, P. Somma [et al.] // *J Urol.* — 2005. — Vol. 173(5). — P. 1673–1676.
106. Hood Technique for Robotic Radical Prostatectomy—Preserving Periurethral Anatomical Structures in the Space of Retzius and Sparing the Pouch of Douglas, Enabling Early Return of Continence Without Compromising Surgical Margin Rates / V. G. Wagaskar, A. Mittal, S. Sobotka [et al.] // *Eur. Urol.* — 2021. — Vol. 80(2). — P. 213–221.
107. Improvement of quality of life and LUTS symptom burden after robot–assisted radical prostatectomy in patients with moderate to severe LUTS / S. R. Leyh–Bannurah, C. Wagner, A. Schuette [et al.] // *Scientific Reports.* — 2021. — Vol. 11. — P. 16757.
108. Incidence of Peyronie’s Disease After Radical Prostatectomy Among Patients Undergoing Penile Rehabilitation Regimen (012) / A. Appleton, J. Andino, J. Morrison [et al.] // *J Sex Med.* — 2024. — Vol. 21(Suppl. 1). — P. qdae001.010.
109. Intracavernous Injection Therapy as Second–Line Treatment for ED After Radical Prostatectomy: A Literature Review / A. G. Vlaicu, C. Mirvald, S. Najjar [et al.] // *Medicina (Kaunas).* — 2026. — Vol. 62(1). — P. 111.

110. Intraoperative application of platelet-rich plasma to the neurovascular bundles during radical prostatectomy: a prospective clinical trial / V. B. Joshi, T. Juvet, P. E. Nichols [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2020. — Vol. 38. — P. TPS380–TPS380.

111. Is platelet rich plasma safe and effective in treatment of erectile dysfunction? Randomized controlled study / H. Shaher, A. Fathi, S. Elbashir [et al.] // *Urology.* — 2023. — Vol. 175. — P. 114–119.

112. Is there any difference in urinary continence between bilateral and unilateral nerve sparing during radical prostatectomy? A systematic review and meta-analysis / P. Xiang, Z. Du, D. Guan [et al.] // *World J Surg Oncol.* — 2024. — Vol. 22(1). — P. 66.

113. Jo, S. B. Recent Advances in Radical Prostatectomy: A Narrative Review of Surgical Innovations and Outcomes / S. B. Jo, J. W. Kim // *Cancers.* — 2025. — Vol. 17(5). — P. 902.

114. Karakose, A. Penile rehabilitation with low-intensity extracorporeal shock wave therapy in patients after prostate cancer surgery: early physiological changes and postoperative follow-up outcomes / A. Karakose, Y. Yitgin // *Int. J. Clin. Pract.* — 2021. — Vol. 75. — P. e14804.

115. Kaulback, K. Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors for Penile Rehabilitation Post Radical Prostatectomy: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines [Internet] / K. Kaulback, C. Argáez. — Ottawa (ON) : Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2017. — 39 p.

116. Kumar, C. S. Combined Treatment of Injecting Platelet Rich Plasma with Vacuum Pump for Penile Enlargement / C. S. Kumar // *J. Sex Med.* — 2017. — Vol. 14(Suppl. 1). — P. S78.

117. Lagoda, G. FK506 and rapamycin neuroprotect erection and involve different immunophilins in a rat model of cavernous nerve injury / G. Lagoda, S. F. Sezen, A. L. Burnett // *J Sex Med.* — 2009. — Vol. 6(7). — P. 1914–1923.

118. Latest Evidence on Post-Prostatectomy Urinary Incontinence / M. Gacci, C. De Nunzio, V. Sakalis [et al.] // *J. Clin. Med.* — 2023. — Vol. 12(3). — Art. 1190.

119. Levva, S. Prognostic evaluation of epidermal growth factor receptor (EGFR) genotype and phenotype parameters in triple-negative breast cancers / S. Levva, V.

Kotoula, I. Kostopoulos // *Cancer Genom Proteom.* — 2017. — Vol. 14(3). — P. 181–195.

120. Li, G. Low-intensity extracorporeal shock wave therapy for Peyroniè's disease: a systematic review and meta-analysis / G. Li, X. Xu, L. Man // *BMC Urol.* — 2024. — Vol. 24. — P. 217.

121. Limited shock wave therapy vs sham treatment in men with Peyronie's disease: results of a prospective randomized controlled double-blind trial / S. Chitale, M. Morsey, L. Swift, K. Sethia // *BJU Int.* — 2010. — Vol. 106(9). — P. 1352–1356.

122. Linear Low-Intensity Extracorporeal Shockwave Therapy as a Method for Penile Rehabilitation in Erectile Dysfunction Patients after Radical Prostatectomy: A Randomized, Single-Blinded, Sham-Controlled Clinical Trial / I. Motil, D. Macík, K. Šrámková [et al.] // *Urol. Int.* — 2022. — Vol. 106(10). — P. 1050–1055.

123. Long-term efficacy of penile rehabilitation with low-intensity extracorporeal shock wave therapy for sexual and erectile function recovery following robotic-assisted radical prostatectomy: a single-cohort pilot study / Y. Kohada, T. Babasaki, K. Goto [et al.] // *Sex. Med.* — 2023. — Vol. 11(2). — P. qfad023.

124. Long-term evaluation of survival, continence and potency (SCP) outcomes after robot-assisted radical prostatectomy (RARP) / V. Ficarra, M. Borghesi, N. Suardi [et al.] // *BJU Int.* — 2013. — Vol. 112(3). — P. 338–345.

125. Long-term experiences with high-energy shock wave therapy in the management chronic phase Peyronie's disease using two different electromagnetic lithotripters / J. J. Rassweiler, W. SChEitlin, A. S. Goezen, F. Radecke // *World J. Urol.* — 2024. — Vol. 42. — P. 124.

126. Long-term outcomes of extracorporeal shock wave therapy for acute Peyronie's disease: a 10-year retrospective analysis / L. Spirito, C. Manfredi, R. La Rocca [et al.] // *Int. J. Impot. Res.* — 2024. — Vol. 36(2). — P. 135–139.

127. Long-term penile prosthesis couple's satisfaction: A systematic review and meta-analysis / G. Corona, D. Santi, A. Cocci [et al.] // *Andrology.* — 2025. — Vol. 13(3). — P. 610–623.

128. Long-term prospective evaluation of Li-ESWT with or without PDE5 inhibitors for erectile dysfunction following nerve-sparing radical prostatectomy / R. Sholan, R. Aliyev, S. Karimov [et al.] // *Urol. Int.* — 2026. — Vol. 110(1). — P. 48–54.

129. Long-term tadalafil once daily in Chinese men with erectile dysfunction: a 2-year final analysis of a post-marketing, multicenter, randomized, open-label trial / H. Jiang, L. M. Zhao, S. Yan [et al.] // *Asian J Androl.* — 2024. — Vol. 26(3). — P. 282–287.

130. Low-Intensity Extracorporeal Shock Wave Therapy (LI-ESWT) for erectile dysfunction in patients post-prostatectomy: a systematic review / A. Singhal, M. Bhardwaj, G. Bhardwaj [et al.] // *Cureus.* — 2025. — Vol. 17(10). — P. e93901.

131. Low-intensity extracorporeal shock wave therapy promotes bladder angiogenesis and functional recovery in a rat model / K.-L. Lin, J.-H. Lu, K.-S. Chueh [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences.* — 2021. — Vol. 22(17). — P. 9296.

132. LOW-INTENSITY EXTRACORPOREAL SHOCKWAVE THERAPY — A NEW APPROACH IN THE TREATMENT OF ERECTILE DYSFUNCTION AFTER RADICAL PROSTATECTOMY / B. A. Stoykov, N. H. Kolev, R. P. Kotsev [et al.] // *J. Biomed. Clin. Res.* — 2017. — Vol. 10(2). — P. 104–110.

133. Low-Intensity Extracorporeal Shockwave Therapy (LI-ESWT) in Renal Diseases: a review of animal and human studies / S. M. Skov-Jepesen, N. A. Petersen, K. B. Yderstraede [et al.] // *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* — 2023. — Vol. 16. — P. 31–42.

134. Low-intensity Extracorporeal Shockwave Therapy for the Management of Postprostatectomy Erectile Dysfunction: A Systematic Review of the Literature / M. C. Sighinolfi, A. Eissa, C. Bellorofonte [et al.] // *Eur. Urol. Open Sci.* — 2022. — Vol. 43. — P. 45–53.

135. Low-intensity shockwave therapy for erectile dysfunction / O. Ergun, K. Kim, M. H. Kim [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2025. — Issue 7. — P. CD013166.

136. Low-intensity shockwave therapy in Peyronie's disease: long-term results from a prospective, randomized, sham-controlled trial / I. Sokolakis, N. Pyrgidis, S. Lahme, G. Hatzichristodoulou // *Int. J. Impot. Res.* — 2022. — Vol. 34(5). — P. 487–494.
137. Maiti, K. Low-intensity extracorporeal shockwave therapy for Peyronie's disease: An Indian experience / K. Maiti, S. K. Srivastava, D. K. Pal // *Indian J. Urol.* — 2023. — Vol. 39(3). — P. 209–215.
138. Management of common clinical problems experienced by survivors of cancer / J. Emery, P. Butow, J. Lai-Kwon [et al.] // *The Lancet.* — 2022. — Vol. 399(10334). — P. 1537–1550.
139. Management of functional outcomes after radical prostatectomy in the Nordic countries: A survey of uro-oncological centers / A. B. Nolsøe, H. V. Holm, T. J. Murtola [et al.] // *Int. J. Impot. Res.* — 2024. — Vol. 36. — P. 486–492.
140. Matz, E. L. Safety and feasibility of platelet rich fibrin matrix injections for treatment of common urologic conditions / E. L. Matz, A. M. Pearlman, R. P. Terlecki // *Investig. Clin. Urol.* — 2018. — Vol. 59(1). — P. 61–65.
141. Mechanisms of extracorporeal shock wave therapy in tissue repair and angiogenesis: immuno-activation and remodeling pathways / Y. Jin, W. Zhao, H. Luo, J. ChEn // *Regenerative Therapy.* — 2025. — Vol. 30. — P. 182–194.
142. Microenvironmental control of the breast cancer cell cycle / X. Guo, Y. Wu, H. J. Hathaway, R. S. Hartley // *Anat Rec (Hoboken).* — 2012. — Vol. 295(4). — P. 553–562.
143. Molecular mechanisms of the angiogenic effects of low-energy shock wave therapy: roles of mechanotransduction / K. Hatanaka, K. Ito, T. Shindo [et al.] // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* — 2016. — Vol. 311(3). — P. C378–C385.
144. Molecular pathogenesis and treatment of cavernous nerve injury-induced erectile dysfunction: a narrative review / G. Song, P. Hu, J. Song [et al.] // *Front. Physiol.* — 2022. — Vol. 13. — P. 1029650.

145. Moretti, T. B. C. Comparative analysis of perioperative outcomes in radical prostatectomy: laparoscopic versus robot-assisted techniques / T. B. C. Moretti, L. O. Reis, K. Maes // *Uro-Technology Journal*. — 2024. — Vol. 8(4). — P. 65–72.

146. Most Orthopaedic Platelet-Rich Plasma Investigations Don't Report Protocols and Composition: An Updated Systematic Review / J. J. Lim, J. W. Belk, B. R. Wharton [et al.] // *Arthroscopy*. — 2025. — Vol. 41(3). — P. 821–834.

147. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer / J. Mohler, R. R. Bahnson, B. Boston [et al.] // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* — 2010. — Vol. 8(2). — P. 162–200.

148. Nerve Repair for Erectile Dysfunction After Radical Prostatectomy: A Systematic Review of Outcomes / E. Chrabieh, P. Beaineh, T. Sebai [et al.] // *Plast Reconstr Surg Glob Open*. — 2025. — Vol. 13(10). — P. e7165.

149. Nerve-sparing approach during radical prostatectomy is strongly associated with the rate of postoperative urinary continence recovery / N. Suardi, M. Moschini, A. Gallina [et al.] // *BJU International*. — 2013. — Vol. 111(5). — P. 717–722.

150. Nerve-Sparing Robotic-Assisted Radical Prostatectomy Based on the Absence of Prostate Imaging-Reporting and Data System ≥ 3 or Biopsy Gleason Pattern ≥ 4 in the Peripheral Zone / Y. Tohi, H. Tsunemori, K. Fujiwara [et al.] // *Cancers*. — 2025. — Vol. 17(6). — P. 962.

151. Nerve-sparing Surgery Technique, Not the Preservation of the Neurovascular Bundles, Leads to Improved Long-term Continence Rates After Radical Prostatectomy / U. Michl, P. Tennstedt, L. Feldmeier [et al.] // *Eur Urol*. — 2016. — Vol. 69. — P. 584.

152. Nerve-sparing versus non-nerve-sparing and achievement of pentafecta outcomes after robot-assisted radical prostatectomy / T. Bejrananda, T. Taweemonkongsap, N. Pattanachindakun, [et al.] // *Scientific Reports*. — 2023. — Vol. 13(1). — P. 15835.

153. NeuroSAFE-guided nerve-sparing during robot-assisted radical prostatectomy: A randomized controlled trial / E. Dinneen, R. Almeida-Magana, T. Al-Hammouri [et al.] // *Lancet Oncol*. — 2025. — Vol. 26(4). — P. 447–458.

154. New protocol in the treatment of Peyronie's disease by combining platelet-rich plasma, percutaneous needle tunneling, and penile modeling: preliminary results / M. Alshuaibi, A. S. Zugail, S. Lombion, S. Beley // *Prog. Urol.* — 2024. — Vol. 34(1). — Art. 102526.
155. Nomograms for predicting pentapecta achievement after robot-assisted radical prostatectomy / T. Bejrananda, K. Takahara, D. Sowanthip [et al.] // *Sci Rep.* — 2025. — Vol. 15(1). — P. 2079.
156. Notsek, M. PO-01-083 Platelet-rich plasma therapy of Peyronie's disease / M. Notsek, M. Boiko // *J. Sex Med.* — 2019. — Vol. 16(Suppl. 2). — P. S70.
157. Novel nerve-sparing robot-assisted radical prostatectomy with endopelvic fascia preservation and long-term outcomes for a single surgeon / M. Maruo, Y. Goto, K. Miyazaki [et al.] // *Sci Rep.* — 2024. — Vol. 14(1). — P. 926.
158. Optimization of platelet-rich plasma and its effects on the recovery of erectile function after bilateral cavernous nerve injury in a rat model / Y. N. Wu, C. C. Wu, M. T. Sheu [et al.] // *J. Tissue Eng. Regen. Med.* — 2016. — Vol. 10(10). — P. E294–E304.
159. Patients' satisfaction rate after penile implant surgery: a cross-sectional investigation from the Middle East / Y. Altal, L. Al-Huneidy, A. Karam [et al.] // *Sci Rep.* — 2025. — Vol. 15. — P. 34410.
160. Pelvic-fascia-sparing robot-assisted radical prostatectomy versus standard technique: Long-term urinary function and quality of life outcomes / C. P. Dall, J. B. Mason, E. Choudhury [et al.] // *Urol Oncol.* — 2024. — Vol. 42(3). — P. 67.e17–67.e24.
161. Penile fibrosis—still scarring urologists today: a narrative review / R. E. Fernandez Crespo, F. Stroie, L. Taylor [et al.] // *Transl Androl Urol.* — 2024. — Vol. 13(1). — P. 127–138.
162. Penile Prosthesis Complications: Planning, Prevention, and Decision Making / N. D. SChErzer, B. Dick, A. T. Gabrielson [et al.] // *Sex Med Rev.* — 2019. — Vol. 7(2). — P. 349–359.

163. Penile Rehabilitation after Prostate Cancer Treatment: Which Is the Right Program? / R. Castellucci, P. De Francesco, A. De Palma [et al.] // *Uro.* — 2023. — Vol. 3(1). — P. 61–73.

164. Penile rehabilitation effectiveness after prostate cancer treatment: A systematic review of randomized controlled trials / R. Prasad, M. Wanjari, Y. R. Lamture [et al.] // *Narra J.* — 2023. — Vol. 3(2). — P. e174.

165. Penile weight and cell subtype specific changes in a post-radical prostatectomy model of erectile dysfunction / H. M. User, J. H. Hairston, D. J. Zelner [et al.] // *J Urol.* — 2003. — Vol. 169(3). — P. 1175–1179.

166. Pentafecta: a new concept for reporting outcomes of robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy / V. R. Patel, A. Sivaraman, R. F. Coelho [et al.] // *Eur. Urol.* — 2011. — Vol. 59(5). — P. 702–707.

167. Peyronie's disease following radical prostatectomy: incidence and predictors / R. Tal, M. Heck, P. Teloken [et al.] // *J Sex Med.* — 2010. — Vol. 7(3). — P. 1254–1261.

168. Pilot study of intra-cavernous injections of platelet-rich plasma (P-shot®) in the treatment of vascular erectile dysfunction / A. Schirmann, E. Boutin, A. Faix, R. Yiou // *Prog. Urol.* — 2022. — Vol. 32(16). — P. 1440–1445.

169. Placebo-controlled study of effects of low-energy shockwave therapy (LE-ESWT) on erectile tissue in a diabetic animal model / M. Lund, D. Valsgaard Vammen, M. Hanna [et al.] // *Res. Rep. Urol.* — 2023. — Vol. 15. — P. 123–129.

170. Platelet-rich plasma (PRP) improves erectile function: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial / E. Poullos, I. Mykoniatis, N. Pyrgidis [et al.] // *J. Sex Med.* — 2021. — Vol. 18(5). — P. 926–935.

171. Platelet-Rich Plasma (PRP) in Breast Cancer Patients: An Application Analysis of 163 Sentinel Lymph Node Biopsies / C. Eichler, C. Baucks, J. Üner [et al.] // *BioMed Res. Int.* — 2020. — Vol. 2020. — Art. 3432987. — 7 p.

172. Platelet-rich plasma (PRP) in oncological patients: long-term oncological outcome analysis of the treatment of subcutaneous venous access device scars in 89 breast

cancer patients / C. Eichler, J. Üner, F. Thangarajah [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. — 2022. — Vol. 306(4). — P. 1171–1176.

173. Platelet-rich plasma for the treatment of erectile dysfunction: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial / T. A. Masterson, M. L. Molina, B. Ledesma [et al.] // J Urol. — 2023. — Vol. 210(1). — P. 154–161.

174. Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Stress Urinary Incontinence: A Randomized Trial / T. Grigoriadis, C. Kalantzis, D. Zacharakis [et al.] // Urogynecology (Philadelphia). — 2024. — Vol. 30(1). — P. 42–49.

175. Platelet-rich plasma in surgical oncology / E. D. Spartalis, P. Tomos, D. Dimitroulis, G. Kouraklis // Surg. Innov. — 2014. — Vol. 21(4). — P. 441.

176. Platelet-Rich Plasma Therapy for Male Sexual Dysfunction: Myth or Reality? / M. V. Epifanova, B. R. Gvasalia, M. A. Durashov, S. A. Artemenko // Sex Med Rev. — 2020. — Vol. 8(1). — P. 106–113.

177. Platelet-rich plasma therapy in erectile dysfunction and Peyronie's disease: a systematic review of the literature / M. G. Asmundo, E. Durukan, E. von Rohden [et al.] // World J. Urol. — 2024. — Vol. 42(1). — P. 359.

178. Platelet-Rich Plasma Treatment for Endocrine-Induced Alopecia and Persistent Chemotherapy-Induced Alopecia in Breast Cancer Survivors: A Randomized, Controlled, Pilot Study / A. Rossi, A. Pan, C. Menzer [et al.] // Dermatol. Surg. — 2026. — Vol. 52(1). — P. 41–47.

179. Porst, H. Review of the Current Status of Low Intensity Extracorporeal Shockwave Therapy (Li-ESWT) in Erectile Dysfunction (ED), Peyronie's Disease (PD), and Sexual Rehabilitation After Radical Prostatectomy With Special Focus on Technical Aspects of the Different Marketed ESWT Devices Including Personal Experiences in 350 Patients / H. Porst // Sex. Med. Rev. — 2021. — Vol. 9(1). — P. 93–122.

180. Posterior Approach to Endopelvic Neurovascular Total Sparing Robotic-Assisted Radical Prostatectomy Improves Recovery of Erectile Function / G. Wald, L. Posada, E. Suzman [et al.] // JU Open Plus. — 2025. — Vol. 3(12). — P. e00154.

181. Potential primary prevention of Peyronie's disease post prostatectomy? Retrospective analysis of peri-operative multi-modal penile rehabilitation / R. Kianian,

J. J. Andino, J. J. Morrison [et al.] // *Transl Androl Urol.* — 2023. — Vol. 12(11). — P. 1708–1712.

182. Preservation of the neurovascular bundles is associated with improved time to continence after radical prostatectomy but not long-term continence rates: results of a systematic review and meta-analysis / F. Reeves, P. Preece, J. Kapoor [et al.] // *European Urology.* — 2015. — Vol. 68(4). — P. 692–704.

183. Radical prostatectomy can cause penile hypoxia, fibrosis, and calcifications: a pilot study / M. Megson, C. von Stempel, J. Zhang [et al.] // *J Sex Med.* — 2026. — Vol. 23(1). — P. qdaf301.

184. Regenerative treatment with platelet-rich plasma in patients with refractory erectile dysfunction: short-term outcomes and predictive value of mean platelet volume / D. Francomano, S. Iuliano, F. Dehò [et al.] // *Minerva Endocrinol (Torino).* — 2025. — Vol. 50(3). — P. 267–275.

185. Regulation of Cavernous Nerve Injury-Induced Apoptosis by Sonic Hedgehog / C. A. Podlasek, C. L. Meroz, Y. Tang [et al.] // *Biol Reprod.* — 2007. — Vol. 76(1). — P. 19–28.

186. Repeated intratunical injection of adenovirus expressing transforming growth factor-beta1 in a rat induces penile curvature with tunical fibrotic plaque: a useful model for the study of Peyronie's disease / S. Piao, J. K. Ryu, H. Y. Shin [et al.] // *Int. J. Androl.* — 2008. — Vol. 31(3). — P. 346–353.

187. Repeated Micro-Trauma of the Penile Tunica Albuginea: A New Animal Model of Peyronie's Disease / H. Jiang, Q. Gao, X. ChE [et al.] // *Urol. Int.* — 2018. — Vol. 100(2). — P. 228–239.

188. Retrograde versus antegrade nerve sparing during robot-assisted radical prostatectomy: which is better for achieving early functional recovery? / Y. H. Ko, R. F. Coelho, A. Sivaraman [et al.] // *Eur. Urol.* — 2013. — Vol. 63(1). — P. 169–177.

189. Retzius-sparing versus standard robot-assisted radical prostatectomy: Comparative analysis of continence outcomes / P. Umari, C. Eden, D. Cahill [et al.] // *J Urol.* — 2021. — Vol. 205(3). — P. 847–854.

190. Role of regenerative therapies on erectile dysfunction after radical prostatectomy Hansen S. T., Lund M., Ostergaard L. D., Lund L. // *International Journal of Impotence Research*. — 2021. — Vol. 33(4). — P. 488–496.

191. Role of Schwann cells in the regeneration of penile and peripheral nerves / L. Wang, M. T. Sanford, Z. Xin [et al.] // *Asian J Androl*. — 2015. — Vol. 17(5). — P. 776–782.

192. Rosenbaum, C. M. Contemporary Management of Vesico–Urethral Anastomotic Stenosis After Radical Prostatectomy / C. M. Rosenbaum, M. Fisch, M. W. Vetterlein // *Front. Surg*. — 2020. — Vol. 7. — P. 587271.

193. Safety and feasibility of percutaneous needle tunneling with platelet–rich plasma injections for Peyronie’s disease in the outpatient setting: a pilot study / A. S. Zugail, M. Alshuaibi, S. Lombion, J. Herb // *Int. J. Impot. Res*. — 2024. — Vol. 36. — P. 140–145.

194. Safety and Potential Effect of a Single Intracavernous Injection of Autologous Adipose–Derived Regenerative Cells in Patients with Erectile Dysfunction Following Radical Prostatectomy: An Open–Label Phase I Clinical Trial / M. K. Haahr, C. H. Jensen, N. M. Toyserkani [et al.] // *EBioMedicine*. — 2016. — Vol. 5. — P. 204–210.

195. Safety profile and signal detection of phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction: a Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System analysis / Y. E. Shin, S. Rojanasarot, A. L. Hincapie, J. J. Guo // *Sex Med*. — 2023. — Vol. 11(5). — P. qfad059.

196. Saline–assisted fascial exposure (SAFE) technique to improve nerve–sparing in robot–assisted laparoscopic radical prostatectomy / A. M. Pedraza, R. Gupta, H. Joshi [et al.] // *BJU Int*. — 2024. — Vol. 133(4). — P. 451–459.

197. Short–term intracavernous self–injection treatment of psychogenic erectile dysfunction secondary to sexual performance anxiety in unconsummated marriages / G. Lidawi, M. Asali, M. Majdoub, R. Rub // *Int J Impot Res*. — 2022. — Vol. 34(5). — P. 407–410.

198. Shu, T. The role of vacuum erection device and penile traction therapy in the patients after radical prostatectomy: a narrative review [Электронный ресурс] / T. Shu, D. Ren, R. Wang // *Int. J. Impot. Res.* — 2025. — Published online May 29. — URL: <https://www.nature.com/articles/s41443-025-01092-9> (дата обращения: 04.02.2026).

199. Simões de Oliveira, P. Low-intensity shock wave therapy for the treatment of vasculogenic erectile dysfunction: a narrative review of technical considerations and treatment outcomes / P. Simões de Oliveira, M. J. Ziegelmann // *Transl. Androl. Urol.* — 2021. — Vol. 10(6). — P. 2617–2628.

200. Smoking status and the baseline international index of erectile function score can predict satisfactory response to platelet-rich plasma in patients with erectile dysfunction: a prospective pilot study / A. S. Zaghloul, A. E. R. Mahmoud ElNashar, S. F. GamalEl Din [et al.] // *Andrologia.* — 2021. — Vol. 53(9). — P. e14162.

201. Sokolakis, I. Clinical studies on low intensity extracorporeal shockwave therapy for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials / I. Sokolakis, G. Hatzichristodoulou // *Int. J. Impot. Res.* — 2019. — Vol. 31(3). — P. 177–194.

202. Spartalis, E. The “Yin and Yang” of platelet-rich plasma in breast reconstruction after mastectomy or lumpectomy for breast cancer / E. Spartalis, D. I. Tsilimigras, P. Charalampoudis // *Anticancer Res.* — 2017. — Vol. 37. — P. 6557–6562.

203. Stepwise approach for nerve sparing without countertraction during robot-assisted radical prostatectomy: technique and outcomes / K. J. Kowalczyk, A. C. Huang, N. D. Hevelone [et al.] // *Eur. Urol.* — 2011. — Vol. 60(4). — P. 536–547.

204. Systematic Review and Meta-Analysis of 16 Randomized Controlled Trials of Clinical Outcomes of Low-Intensity Extracorporeal Shock Wave Therapy in Treating Erectile Dysfunction / H. Yao, X. Wang, H. Liu [et al.] // *Am. J. Mens Health.* — 2022. — Vol. 16(2). — P. 15579883221087532.

205. Technical refinement and learning curve for attenuating neurapraxia during robotic-assisted radical prostatectomy to improve sexual function / M. Alemozaffar, A. Duclos, N. D. Hevelone [et al.] // *Eur. Urol.* — 2012. — Vol. 61(6). — P. 1222–1228.

206. The application of platelet-rich plasma during laparotomy in patients with gynaecological malignancies improves wound healing and reduces postoperative pain feeling — a single-blind placebo controlled intervention study (preliminary report) / M. Barwijk, K. Pankiewicz, A. Gałaś [et al.] // *Contemp. Oncol. (Pozn)*. — 2024. — Vol. 28(3). — P. 235–241.

207. The Effect of Nerve Sparing Status on Sexual and Urinary Function: 3-Year Results from the CEASAR Study / S. Avulova, Z. Zhao, D. Lee [et al.] // *J Urol*. — 2018. — Vol. 199. — P. 1202.

208. The Effect of Periurethral Injection of Pure Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Urinary Incontinence in Female Patients: A Randomized Clinical Trial / A. Daneshpajoo, M. Mirzaei, A. Farsinejad [et al.] // *J. Kerman Univ. Med. Sci*. — 2021. — Vol. 28(4). — P. 330–337.

209. The Effect of Phosphodiesterase-type 5 Inhibitors on Erectile Function: An Overview of Systematic Reviews / N. Pyrgidis, I. Mykoniatis, A.-B. Haidich [et al.] // *Front Pharmacol*. — 2021. — Vol. 12. — P. 735708.

210. The effect of platelet-rich plasma on cavernous nerve regeneration in a rat model / X. Ding, S. Li, X. Zheng [et al.] // *Asian J. Androl*. — 2009. — P. 215–221.

211. The efficacy of platelet-rich plasma (PRP) as a supplemental therapy for the treatment of erectile dysfunction (ED): initial outcomes / J. J. Banno, T. R. Kinnick, L. Roy [et al.] // *J. Sex Med*. — 2017. — Vol. 14(2 Suppl.). — P. e59–e60.

212. The functional and structural consequences of cavernous nerve injury are ameliorated by sildenafil citrate / J. P. Mulhall, A. Müller, J. F. Donohue [et al.] // *J Sex Med*. — 2008. — Vol. 5(5). — P. 1126–1136.

213. The neuroprotective effect of platelet-rich plasma on erectile function in bilateral cavernous nerve injury rat model / C. C. Wu, Y. N. Wu, H. O. Ho [et al.] // *J. Sex Med*. — 2012. — Vol. 9(11). — P. 2838–2848.

214. The regenerative mechanisms of platelet-rich plasma: A review / R. G. Dos Santos, G. S. Santos, N. Alkass [et al.] // *Cytokine*. — 2021. — Vol. 144. — P. 155560.

215. The role of platelet-rich plasma in biomedicine: A comprehensive overview / Z. Zhang, P. Liu, X. Xue [et al.] // *iScience*. — 2025. — Vol. 28(2). — P. 111705.

216. The Role of the Low-Intensity Extracorporeal Shockwave Therapy on Penile Rehabilitation After Radical Prostatectomy: A Randomized Clinical Trial / W. Baccaglini, C. L. Pazeto, E. A. Corrêa Barros [et al.] // *J. Sex Med.* — 2020. — Vol. 17(4). — P. 688–694.

217. The Use of Platelet-rich Plasma as a Novel Nonsurgical Treatment of the Female Stress Urinary Incontinence: A Prospective Pilot Study / S. Athanasiou, C. Kalantzis, D. Zacharakis [et al.] // *Female Pelvic Medicine & Reconstructive Surgery.* — 2021. — Vol. 27 (11). — P. e668–e672.

218. Tolerance and efficacy of platelet-rich plasma injections in Peyronie's disease: pilot study / A. Schirrmann, E. Boutin, A. Faix, R. Yiou // *Prog. Urol.* — 2022. — Vol. 32(12). — P. 856–861.

219. Transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1) is sufficient to induce fibrosis of rabbit corpus cavernosum in vivo / A. Nehra, M. T. Gettman, M. Nugent [et al.] // *J. Urol.* — 1999. — Vol. 162(3 Pt 1). — P. 910–915.

220. Treating erectile dysfunction with a combination of low-intensity shock waves (LISW) and platelet-rich plasma (PRP) injections / A. Ruffo, N. Stanojevic, F. Iacono [et al.] // *J. Sex Med.* — 2018. — Vol. 15(Suppl. 3). — P. S318–S319.

221. Unlocking new Frontiers: the cellular and molecular impact of extracorporeal shock wave therapy (ESWT) on central nervous system disorders and peripheral nerve injuries / B. Cao, X. Tang, C. Liu [et al.] // *Exp. Neurol.* — 2025. — Vol. 384. — P. 115052.

222. Updated recommendations on the therapeutic role of extracorporeal shock wave therapy for peyronie's disease: systematic review and meta-analysis / X. Wang, H. Liu, G. Tang [et al.] // *BMC Urol.* — 2023. — Vol. 23(1). — P. 145

223. Urinary Continence Recovery after Robotic Radical Prostatectomy without Anterior or Posterior Reconstruction: Experience from a Tertiary Referral Center / F. Sessa, R. Nicoletti, A. Pecoraro [et al.] // *Journal of Clinical Medicine.* — 2023. — Vol. 12(4). — P. 1358.

224. Urinary Incontinence and Sexual Function After the Introduction of NeuroSAFE in Radical Prostatectomy for Prostate Cancer / M. A. van der Slot, S.

Remmers, G. J. L. H. van Leenders [et al.] // *Eur Urol Focus*. — 2023. — Vol. 9(5). — P. 824–831.

225. Vacuum erectile devices for erectile dysfunction: recommendations from the 5th international consultation on sexual medicine / R. Wang, F. E. Martins, D. Ralph [et al.] // *Sex Med Rev*. — 2025. — Vol. 13(2). — P. 172–183.

226. Vattikuti Institute prostatectomy : contemporary technique and analysis of results / M. Menon, A. Shrivastava, S. Kaul [et al.] // *European Urology*. — 2007. — Vol. 51(3). — pp. 648–658.

227. Virag, R. A new treatment of Lapeyronie's disease by local injections of plasma rich platelets (PRP) and hyaluronic acid: preliminary results / R. Virag, B. Lobel, H. Sussman // *E-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie*. — 2014. — Vol. 13. — P. 96–100.

228. Whalen, M. Preventing Erectile Dysfunction after Radical Prostatectomy: Nerve-Sparing Techniques, Penile Rehabilitation, and Novel Regenerative Therapies / M. Whalen // *Prostatectomy*. — London : IntechOpen, 2018. — P. 165–182.

229. What is the potential use of platelet-rich-plasma (PRP) in cancer treatment? A mini review / A. C. M. Luzo, W. J. Fávaro, A. B. Seabra, N. Durán // *Heliyon*. — 2020. — Vol. 6(3). — P. e03660.

230. Wu, W.-S. Platelet-Rich Plasma (PRP): Molecular Mechanisms, Actions and Clinical Applications in Human Body / W.-S. Wu, L.-R. ChEn, K.-H. ChEn // *Int J Mol Sci*. — 2025. — Vol. 26(21). — P. 10804.

231. Zasieda, Y. HP-3-1 platelet rich plasma and low-intensity pulsed ultrasound combination in erectile dysfunction treatment / Y. Zasieda // *J Sex Med*. — 2020. — Vol. 17(6). — P. S158.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АОТ — аутоплазма, обогащенная тромбоцитарными факторами роста

АТФ — аденозинтрифосфат

БП — болезнь Пейрони

ВАШ — визуально–аналоговая шкала (аналог VAS)

ВАШ/VAS — совместное использование визуально–аналоговой шкалы (рус./англ. обозначения)

ВРТ — вспомогательные репродуктивные технологии

ВЭЖХ — высокоэффективная жидкостная хроматография

ВЭЖХ–МС/МС — высокоэффективная жидкостная хроматография с tandemной масс–спектрометрией

ЗГТ — заместительная гормональная терапия

ЗНО — злокачественные новообразования

ИФДЭ–5 — ингибиторы фосфодиэстеразы 5–го типа

МИЭФ–5 — Международный индекс эректильной функции, 5 вопросов

МПа — мегапаскаль (единица давления)

МРТ — магнитно–резонансная томография

МС — масс–спектрометрия

НЯ — нежелательные явления

ППО — профиль половых отношений

ПСА — простат–специфический антиген

ПЧ — половой член

РКИ — рандомизированное клиническое исследование

РМЖ — рак молочной железы

РООУ — Российское общество онкоурологов

РПЖ — рак предстательной железы

РПЭ — радикальная простатэктомия

СВФ — стромально–васкулярная фракция жировой ткани

СД — сахарный диабет

СНМП — симптомы нижних мочевых путей

УЗИ — ультразвуковое исследование

УЗДГ — ультразвуковая доплерография

ФДГ — фармакодопплерография сосудов полового члена

ФДЭ-5 — фосфодиэстераза 5-го типа

ШТЭ — шкала твердости эрекции (EHS)

ЭД — эректильная дисфункция

ЭФ — эректильная функция

ЭУВТ — экстракорпоральная ударно-волновая терапия

Akt — protein kinase B (протеинкиназа B; синоним PKB)

APRG — autologous platelet-rich gel (аутологичный тромбоцитарный гель)

ATF4 — activating transcription factor 4 (активирующий транскрипционный фактор 4)

ATF6 α — activating transcription factor 6 alpha (активирующий транскрипционный фактор 6 альфа)

BDNF — brain-derived neurotrophic factor (нейротрофический фактор мозга)

BiP — binding immunoglobulin protein (связывающий иммуноглобулин белок; шаперон BiP)

BNSRP — bilateral nerve-sparing radical prostatectomy (двусторонняя нервосберегающая радикальная простатэктомия)

CNSP — (context-specific) bilateral cavernous nerve injury model/notation (обозначение/модель билатерального повреждения кавернозных нервов)

CTC — circulating tumor cell(s) (циркулирующие опухолевые клетки)

EAU — European Association of Urology (Европейская ассоциация урологов)

EDV — end-diastolic velocity (конечная диастолическая скорость кровотока)

EFD — energy flux density (плотность потока энергии, мДж/мм²)

EGF — epidermal growth factor (эпидермальный фактор роста)

EGFR — epidermal growth factor receptor (рецептор эпидермального фактора роста)

EHS — Erection Hardness Score (шкала твердости эрекции)

eIF2 — eukaryotic initiation factor 2 (эукариотический фактор инициации 2)

- eNOS — endothelial nitric oxide synthase (эндотелиальная NO-синтаза)
- EPIC — Expanded Prostate Cancer Index Composite (расширенный композитный индекс качества жизни при раке простаты)
- ERK — extracellular signal-regulated kinase (внеклеточно-регулируемая киназа)
- ESWT — extracorporeal shock wave therapy (экстракорпоральная ударно-волновая терапия, ЭУВТ)
- FAK — focal adhesion kinase (киназа фокальных адгезий)
- FGF — fibroblast growth factor (фактор роста фибробластов)
- FGFR — fibroblast growth factor receptor (рецептор фактора роста фибробластов)
- GAQ — Global Assessment Question (вопрос глобальной (общей) оценки)
- GCP — Good Clinical Practice (надлежащая клиническая практика)
- GLP — Good Laboratory Practice (надлежащая лабораторная практика)
- GPIb α -IX-V — platelet receptor complex GPIb α -IX-V (тромбоцитарный рецепторный комплекс GPIb α -IX-V)
- GSK-3 β — glycogen synthase kinase-3 β (киназа гликогенсинтазы-3 β)
- HDI — Human Development Index (индекс человеческого развития)
- HGF — hepatocyte growth factor (фактор роста гепатоцитов)
- ICIQ-SF — International Consultation on Incontinence Questionnaire — Short Form (международный опросник по недержанию мочи, краткая форма)
- ICP — intracavernous pressure (интракавернозное давление)
- ICP/MAP — ICP to MAP ratio (отношение интракавернозного давления к среднему артериальному давлению; показатель кавернозной гемодинамики)
- IELT — intravaginal ejaculatory latency time (внутривлагалищное время задержки эякуляции)
- IGF-1 — insulin-like growth factor-1 (инсулиноподобный фактор роста 1)
- IGF-R — insulin-like growth factor receptor (рецептор инсулиноподобного фактора роста)
- ИЭФ-5 — International Index of Erectile Function-5 (международный индекс эректильной функции, 5 вопросов; МИЭФ-5)
- IQR — interquartile range (межквартильный размах)

- IRE1 α — inositol–requiring enzyme 1 α (фермент 1 α , требующий инозитола)
- LE–ESWT — low–energy extracorporeal shock wave therapy (низкоэнергетическая экстракорпоральная ударно–волновая терапия)
- L–PRP — leukocyte–rich platelet–rich plasma (лейкоцит–обогащенная тромбоцитарная плазма)
- nNOS — neuronal nitric oxide synthase (нейрональная NO–синтаза)
- NVB — neurovascular bundle (нервно–сосудистый пучок)
- NS–RCP — nerve–sparing radical cystoprostatectomy (нервосберегающая радикальная цистопростатэктомия)
- NO — nitric oxide (оксид азота)
- PD — Peyronie’s disease (болезнь Пейрони)
- PDE5i — phosphodiesterase type 5 inhibitors (ингибиторы фосфодиэстеразы 5–го типа; ингибиторы ФДЭ–5)
- PDGF — platelet–derived growth factor (тромбоцитарный фактор роста)
- PDGF–AA / PDGF–AB / PDGF–BB — PDGF isoforms (изоформы тромбоцитарного фактора роста PDGF)
- PDGFR — platelet–derived growth factor receptor (рецептор тромбоцитарного фактора роста)
- PDQ — Peyronie’s Disease Questionnaire (опросник при болезни Пейрони)
- PKB — protein kinase B (протеинкиназа B; синоним Akt)
- PPCS — Pan–Pacific Continence Society (Пан–тихоокеанское общество по проблемам континенции (удержания мочи))
- PRF — platelet–rich fibrin (фибрин, обогащенный тромбоцитами)
- PRGF — plasma rich in growth factors (плазма, богатая факторами роста)
- PRP — Platelet–Rich Plasma (плазма, обогащенная тромбоцитами)
- PSV — peak systolic velocity (пиковая систолическая скорость кровотока)
- QoL — Quality of Life (качество жизни)
- Qavg — average flow rate (средняя объемная скорость потока мочи)
- Qmax — maximum flow rate (максимальная объемная скорость потока мочи)

RARP — robot-assisted radical prostatectomy (робот-ассистированная радикальная простатэктомия)

RAF — RAF kinase (MAPK/ERK pathway component) (киназа RAF; компонент сигнального пути MAPK/ERK)

RAS — RAS GTPase (MAPK/ERK pathway component) (белок RAS (ГТФаза); компонент сигнального пути MAPK/ERK)

RI — resistive index (индекс резистентности)

SD — standard deviation (стандартное отклонение) / также Sexual Desire (сексуальное желание; домен ПЕФ — по контексту)

SE — standard error (стандартная ошибка)

SEP — Sexual Encounter Profile (профиль половых отношений)

S1P — sphingosine-1-phosphate (сфингозин-1-фосфат)

S2P — sphingosine-2-phosphate (сфингозин-2-фосфат)

TGF- β 1 / TGF- β 2 — transforming growth factor beta 1/2 (трансформирующий фактор роста β 1/ β 2)

VAS — Visual Analog Scale (визуально-аналоговая шкала)

VEGF — vascular endothelial growth factor (сосудистый эндотелиальный фактор роста)

VEGFR — vascular endothelial growth factor receptor (рецептор сосудистого эндотелиального фактора роста)

VED — end-diastolic velocity (конечная диастолическая скорость кровотока)

α -SMA — alpha-smooth muscle actin (α -актин гладких мышц)

α IIb β 3 — integrin α IIb β 3 (интегрин α IIb β 3; тромбоцитарный рецептор GPIIb/IIIa)

ПРИЛОЖЕНИЯ

Патент на изобретение РФ №2471204

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ
НА ИЗОБРЕТЕНИЕ
№ 2741204

СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ РАДИКАЛЬНУЮ ПРОСТАТЭКТОМИЮ ИЛИ БРАХИТЕРАПИЮ

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр радиологии" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России) (RU)*

Авторы: *см. на обороте*

Заявка № 2020111687
Приоритет изобретения 20 марта 2020 г.
Дата государственной регистрации в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 22 января 2021 г.
Срок действия исключительного права на изобретение истекает 20 марта 2040 г.

Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной собственности



Г.П. Ивлиев