

Безопасность и потенциальная эффективность аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, и экстракорпоральной ударно-волновой терапии при лечении эректильной дисфункции у пациентов после нервосберегающей радикальной простатэктомии: пилотное исследование

М.В. Епифанова¹, С.А. Артеменко¹, А.А. Костин¹, А.А. Епифанов², К.А. Кириллова¹

¹Российский университет дружбы народов; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Десятская, 20, стр. 1

Контакты: Майя Владимировна Епифанова epifanova_maya@mail.ru

Введение. Рак предстательной железы является наиболее распространенным видом рака у мужчин. Радикальная простатэктомия (РПЭ), в том числе нервосберегающая, часто приводит к эректильной дисфункции, значительному снижению качества жизни. Существующие методы лечения имеют ограниченную эффективность и/или не подходят пациентам.

Цель исследования – оценка безопасности и эффективности применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста (АОТ), и экстракорпоральной ударно-волновой терапии (ЭУВТ) при лечении эректильной дисфункции у пациентов после нервосберегающей РПЭ.

Материалы и методы. В исследование включены 14 мужчин, перенесших одно- или двустороннюю робот-ассистированную нервосберегающую РПЭ более чем 3 мес назад. Уровень общего простатспецифического антигена у всех пациентов составил $<0,2$ нг/мл через 3 мес и более после операции. Возраст пациентов – $57,8 \pm 6,2$ (49–72) года, продолжительность эректильной дисфункции – $7,6 \pm 3,9$ (3–16) мес. Осуществлялось 2 визита в неделю на протяжении 6 нед: в 1-й визит выполняли ЭУВТ (Dornier Aries) на половой член (ПЧ) и инъекции АОТ в ПЧ и мышцы, участвующие в акте эрекции, в конце сеанса активировали АОТ с помощью ЭУВТ; во 2-й визит – ЭУВТ на ПЧ. Исследование проводили на 0-й и 60-й дни исследования с использованием опросников (международный индекс эректильной функции (МИЭФ-5), профиль половых отношений, шкала твердости эрекции, Global Assessment Questions (GAQ), International Prostate Symptom Score (IPSS), Quality of Life (QoL)), определением уровня общего тестостерона крови, выполнением фармакодоплерографии (ФДГ) сосудов ПЧ с аналогом простагландина E1. Критерии включения в исследование: отсутствие метастазов в отдаленные органы, лимфатические узлы; стадия не более T3b; МИЭФ-5 <21 балла после РПЭ; PSV (пиковая систолическая скорость) <30 см/с и/или RI (индекс резистентности) $<0,8$ по данным ФДГ сосудов ПЧ с аналогом простагландина E1 после РПЭ; наличие эрекций до РПЭ.

Результаты. Все пациенты переносили лечение удовлетворительно. Статистически значимое улучшение эректильной функции отмечено по данным МИЭФ-5 ($p < 0,05$), профиля половых отношений ($p = 0,002$), шкалы твердости эрекции ($p = 0,002$). По опроснику GAQ 11 (78,5 %) пациентов отметили положительный эффект от лечения. Согласно результатам ФДГ сосудов ПЧ, показатели PSV и RI по обеим кавернозным артериям значимо возросли ($p < 0,05$). Все пациенты отметили снижение дизурических явлений по опросникам IPSS ($p = 0,007$) и QoL ($p = 0,58$). Концентрация общего тестостерона крови – без значимой динамики ($p = 0,192$).

Заключение. Наблюдается положительная динамика в отношении значимого улучшения эректильной функции у всех пациентов по данным валидированных опросников и ФДГ сосудов ПЧ. Предложенное лечение является перспективным методом восстановления для данной категории пациентов. Продолжается исследование на большей выборке пациентов.

Ключевые слова: рак предстательной железы, эректильная дисфункция, реабилитация, радикальная простатэктомия, аутоплазма, обогащенная тромбоцитарными факторами роста, экстракорпоральная ударно-волновая терапия

Для цитирования: Епифанова М.В., Артеменко С.А., Костин А.А. и др. Безопасность и потенциальная эффективность аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, и экстракорпоральной ударно-волновой терапии при лечении эректильной дисфункции у пациентов после нервосберегающей радикальной простатэктомии: пилотное исследование. Андрология и генитальная хирургия 2023;24(4):91–9. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2023-24-4-91-99>

Safety and potential effectiveness of platelet-rich plasma and extracorporeal shock wave therapy in the treatment of erectile dysfunction after nerve-sparing radical prostatectomy in patients: pilot study

M.V. Epifanova¹, S.A. Artemenko¹, A.A. Kostin¹, A.A. Epifanov², K.A. Kirillova¹

¹RUDN University; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russian Federation;

²A.I. Yevdokimov Moscow State Medical and Dental University, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 20 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia

Contacts: Maya Vladimirovna Epifanova epifanova_maya@mail.ru

Background. Prostate cancer is the most common type of cancer in men. Radical prostatectomy (RPE), including nerve-sparing, often leads to erectile dysfunction and a significant decrease in the quality of life. The available treatments are limited in effectiveness and/or are not suitable for patients.

Aim. The aim of the study was to evaluate the safety and effectiveness of platelet-rich plasma (PRP) and extracorporeal shock wave therapy (ESWT) in the treatment of erectile dysfunction in patients after nerve-sparing RPE.

Materials and methods. 14 men were included in the study after unilateral or bilateral nerve-sparing RPE more than 3 months ago. The total prostate-specific antigen in all patients was less than 0.2 ng/ml 3 months or more after surgery. Age – 57.8 ± 6.2 (49–72) years, duration of erectile dysfunction – 7.6 ± 3.9 (3–16) months. Two visits per week were out for 6 weeks: in visit 1, the ESWT (Dornier Aries) was performed on penis and injections of PRP into the penis, the muscles involved in the erection were activated at the end of the session by ESWT, in visit 2, ESWT on penis. The examinations were performed on the 0 and 60 days of the study: International Index of Erectile Function (IIEF-5), Sexual Encounter Profile (SEP), Erection Hardness Score (EHS), Global Assessment Questionnaire (GAQ), International Prostate Symptom Score (IPSS), Quality of Life (QoL), total blood testosterone, to penile duplex Doppler ultrasonography (PDDU) with prostaglandin E1 analog. Inclusion criteria were absence of metastases to distant organs and lymph nodes; stage no more than T3b; IIEF-5 less than 21 points after RPE; PSV less than 30 cm/s and/or RI less than 0.8 according to the PDDU after RPE; the presence of erections before RPE.

Results. Treatment was tolerated satisfactorily for all patients. Significant improvement of erectile function was noted according to IIEF-5 ($p < 0.05$), SEP ($p = 0.002$), EHS ($p = 0.002$). According to GAQ, 11 patients (78.5 %) noted a positive effect of treatment. PSV and RI in both cavernous arteries increased significantly ($p < 0.05$) according PDDU. All patients noted a dysuria decrease based on IPSS ($p = 0.007$) and QoL ($p = 0.58$). The concentration of total testosterone in the blood without significant dynamics ($p = 0.192$).

Conclusion. There are positive effects in relation to a significant improvement in erectile function in all patients according to validated questionnaires and PDDU. The proposed treatment is a promising method of restoring patient data. The study continues on a larger sample of patients.

Keywords: prostate cancer, erectile dysfunction, rehabilitation, radical prostatectomy, platelet rich plasma, extracorporeal shock wave therapy

For citation: Epifanova M.V., Artemenko S.A., Kostin A.A. et al. Safety and potential effectiveness of platelet-rich plasma and extracorporeal shock wave therapy in the treatment of erectile dysfunction after nerve-sparing radical prostatectomy in patients: pilot study. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2023;24(4):91–9. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2023-24-4-91-99>

Введение

В 2021 г. R.L. Siegel и соавт. сообщили, что на долю рака предстательной железы (РПЖ) среди других диагностируемых злокачественных новообразований приходится 26 %, смертность составляет 11 % [1].

К доступным и широко применяемым стратегиям лечения РПЖ относят радикальную простатэктомию (РПЭ), брахитерапию, дистанционную лучевую терапию [2]. Приоритет отдается лапароскопической или робот-ассистированной РПЭ. Использование робот-

ассистированной хирургии с высокой эффективностью (54–97,4 %) способствует сохранению сосудисто-нервных пучков, при отсутствии противопоказаний [3–6]. Однако из-за механического, термического, электрического воздействий все же происходят повреждение кровеносных сосудов и нервов, ишемия нервов, снижение концентрации нейрональной синтазы оксида азота, что впоследствии приводит к эректильной дисфункции (ЭД) в течение 1,5–2 лет после операции [7]. В качестве методов пенильной реабилитации используют ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (эффективность от 35 до 75 % в группах с нервосбережением), интракавернозные инъекции вазоактивных пептидов, вакуумные девайсы для достижения эрекции, экстракорпоральную ударно-волновую терапию (ЭУВТ). В случае неэффективности или индивидуальной непереносимости предпочтение отдают радикальному лечению – имплантации пенильных протезов [2].

Все вышесказанное стимулирует поиск новых методов, комбинации методов лечения ЭД, в том числе после РПЭ.

В данной статье представлены результаты пилотного исследования, целью которого явилась оценка безопасности и эффективности интракавернозных инъекций аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста (АОТ), и ЭУВТ при лечении ЭД у пациентов после одно- или двусторонней нервосберегающей РПЭ [8].

Материалы и методы

Пациенты. Критерии включения. Четырнадцать пациентов после одно- или двусторонней нервосберегающей РПЭ были включены в пилотное проспективное открытое одностороннее исследование. Всем пациентам через 1 нед после операции назначали тадалафил в дозе 5 мг ежедневно (при условии отсутствия побочных явлений и индивидуальной непереносимости) для профилактики ишемии полового члена (ПЧ), развития кавернозного фиброза. Перед началом лечения ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа были отменены.

Критерии включения в исследование:

- наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании;
- возраст 40–75 лет;
- отсутствие инвазии в соседние органы и ткани малого таза по данным магнитно-резонансной томографии органов малого таза с внутривенным контрастированием;
- сохранение сексуальной активности до операции (международный индекс эректильной функции (МИЭФ-5) >16 баллов);
- заинтересованность пациента в возобновлении прежней сексуальной активности в послеоперационном периоде;

- робот-ассистированная нервосберегающая РПЭ (одно- или двусторонняя);
- включение в исследование через 3 мес и более с момента проведения РПЭ;
- стадии РПЖ – T1–T3bN0M0;
- уровень простатспецифического антигена через 3 мес и более после операции <0,2 нг/мл;
- МИЭФ-5 <21 балла после операции;
- пиковая систолическая скорость кровотока (PSV) по кавернозным артериям <30 см/с и/или индекс резистентности (RI) <0,8 по данным фармакодоплерографии (ФДГ) сосудов ПЧ аналогом простагландин Е1 после операции.

Критерии невключения:

- возраст >75 лет;
- отказ от участия в исследовании на любом его этапе;
- прием глюкокортикостероидов, цитостатических препаратов, седативных средств, транквилизаторов, антидепрессантов, антиандрогенная гормональная терапия при любом пути введения;
- хронические заболевания внутренних органов в стадии декомпенсации;
- содержание тромбоцитов <150 × 10⁹/л;
- химио-/лучевая терапия в анамнезе;
- наличие системных неврологических заболеваний;
- ожидаемая продолжительность жизни до 1 года;
- наличие гематологических заболеваний;
- пациенты, находящиеся на длительной иммунотерапии после трансплантации;
- уровень общего простатспецифического антигена крови >0,2 нг/мл на момент начала исследования;
- метастатический РПЖ.

Оценку эффективности терапии на 0-й и 60-й дни исследования проводили с помощью:

- определения концентрации общего тестостерона крови методом тандемной масс-спектрометрии (нмоль/л);
- ФДГ сосудов ПЧ с 10 мкг алпростадилла, разведенного в 1 мл 0,9 % физиологического раствора;
- международных опросников:
 - МИЭФ-5;
 - профиль половых отношений (ППО);
 - шкала твердости эрекции (ШТЭ);
 - международная система суммарной оценки симптомов при заболеваниях предстательной железы (International Prostate Symptom Score, IPSS);
 - опросник по качеству жизни (Quality of Life, QoL);
 - на 60-й день исследования – Global Assessment Questions (GAQ).

Любые нежелательные явления в случае возникновения фиксировали на каждом визите путем осмотра мест инъекций и опроса пациентов («Испытывали ли вы какой-либо дискомфорт, связанный с процедурами после последнего визита?»).

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Российского университета дружбы народов им. П. Лумумбы. Все пациенты перед участием в исследовании дали соответствующее письменное информированное согласие.

Получение и применение АОТ. Для получения АОТ выполняли пункцию с забором венозной крови объемом 72 мл из локтевой вены в стерильные вакуумные пробирки объемом 9 мл (PRGF-ENDORET®, Испания) (регистрационный № РЗН 2014/1995). Путем двухэтапного центрифугирования выделяли 1 мл плазмы.

С целью аппликационной анестезии предварительно наносили крем Анаста®-А, содержащий лидокаин 2,5 % и прилокаин 2,5 %, на 15–20 мин с использованием окклюзионной повязки (регистрационный № ЛП-005914). Ни у кого из пациентов не возникло аллергической реакции на крем. Из побочных эффектов 4 пациента отметили ощущение тепла в области нанесения препарата.

Затем осуществляли инъекции АОТ по латеральной поверхности кавернозных тел в 3 точках (проксимально, в средней трети ПЧ, дистально), под белочную оболочку ПЧ, а также в седалищно-пещеристые и луковично-губчатые мышцы с 2 сторон.

ЭУВТ. Сеансы ЭУВТ выполняли с помощью аппарата Dornier Aries (Dornier Medtech GmbH, Германия) (регистрационный № ФСЗ 2011/09554). Каждый сеанс включал от 5 до 7 тыс. ударов (табл. 1) с максимальной частотой импульсов от 8 до 5 Гц, энергией импульса 0,051–0,096 мДж/мм² (энергетический уровень 4–7).

Дизайн исследования. Курс терапии включал 2 сеанса в неделю в течение 6 нед, перерыв между визитами составлял в среднем 3–4 дня. Во время 1-го сеанса сначала проводили ЭУВТ в объеме 5000 ударов суммарно на ПЧ и мышцы, участвующие в акте эрекции (см. табл. 1), затем выполняли инъекции АОТ в ПЧ и мышцы, участвующие в акте эрекции. Далее проводили активацию клеточного препарата в местах инъекций с помощью 2000 ударов ЭУВТ. Во время 2-го сеанса проводили ЭУВТ в объеме 5000 ударов суммарно на ПЧ и мышцы, участвующие в акте эрекции [8].

Статистический анализ. Статистический анализ данных проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics v.26 (IBM Corporation, США). Использовали математическое и статистическое описание исследуемых объектов; количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин (M), стандартных отклонений (SD), границ 95 % доверительного интервала (ДИ). Показатели, имеющие распределение, отличное от нормального, описывали с помощью медианы (Me) и интерквартильного размаха (IQR).

Сравнение связанных совокупностей (анализ «до – после») в двухэтапном исследовании осуществляли с помощью парного t-критерия Стьюдента

Таблица 1. Количество ударов на терапевтическую область на сеансах экстракорпоральной ударно-волновой терапии

Table 1. Number of waves per therapeutic area during extracorporeal shock wave therapy sessions

Область Area	Количество ударов Number of waves
Кавернозные тела Cavernous bodies	3000
Головка полового члена The glans penis	1000
Седалищно-пещеристые, луковично-губчатые мышцы Sciatic-cavernous muscles, bulbous-spongy muscles	1000
Активация АОТ в местах инъекций PRP activation at the injection sites	2000

Примечание. АОТ – аутоплазма, обогащенная тромбоцитарными факторами роста.

Note. PRP – platelet-rich-plasma.

(параметрический статистический критерий) для результатов по МИЭФ-5, ППО, IPSS, концентрации общего тестостерона в крови и RI. Напротив, анализ результатов по ШТЭ и PSV проводили с помощью критерия Уилкоксона для непараметрических сравнений. Полученные значения считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В пилотное исследование включены 14 пациентов; все пациенты успешно прошли лечение, контрольное обследование; выбывших пациентов не было (табл. 2). Среди сопутствующих заболеваний, заслуживающих внимания, следует выделить ишемическую болезнь сердца (7,1 %), гипертоническую болезнь (14,2 %) и подагру (7,1 %).

Возраст пациентов составил $57,8 \pm 6,2$ (49–72) года, продолжительность эректильной дисфункции – $7,6 \pm 3,9$ (3–16) мес, индекс массы тела – $28,34 \pm 4,34$ (19–35,45) кг/м². Пациенты перенесли робот-ассистированную РПЭ: в 3 (21,4 %) случаях было выполнено одностороннее нервосбережение, в 11 (78,6 %) случаях – двустороннее. Стадийность заболевания: T1c – 2 (14,3 %), T2a – 4 (28,6 %), T2b – 2 (14,3 %), T2c – 4 (28,6 %), T3a – 1 (7,14 %), T3b – 1 (7,14 %). Сумма баллов по шкале Глисона: 7 (3 + 4) – у 5 (35,8 %) мужчин; 6 (3 + 3) – у 9 (64,2 %) мужчин. У всех пациентов, включенных в исследование, отсутствовали жалобы на эпизоды недержания мочи.

В целом лечение все пациенты переносили удовлетворительно. Как указывалось выше, на протяжении всего исследования проводился мониторинг нежелательных реакций и побочных явлений: серьезных изменений отмечено не было, зафиксированы лишь дискомфорт от инъекций (от 0 до 2 баллов максимально

Таблица 2. Базовые характеристики пациентов
Table 2. Basic characteristics of patients

Характеристика Characteristic	Значение Value
Возраст, лет Age, years	57,8 ± 6,2 (49–72)
Продолжительность эректильной дисфункции, мес Duration of erectile dysfunction, months	7,6 ± 3,9 (3–16)
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	28,34 ± 4,34 (19–35,45)
Нервосбережение, n (%): Nerve-sparing n (%):	
одностороннее unilateral	3 (21,4)
двустороннее bilateral	11 (78,6)
Стадия, n (%): Stage, n (%):	
T1c	2 (14,3)
T2a	4 (28,6)
T2b	2 (14,3)
T2c	4 (28,6)
T3a	1 (7,14)
T3b	1 (7,14)
Сумма баллов по шкале Глисона, n (%): Gleason score, n (%):	
6 (3+3)	9 (64,2)
7 (3+4)	5 (35,8)

по визуальной аналоговой шкале), следы от инъекций на коже ПЧ.

При анализе динамики изменения эректильной функции по данным МИЭФ-5 отмечено улучшение с 9,86 ± 6,02 (0–20) до 17,93 ± 4,5 (11–24) балла ($p < 0,05$). На 60-й день исследования также отмечено улучшение по данным ППО: с 1,93 ± 1,49 (0–5) до 3,29 ± 1,69 (2–5) балла ($p = 0,002$). Показатели по ШТЭ значимо возросли – с 1 балла (IQR 1–2) до 3 баллов (IQR 2–3) ($p = 0,002$).

По данным ФДГ наблюдалось улучшение артериального притока: PSV по правой кавернозной артерии увеличилась с 18,2 см/с (IQR 12,9–21,4) до 26,1 см/с (IQR 19,27–30,2) ($p = 0,001$), по левой кавернозной артерии – с 17,9 см/с (IQR 14,07–20,2) до 26,3 см/с (IQR 21,15–29,77) ($p = 0,001$). RI по правой кавернозной артерии возрос с 0,84 ± 0,137 (0,64–1) до 0,89 ± 0,087 (0,77–1) ($p = 0,019$), по левой кавернозной артерии – с 0,85 ± 0,14 (0,58–1) до 0,9 ± 0,09 (0,77–1) ($p = 0,018$). При анализе результатов на 0-й день отмечается снижение артериального притока по кавернозным артериям у всех пациентов. На фоне терапии наблюдается значимое улучшение кровотока по данным PSV. У некоторых пациентов не было выраженной динамики показателей на фоне терапии, но ни у одного пациента не отмечено ухудшения показателей, что свидетельствует о сохранении кровотока, профилактики ишемии кавернозной ткани.

В связи с характером заболевания и оперативного пособия всем пациентам был выдан опросник IPSS. По результатам лечения отмечено купирование дизурических явлений: показатель по IPSS снизился с 5 ± 3,46 (0–11) до 3,21 ± 2,75 (0–7) балла ($p = 0,007$). С учетом послеоперационных сроков не исключен факт самостоятельного разрешения нарушения мочеиспускания. Результаты по QoL изменились незначимо – с 4,29 ± 1,68 (1–6) до 4,43 ± 1,6 (1–6) балла ($p = 0,58$).

Уровень общего тестостерона крови изменился незначимо – с 15,79 ± 3,52 (9,2–20,83) до 16,31 ± 3,84 (10,9–23,4) нмоль/л ($p = 0,192$). По опроснику GAQ 11 (78,5 %) из 14 пациентов отметили положительный эффект от лечения. По окончании лечения субъективно пациенты не отмечали уменьшения ПЧ в длине, диаметре. Объективно динамика размера ПЧ не оценивалась в ходе исследования.

Результаты оценки эффективности комбинированной терапии АУТ с ЭУВТ представлены на рис. 1, 2.

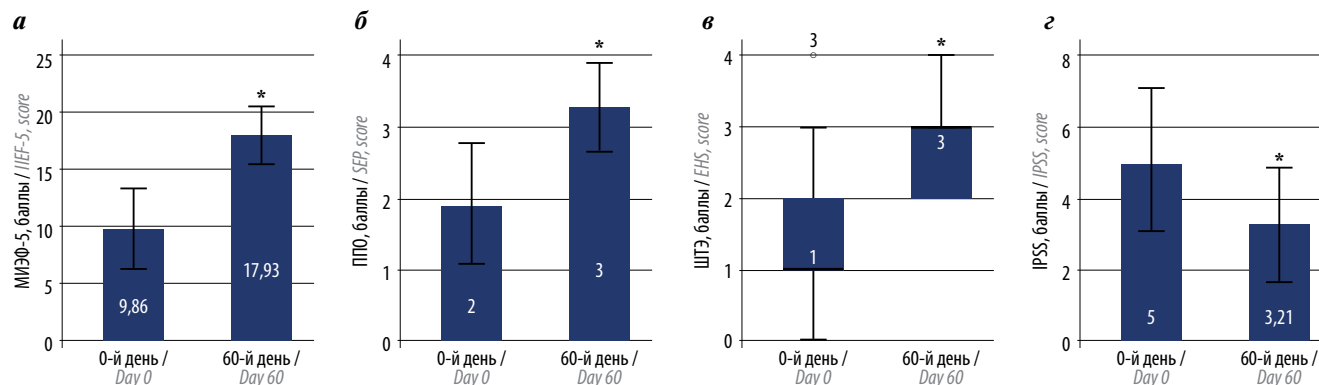


Рис. 1. Оценка эффективности терапии по данным опросников: а – международный индекс эректильной функции (МИЭФ-5); б – профиль половых отношений (ППО); в – шкала твердости эрекции (ШТЭ); г – международная система суммарной оценки симптомов при заболеваниях предстательной железы (IPSS). * $p < 0,05$ по сравнению с 0-м днем

Fig. 1. Evaluation of the effectiveness of therapy according to questionnaires: а – International Index of Erectile Function (IIEF-5); б – Sexual Encounter Profile (SEP); в – Erection Hardness Score (EHS); г – International Prostate Symptom Score (IPSS). * $p < 0,05$ compared with the day 0

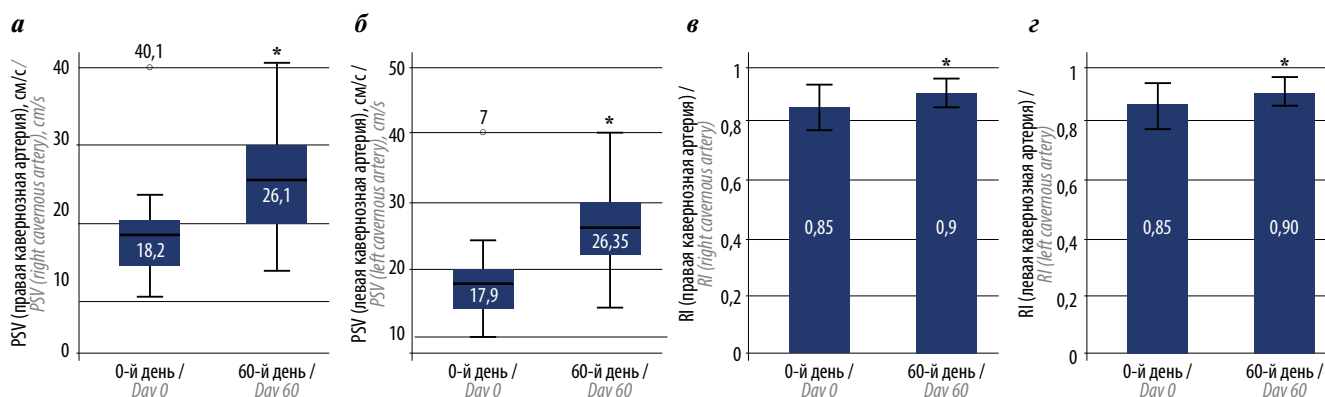


Рис. 2. Оценка эффективности терапии по данным фармакодуплексграфии: а – пиковая систолическая скорость (PSV) в правой кавернозной артерии; б – PSV в левой кавернозной артерии; в – индекс резистентности (RI) правой кавернозной артерии; г – RI левой кавернозной артерии. * $p < 0,05$ по сравнению с 0-м днем

Fig. 2. Evaluation of the effectiveness of therapy according to penile duplex Doppler ultrasonography: а – peak systolic velocity (PSV) in the right cavernous artery; б – PSV in the left cavernous artery; в – the resistive index (RI) of the right cavernous artery; г – the resistive index (RI) of the left cavernous artery. * $p < 0.05$ compared with the day 0

Обсуждение

В данном клиническом исследовании впервые изучается комбинированное применение АОТ и ЭУВТ при лечении ЭД у пациентов после одно- или двусторонней нервосберегающей РПЭ. В последние годы уделяется все больше внимания поиску новых методов терапии ЭД, в том числе с использованием технологий регенеративной медицины, и возникает очень важный вопрос о безопасности клеточных продуктов.

За непродолжительный период наблюдения в данном исследовании мы не зафиксировали никаких серьезных нежелательных явлений. Если говорить о долгосрочной безопасности – за всю историю применения разрешенных законодательством технологий регенеративной медицины не зафиксировано развития злокачественных новообразований. Так, у женщин после мастэктомии по поводу рака молочной железы используют аутологичный жировой графт вместе с АОТ [9–15], а С. Eichler и соавт. (2020) [16] проводили мастэктомию или органосохраняющие операции по поводу рака молочной железы, биопсию сторожевых лимфатических узлов (во всех случаях метастазы не обнаружены), после чего во время операции вводили в последние АОТ: по итогам исследования за 30 мес не установлено ни одного случая рецидива, метастазирования [16]. Учитывая то, что наше исследование является пилотным, пациенты находятся под наблюдением, и через 12 мес планируется визит для оценки отсроченных данных по безопасности и эффективности.

В краткосрочной оценке предложенная терапия показала положительный эффект (на основании опросников МИЭФ-5, ППО, ШТЭ и ФДГ сосудов ПЧ) в отношении сосудистой реабилитации пациентов, а также предотвращения кавернозного фиброза и, вероятно, уменьшения размера ПЧ.

По данным проведенных экспериментальных работ с повреждением кавернозных нервов с последующими введениями АОТ, эффект заключается в протекции гладкой мускулатуры, нервных волокон; повышении интракавернозного давления; стимулировании репарации поврежденных тканей [17–20].

Опубликованные клинические исследования по оценке эффективности АОТ при ЭД васкулогенного генеза демонстрируют улучшение эректильной функции. Однако при анализе работ отмечается вариабельность результатов, что может быть обусловлено неоднородностью исследуемых групп на входе, различные протоколы получения и инъекций АОТ (от 2 до 6 инъекций за курс терапии). Значимый эффект наблюдался в исследованиях, где применяли большее число инъекций, больший объем клеточного продукта, что сопоставимо с результатами собственной работы [21–30].

Также ряд ученых оценили комбинированное применение АОТ с ЭУВТ в терапии ЭД васкулогенного генеза.

По результатам исследования S. Geyik (2021) не отмечено значимой разницы между группой применения ЭУВТ и комбинированного применения ЭУВТ с АОТ, значимым ограничением исследования является продолжение приема ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа [31].

В исследовании А. Ruffo и соавт., где, напротив, были отменены ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа заранее, значимо улучшилась эректильная функция у пациентов в группах с применением комбинации АОТ с ЭУВТ [32–33].

Завершено исследование по оценке интраоперационного введения АОТ (в сосудисто-нервные пучки) у пациентов после РПЭ в клинике Мейо (США), начатое в 2016 г. Однако данные не опубликованы [34].

Большой интерес и популярность получили исследования по оценке действия ЭУВТ у пациентов с ЭД после простатэктомии. По данным систематического обзора и метаанализа 2022 г., который включал 460 пациентов после перенесенной РПЭ или цистпростатэктомии, терапия ЭУВТ демонстрирует статистически значимый эффект при пенильной реабилитации. Но для оценки долгосрочного эффекта требуются дополнительные исследования [35].

В нашем исследовании присутствовали и ограничения. Некоторых пациентов останавливают этиология ЭД, длительность курса лечения, неопределенные результаты лечения. Поэтому в наш пилотный проект включены только 14 мужчин, перенесших одно- или двустороннюю нервосберегающую РПЭ. Безусловно, рандомизированные контролируемые исследования должны быть более масштабными и хорошо спланированными, с длительными периодами наблюдения, чтобы можно было с уверенностью рекомендовать данную терапию. К не менее важным задачам относятся и унифицирование протокола лечения, а именно: количество процедур ЭУВТ и инъекций АОТ,

количество ударных волн, плотность потока энергии, объем клеточного продукта, точки инъекций, используемые режимы центрифугирования и пробирки.

Заключение

Полученные предварительные результаты показывают, что комбинированное применение АОТ и ЭУВТ может рассматриваться как вариант пенильной реабилитации у пациентов с ЭД, ассоциированной с РПЭ. Статистически значимые результаты получены по данным опросников МИЭФ-5, ППО, ШТЭ, показателям PSV и RI. У всех пациентов отсутствовало недержание мочи и фоново снизились дизурические явления по данным IPSS. Это первое исследование, в котором изучалась безопасность и эффективность ЭУВТ и АОТ при ЭД после РПЭ в рамках реабилитации ПЧ. Предложенная терапия может способствовать стимулированию репарации и регенерации нервов, стимулированию ангиогенеза, протекции кавернозной ткани при тяжелой ЭД, вызванной РПЭ. На данный момент продолжается рекрутинг пациентов. Получен патент на изобретение [8].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H., Jemal A. Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021;71(1):7–33. DOI: 10.3322/caac.21654
2. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023.
3. Avulova S., Zhao Z., Lee D. et al. The effect of nerve sparing status on sexual and urinary function: 3-year results from the CEASAR study. *J Urol* 2018;199(5):1202–9. DOI: 10.1016/j.juro.2017.12.037
4. Ko Y.H., Coelho R.F., Sivaraman A. et al. Retrograde versus antegrade nerve sparing during robot-assisted radical prostatectomy: which is better for achieving early functional recovery? *Eur Urol* 2013;63(1):169–77. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.09.051
5. Alemozaffar M., Duclos A., Hevelone N.D. et al. Technical refinement and learning curve for attenuating neurapraxia during robotic-assisted radical prostatectomy to improve sexual function. *Eur Urol* 2012;61(6):1222–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.02.053
6. Шпоть Е.В., Чиненов Д.В., Чернов Я.Н. и др. Сравнительные результаты нервосберегающей робот-ассистированной простатэктомии. *Андрология и генитальная хирургия* 2021;22(3):44–8. DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-3-44-48 Shpot' E.V., Chinenov D.V., Chernov Y.N. et al. Comparative results of nerve-sparing robotic-assisted prostatectomy. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2021;22(3):44–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-3-44-48
7. Emanu J.C., Avildsen I.K., Nelson C.J. Erectile dysfunction after radical prostatectomy: prevalence, medical treatments, and psychosocial interventions. *Curr Opin Support Palliat Care* 2016;10(1):102–7. DOI: 10.1097/SPC.0000000000000195
8. Епифанова М.В., Каприн А.Д., Костин А.А. и др. Способ лечения эректильной дисфункции у пациентов, перенесших радикальную простатэктомию или брахитерапию. Патент на изобретение № RU 2741204 C2 от 22.01.2021 Epifanova M.V., Kaprin A.D., Kostin A.A. et al. Method of treating erectile dysfunction in patients suffering radical prostatectomy or brachytherapy. Patent for invention No. RU 2741204 C2, dated 22.01.2021. (In Russ.).
9. Gentile P., Di Pasquali C., Bocchini I. et al. Breast reconstruction with autologous fat graft mixed with platelet-rich plasma. *Surg Innovat* 2013;20(4):370–6. DOI: 10.1177/1553350612458544
10. Spartalis E.D., Tomos P., Dimitroulis D., Kouraklis G. Platelet-rich plasma in surgical oncology. *Surg Innov* 2014;21(4):441. DOI: 10.1177/1553350613520516
11. Spartalis E.D., Tomos P., Konofaos P. et al. Breast reconstruction with autologous fat graft; does platelet-rich plasma affect patient's survival? *Int J Clin Exp Med* 2014;7(1):329–30. PMID: 24482728.
12. Guo X., Wu Y., Hathaway H.J., Hartley R.S. Microenvironmental control of the breast cancer cell cycle. *Anat Rec (Hoboken)* 2012;295(4):553–62. DOI: 10.1002/ar.22417
13. Levva S., Kotoula V., Kostopoulos I. et al. Prognostic evaluation of epidermal growth factor receptor (EGFR) genotype and phenotype parameters in triple-negative breast cancers. *Cancer Genom Proteom* 2017;14(3):181–95. DOI: 10.21873/cgp.20030
14. Spartalis E., Tsilimigras D.I., Charalampoudis P. et al. The “Yin and Yang” of platelet-rich plasma in breast reconstruction after mastectomy or lumpectomy for breast cancer. *Anticancer Res* 2017;37(12):6557–62. DOI: 10.1016/j.gene.2019.04.025
15. Luzo A.C.M., Fávoro W.J., Seabra A.B., Durán N. What is the potential use of platelet-rich-plasma (PRP) in cancer treatment? A mini review. *Heliyon* 2020;6(3):e03660. DOI: 10.1016/j.heliyon.2020.e03660
16. Eichler C., Baucks C., Üner J. et al. Platelet-rich plasma (PRP) in breast cancer patients: an application analysis of 163 sentinel lymph node biopsies. *Biomed Res Int* 2020;2020:3432987. DOI: 10.1155/2020/3432987
17. Ding X.G., Li S.W., Zheng X.M. et al. The effect of platelet-rich plasma on cavernous nerve regeneration in a rat model. *Asian J Androl* 2009;11(2):215–21. DOI: 10.1038/aja.2008.37
18. Wu C.C., Wu Y.N., Ho H.O. et al. The neuroprotective effect of platelet-rich plasma on erectile function in bilateral cavernous

- nerve injury rat model. *J Sex Med* 2012;9(11):2838–48. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2012.02881.x
19. Wu Y.N., Wu C.C., Sheu M.T. et al. Optimization of platelet-rich plasma and its effects on the recovery of erectile function after bilateral cavernous nerve injury in a rat model. *J Tissue Eng Regen Med* 2016;10(10):E294–E304. DOI: 10.1002/term.1806
20. Wu Y.N., Liao C.H., Chen K.C., Chiang H.S. Dual effect of chitosan activated platelet rich plasma (cPRP) improved erectile function after cavernous nerve injury. *J Formos Med Assoc* 2022;121(1Pt1):14–24. DOI: 10.1016/j.jfma.2021.01.019
21. Епифанова М.В., Чалый М.Е., Краснов А.О. Исследование механизмов действия факторов роста в аутоплазме, обогащенной тромбоцитами, применяемой для лечения эректильной дисфункции. *Урология* 2017;4:46–8. DOI: 10.18565/urol.2017.4.46-48
- Epifanova M.V., Chaliy M.E., Krasnov A.O. Investigation of mechanisms of action of growth factors of autologous platelet-rich plasma used to treat erectile dysfunction. *Urologia = Urology* 2017;4:46–8. (In Russ.). DOI: 10.18565/urol.2017.4.46-48
22. Чалый М.Е., Григорян В.А., Епифанова М.В., Краснов А.О. Эффективность интракавернозного введения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, в лечении эректильной дисфункции. *Урология* 2015;4:76–9. Chaly M.E., Grigorjan V.A., Epifanova M.V., Krasnov A.O. The effectiveness of intracavernous autologous platelet-rich plasma in the treatment of erectile dysfunction. *Urologia = Urology* 2015;4:76–9. (In Russ.).
23. Alkhayal S., Lourdes M. PO-01-091 platelet rich plasma penile rejuvenation as a treatment for erectile dysfunction: an update. *J Sex Med* 2019;16:S71. DOI: 10.1016/j.jsxm.2019.03.228
24. Banno J.J., Kinnick T.R., Roy L. et al. 146 the efficacy of platelet-rich plasma (PRP) as a supplemental therapy for the treatment of erectile dysfunction (ED): initial outcomes. *J Sex Med* 2017;14:e59–60. DOI: 10.1016/j.jsxm.2016.12.134
25. Matz E.L., Pearlman A.M., Terlecki R.P. Safety and feasibility of platelet rich fibrin matrix injections for treatment of common urologic conditions. *Investig Clin Urol* 2018;59(1):61–5. DOI: 10.4111/icu.2018.59.1.61
26. Shin-Mei W., Bing-Juin C., Hui-Chun C. et al. Short term follow up for intracavernosal injection of platelet rich plasma for the treatment of erectile dysfunction. *Urol Sci* 2021;32(4):171–6. DOI: 10.4103/UROS.UROS_22_21
27. Zaghoul A.S., Mahmoud ElNashar A.E.R, GamalEl Din S.F. et al. 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. *Andrologia* 2021;53(9):e14162. DOI: 10.1111/and.14162
28. Taş T., Çakıroğlu B., Arda E. et al. Early clinical results of the tolerability, safety, and efficacy of autologous platelet-rich plasma administration in erectile dysfunction. *Sex Med* 2021;9(2):100313. DOI: 10.1016/j.esxm.2020.100313
29. Poullos E., Mykoniatis I., Pyrgidis N. et al. Platelet-rich plasma (PRP) improves erectile function: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Sex Med* 2021;18(5):926–35. DOI: 10.1016/j.jsxm.2021.03.008
30. Masterson T.A., Molina M., Ledesma B. et al. Platelet-rich plasma for the treatment of erectile dysfunction: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Urol* 2023;210(1):154–61. DOI: 10.1097/JU.0000000000003481
31. Geyik S. Comparison of the efficacy of low-intensity shock wave therapy and its combination with platelet-rich plasma in patients with erectile dysfunction. *Andrologia* 2021;53(10):e14197. DOI: 10.1111/and.14197
32. Ruffo A., Stanojevic N., Romeo G. et al. PS-5-3 Management of erectile dysfunction using a combination treatment of low-intensity shock waves (LISW) and platelet rich plasma (PRP) intracavernosal injections. *J Sex Med* 2020;17:S133–4. DOI: 10.1016/j.jsxm.2020.04.048
33. Ruffo A., Franco M., Illiano E., Stanojević N. 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. *Eur Urol Suppl* 2019;18(1):e1622–3. DOI: 10.1016/S1569-9056(19) 31175-3
34. 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. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02957149>
35. Rho B.Y., Kim S.H., Ryu J.K. et al. Efficacy of low-intensity extracorporeal shock wave treatment in erectile dysfunction following radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2022;11(10):2775. DOI: 10.3390/jcm11102775

Вклад авторов

М.В. Епифанова: консультирование пациентов, выполнение диагностических и лечебных процедур, сбор данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание и редактирование текста статьи;

С.А. Артеменко: консультирование пациентов, выполнение диагностических и лечебных процедур, сбор данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

А.А. Костин: научное редактирование текста статьи, научное консультирование;

А.А. Епифанов, К.А. Кириллова: обзор публикаций по теме статьи, сбор данных для анализа, написание текста статьи.

Authors' contributions

M.V. Epifanova: consulting patients, performing diagnostic and treatment procedures, data collection for analysis, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, article writing and editing;

S.A. Artemenko: consulting patients, performing diagnostic and treatment procedures, data collection for analysis, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, article writing;

A.A. Kostin: scientific editing of the article, scientific consulting;

A.A. Epifanov, K.A. Kirillova: review of publications on the topic of the article, data collection for analysis, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.В. Епифанова / M.V. Epifanova: <https://orcid.org/0000-0002-8398-7255>

С.А. Артеменко / S.A. Artemenko: <https://orcid.org/0000-0002-3630-9427>

А.А. Костин / A.A. Kostin: <https://orcid.org/0000-0002-0792-6012>

А.А. Епифанов / A.A. Epifanov: <https://orcid.org/0000-0003-4111-6037>

К.А. Кириллова / K.A. Kirillova: <https://orcid.org/0000-0002-8213-5608>



Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Российского университета дружбы народов им. Патриса Лумумбы. Все пациенты перед участием в исследовании дали письменное информированное согласие.
Compliance with patients rights and principles of bioethics. The study was approved by the Local Ethics Committee of the RUDN University. All patients gave their written informed consent for participating in the study.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена в рамках проекта № 033032-0-000.
Funding. The work has been supported by project No. 033032-0-000.