

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н.Н. ПЕТРОВА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

**Карандашов Василий Кириллович**

**МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ  
БИОДЕГРАДИРУЕМЫХ СПЕЙСЕРОВ ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ  
ЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

3.1.13. Урология и андрология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, доцент

**Новиков Роман Владимирович**

доктор медицинских наук, профессор

**Протощак Владимир Владимирович**

Санкт-Петербург – 2026 г.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|  |    |
|--|----|
| ВВЕДЕНИЕ.....  | 4  |
| ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....   | 17 |
| 1.1. История применения радиотерапевтических спейсеров.....  | 17 |
| 1.2. Характеристика основных спейсеров, применяемых при лучевой терапии рака предстательной железы ..... | 20 |
| 1.3. Показания и противопоказания к имплантации спейсеров .....  | 23 |
| 1.4. Методики промежуточной имплантации спейсеров .....  | 26 |
| 1.5. Критерии эффективности процедуры промежуточной имплантации спейсеров .....                          | 28 |
| 1.6. Эффективность применения парапростатических спейсеров .....   | 30 |
| 1.7. Влияние парапростатических спейсеров на постлучевой статус эректильной функции.....                 | 34 |
| 1.8. Осложнения промежуточной имплантации парапростатических спейсеров ..                                | 38 |
| ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....  | 41 |
| 2.1. Характеристика материалов исследования .....  | 41 |
| 2.2. Характеристика методов исследования .....   | 45 |
| 2.2.1 Методики промежуточной имплантации спейсера .....  | 45 |
| 2.2.2. Методика оценки качества имплантации спейсера.....  | 48 |
| 2.2.3. Методика дистанционной лучевой терапии.....   | 51 |
| 2.2.4. Методы статистической обработки материала.....  | 53 |
| ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....  | 55 |
| 3.1 Выбор биodeградируемого спейсера.....  | 55 |
| 3.1.1. Промежуточная имплантация карбоксиметилллюлозы.....   | 55 |
| 3.1.2. Промежуточная имплантация нестабилизированной гиалуроновой кислоты.....                           | 58 |
| 3.1.3 Промежуточная имплантация коллагена животного происхождения .....                                  | 62 |
| 3.1.4. Промежуточная имплантация стабилизированной (сшитой) гиалуроновой кислоты.....                    | 72 |
| 3.2. Непосредственные результаты имплантации стабилизированной гиалуроновой кислоты.....                 | 74 |

|   |     |
|---|-----|
| 3.2.1. Краткая характеристика материалов исследования .....   | 74  |
| 3.2.2. Осложнения имплантации спейсера .....  | 75  |
| 3.2.3. Характеристики формируемого пространства.....  | 77  |
| 3.2.4. Влияние имплантации спейсера на распределение дозы.....  | 82  |
| 3.3. Роль промежуточной имплантации парапростатического спейсера в<br>сохранении постлучевого статуса эректильной функции ..... | 86  |
| 3.3.1. Методика исследования механизмов снижения лучевой нагрузки на<br>сосудистые эректильные критические органы.....          | 86  |
| 3.3.2. Результаты исследования.....   | 90  |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....  | 99  |
| ВЫВОДЫ .....  | 109 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....  | 110 |
| ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....  | 111 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....   | 112 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....  | 114 |
| СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА .....  | 133 |
| ПРИЛОЖЕНИЯ.....   | 137 |

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность исследования

Анализ работы онкологической службы Минздрава России за 2022 год показал, что распространённость рака предстательной железы (РПЖ) среди всех злокачественных новообразований по показателю «численность контингента больных на 100 тысяч населения» возросла с 93,6 (2012 г) до 198,9 (2022 г.), то есть более чем в два раза [4]. При этом в структуре первичной заболеваемости у мужчин РПЖ вышел на первое место обогнав опухолевые поражения трахеи, бронхов и лёгкого.

В 2023 году в США зарегистрировано 288 300 новых случаев РПЖ, что составило 29 % от всей онкологической заболеваемости мужского населения страны [132]. РПЖ, как причина канцер-специфической смерти, определена в 34 700 (11 %) случаев (второе место после смертности от рака лёгких (67 160 (21 %))).

По данным базы GLOBOCAN, разработанной международным агентством исследований рака совместно с ВОЗ, по состоянию на конец 2022 года среди 36 видов, наиболее часто встречающихся злокачественных образований на территории 185 стран, РПЖ занимает четвёртое место (7,3 %) в структуре глобальной смертности без учёта половой принадлежности после рака лёгкого (12,4 %), молочной железы (11,6 %) и колоректального рака (9,6 %) [24]. Таким образом, разработка эффективных и безопасных методов лечения больных РПЖ является чрезвычайно важной не только медицинской, но и социальной проблемой.

В настоящее время активно применяются два основных метода дефинитивного лечения РПЖ — радикальная простатэктомия и лучевая терапия [125]. Широко известное рандомизированное исследование PROTECT, получившее название «исследование века» продемонстрировало равную эффективность этих подходов у больных с локализованными формами заболевания [46, 47]. Следовательно, выбор лечебной тактики зависит от частоты и выраженности осложнений, предпочтений больного, а также оснащённости

лечебного учреждения, оказывающего онкологическую помощь этой категории больных.

Лучевая терапия РПЖ прошла большой путь, превратившись в одну из наиболее высокотехнологичных областей современной медицины. Арсенал радиационной онкологии, применяемый у больных РПЖ различных групп риска, представлен достаточно широким спектром методик: брахитерапия источниками различной мощности дозы, дистанционная лучевая терапия (ДЛТ), модулированная по интенсивности дистанционная лучевая терапия, модулированная по объёму дистанционная лучевая терапия (IMRT, VMAT), стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ), протонная лучевая терапия и терапия тяжёлыми частицами [151]. Основное направление технологической эволюции аппаратов для лучевой терапии — повышение конформности подведения запланированной дозы, позволяющее существенно снижать её величину на прилежащие к облучаемому объёму нормальные ткани. Современные линейные ускорители электронов (ЛУЭ), представляющие основной вид радиотерапевтического оборудования во всех развитых странах мира, обладают высоким градиентом падения дозы, составляющим порядка 5–10% на один миллиметр снаружи от внешнего контура мишени, что делает этот вид дистанционного лучевого лечения более безопасным [43]. Однако, особенности анатомии предстательной железы, в первую очередь её близкое прилегание к передней стенке прямой кишки, шейке мочевого пузыря и структурам, ответственным за эректильную функцию (ЭФ), не позволяют полностью исключить риски постлучевых осложнений.

Существует несколько способов снижения частоты и выраженности радиационно-индуцированной токсичности со стороны прямой кишки: изменение режимов фракционирования дозы (умеренное и экстремальное гипофракционирование), применение различных радиомодификаторов и механическое увеличение расстояния между органами в зоне облучения [6, 23, 76]. Топография простаты наиболее благоприятна для реализации третьего подхода. В настоящее время накоплен достаточный мировой опыт использования различных

методик по созданию временного дополнительного пространства между простатой и прямой кишкой. Среди них можно выделить три подхода: промежностная имплантация парапростатических биodeградируемых спейсеров (ПБС), промежностная имплантация биodeградируемых баллонов, а также смещение передней стенки кишки при помощи ретракторов [28, 39, 49, 123]. Первые два метода технологически схожи и получили более широкое распространение в клинической практике по сравнению с ректальными ретракторами. ПБС, представленные хорошо известными в смежных областях медицины биополимерами (полиэтиленгликоль (ПЭГ), стабилизированная (сшитая) гиалуроновая кислота (СГК) и коллаген), обладают преимуществами, что сделало их применение своеобразным стандартом в сфере локальных радиопротективных подходов.

Эффективность промежностной имплантации ПБС перед лучевым лечением РПЖ доказана целым рядом рандомизированных исследований [21, 34, 62, 79, 98]. Онкологические ассоциации США (NCCN 2024) и Великобритании (NICE 2023) рекомендуют применение спейсеров в рамках рутинной клинической практики [19, 20, 125].

Защитная роль ПБС не ограничивается исключительно снижением дозовой нагрузки на стенку прямой кишки. Вторичный анализ результатов длительного наблюдения за пациентами, полученных в проспективных исследованиях, выявил положительное влияние имплантации спейсера на постлучевой статус ЭФ [48, 127]. Несмотря на доказанность этого феномена, в настоящее время отсутствуют чёткие представления относительно истинных причин снижения рисков радиационно-индуцированной эректильной дисфункции (РИЭД) после промежностного введения биополимеров.

Существуют вполне оправданные надежды на уменьшение частоты вторично-индуцированных опухолей, в частности рака прямой кишки, у пациентов, перенесших облучение РПЖ после имплантации ПБС. На данный момент публикации, посвящённые этому вопросу, отсутствуют, что может быть объяснено относительно небольшим (начиная с 2007 г.) сроком применения спейсеров, так как

исследования, позволяющие подтвердить или опровергнуть эту гипотезу носят длительный и популяционный характер.

Кроме того, имеются очевидные перспективы использования ПБС при лучевом лечении новообразований при других клинических сценариях. Так, описан успешный опыт снижения прямокишечной токсичности при проведении адъювантной или спасительной лучевой терапии с подведением дозы на область ложа удалённой предстательной железы [54]. В конце 2024 года начато международное мультицентровое, проспективное, рандомизированное исследование применения ПБС на основе СГК при послеоперационной лучевой терапии РПЖ (NCT 06496256). Вторым активно развивающимся направлением по внедрению биodeградируемых спейсеров является радиационная онкогинекология. Исследователи оценивают возможности снижения токсичности со стороны прямой кишки и нижних отделов мочевыводящих путей за счёт создания дополнительного пространства между облучаемой шейкой матки и соответствующими здоровыми органами [90].

Таким образом, актуальность проблемы разработки отечественных радиотерапевтических биodeградируемых спейсеров и внедрение их в клиническую практику не вызывает сомнений.

### **Степень разработанности темы**

На сегодняшний день за рубежом применяются три ПБС: на основе ПЭГ (SpaceOAR) (США), на основе СГК (Barrigel) (США) и биodeградируемый баллон (BioProtect) (Израиль). Ни одно из этих изделий официально не разрешено для применения на территории Российской Федерации. Кроме того, каждое из них имеет высокую (от 1 500 € и выше) стоимость, что существенно ограничивает возможность их широкого использования при условии получения регистрационного удостоверения.

В Российской Федерации в конце 2024 года было зарегистрировано первое изделие медицинского назначения — биodeградируемый спейсер BUFFLEX,

предназначенное для радиационной онкологии ([www.bufflex.ru](http://www.bufflex.ru)). Оно представлено гидрогелем на основе полиакриламида с ионами серебра [11]. Однако, полиакриламидные полимеры обладают характеристиками, не подходящими для радиотерапевтических спейсеров. Во-первых, в организме человека отсутствуют специфические ферментные системы, отвечающие за их биодegradацию. Таким образом, сроки нахождения этого гидрогеля в тканях весьма существенны (несколько лет), что идёт в противоречие с одним из базовых требований, предъявляемых к биополимерам подобного рода. Во-вторых, обширная и длительная история применения полиакриламида в других областях медицины (маммология, косметология) выявила неприемлемо высокий уровень токсических реакций и осложнений [149].

Российский клинический опыт, помимо полиакриламида, ограничивается небольшими сериями наблюдений по использованию в роли ПБС коллагена животного происхождения (КЖП) [8, 12]. Физико-химическая структура КЖП обуславливает низкую оптическую прозрачность создаваемого объёма и его неоптимальную пространственную стабильность, что снижает практическую ценность коллагена в данном качестве.

Таким образом, проведение настоящего исследования вызвано необходимостью поиска биополимера отечественного производства, обладающего оптимальными для радиотерапевтического спейсера характеристиками, а также разработкой и апробацией методики его имплантации. Это позволит внедрить эффективную и относительно простую технологию в практическую деятельность большинства онкологических лечебных учреждений России с целью улучшения результатов лечения РПЖ.

### **Цель исследования**

Оптимизация лучевого лечения рака предстательной железы за счёт разработки и внедрения в клиническую практику процедуры имплантации парапростатического биодegradуемого спейсера отечественного производства.

### **Задачи исследования**

1. Выбрать оптимальный полимер отечественного производства для применения в качестве парапростатического биodeградируемого спейсера.
2. Разработать безопасную методику промежуточной имплантации парапростатического биodeградируемого спейсера.
3. Оценить непосредственные результаты промежуточной имплантации отобранного полимера, включающие осложнения, характеристики формируемого дополнительного пространства между предстательной железой и стенкой прямой кишки, а также величины снижения радиационной нагрузки на последнюю.
4. Определить основной механизм снижения лучевой нагрузки на сосудистые эректильные критические органы при промежуточной имплантации парапростатического биodeградируемого спейсера.

### **Научная новизна исследования**

Впервые изучены четыре полимера различного биосинтетического происхождения отечественного производства относительно их возможного применения в качестве ПБС при лучевой терапии РПЖ

Проанализированы нежелательные явления, обусловленные химическим составом исследуемых биополимеров, а также осложнения, вызванные инвазивностью процедуры их имплантации.

Выполнен детальный анализ размерно-объёмных параметров пространства между предстательной железой и передней стенкой прямой кишки, формируемого введением ПБС. Впервые в мировой литературе описан феномен постимплантационной коррективки *in vivo*.

Предложена методика снижения лучевой нагрузки на область прямой кишки за счёт промежуточной имплантации ПБС с коллагеном (патент № 2805644 от 23.11.2023 г.). Установлена величина снижения радиационной нагрузки на область прямой кишки, достигнутая за счёт промежуточной имплантации отечественного

ПБС. Доказана сопоставимость демонстрируемого дозиметрического выигрыша относительно результатов применения спейсеров другого химического состава в зарубежных исследованиях.

Исследованы предполагаемые причины положительного влияния имплантации ПБС на сохранность эректильной функции после лучевой терапии РПЖ. В качестве основного механизма снижения рисков РИЭД определено более благоприятное пространственное распределение дозы на область сосудистых эректильных критических органов (ЭрКО), обусловленное смещением прямой кишки.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Доказано, что 2,4 % СГК отечественного производства в наибольшей степени соответствует требованиям, предъявляемым к ПБС. Определён оптимальный объём ПБС на основе 2,4 % СГК, необходимый для эффективной процедуры.

Разработан оригинальный способ промежуточной имплантации ПБС при помощи канюльной иглы (патент № 2836674 от 19.03.2025 г.). Доказана его эффективность и безопасность. Предложенная методика позволила существенно снизить риски осложнений манипуляции.

Выявлена средняя 30 % редукция дозы на область прямой кишки за счёт промежуточной установки отечественного ПБС, однозначно обосновывающая целесообразность её проведения в клинике.

Определён основной механизм положительного влияния имплантации ПБС на сохранность ЭФ после ЛТ. Достижение более благоприятного профиля радиационной нагрузки на область сосудистых эректильных критических органов (ЭрКО) за счёт смещения передней стенки прямой кишки даёт дополнительное основание использовать спейсеры у пациентов, живущих половой жизнью, до начала лучевого лечения и желающих сохранить её после.

## **Методология и методы исследования**

Настоящая работа является проспективным исследованием, в рамках которого изучалась и апробировалась новая для отечественной онкологической практики методика промежуточной имплантации ПБС. На первом этапе осуществлён выбор оптимального биополимера для дальнейшего применения в роли радиотерапевтического спейсера. Исходный отбор образцов для изучения (карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ), нестабилизированная гиалуроновая кислота (НГК), коллаген животного происхождения (КЖП) и СГК) произведён, исходя из анализа опубликованного зарубежного опыта использования биodeградируемых полимеров в данном качестве. Оптимальные данные были получены при применении СГК. Второй этап работы включал оценку непосредственных результатов установки ПБС: осложнения, объёмные характеристики формируемого пространства и величину дозиметрического выигрыша на область передней стенки прямой кишки.

В финальной части на достаточном для такого рода исследований (20 наблюдений) осуществлено изучение вероятных механизмов положительного влияния ПБС на постлучевой статус ЭФ.

## **Личное участие автора в получении результатов**

Соискателем осуществлено планирование исследования, а также разработан его дизайн. Самостоятельно осуществлял имплантацию и ассистировал при введении ПБС различного состава. Автором составлен обзор отечественной и зарубежной научно-практической литературы. Проведена оценка исходной и последующей медицинской документации. Организовано динамическое наблюдение и контрольное обследование больных. разработал форму отчёта о промежуточной установке ПБС, проводил комплексное обследование пациентов в рамках всего периода наблюдения в соответствии с разработанной

диагностической картой. Диссертантом составлена программа статистической обработки полученных данных и выполнен анализ результатов исследования.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Оптимальными характеристиками, предъявляемыми к биодеградируемым спейсерам, обладает 2,4 % стабилизированная гиалуроновая кислота отечественного производства.

2. Разработанная техника промежуточной имплантации радиопротективных биополимеров с использованием канюльной иглы эффективна, технически проста и позволяет минимизировать риски осложнений.

3. Промежуточное введение 6–8 мл 2,4 % стабилизированной гиалуроновой кислоты безопасно и даёт возможность достигнуть требуемых параметров формируемого пространства между предстательной железой и прямой кишкой у большинства пациентов, обеспечивая редукцию дозы в среднем на 30 %.

4. Основным механизмом снижения радиационной нагрузки на область эректильных сосудистых структур является дополнительная оптимизация дозиметрического плана, обусловленная смещением передней стенки прямой кишки за счёт имплантации спейсера.

### **Степень достоверности, апробация и публикация результатов работы**

Достоверность данных обусловлена проспективным дизайном исследования и достаточным объёмом для подобного типа научных изысканий выборки (135 пациентов). Сравнительный анализ анатомических и дозиметрических параметров, осуществлённый при помощи изображений, полученных до и после имплантации ПБС, повышает достоверность выявляемых различий. Сформулированные выводы объективно и в полной мере отражают результаты проведённых исследований. В работе использованы современные методы статистического анализа.

Апробация работы состоялась 09 апреля 2025 г. на совместной конференции научных подразделений ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России: научного отдела радиационной онкологии и лучевой диагностики и научного отделения общей онкологии и урологии, а также кафедры (клиники) урологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ.

Материалы диссертации доложены на следующих конференциях:

- IX Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Брахитерапия в лечении злокачественных образований различных локализаций» 8–9 декабря 2022 г., г. Москва;
- Международная научно-практическая конференция с международным участием «Endourocenter meeting 2023» 27–28 октября 2023 г., г. СПб.;
- VIII междисциплинарная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы урологии и гинекологии» с симпозиумом «Проблемные вопросы бесплодного брака» и научно-практической конференцией, посвященной памяти профессора В.А. Исакова «Герпесовирусные инфекции: проблемы и перспективы терапии» 1 декабря 2023 г., г. СПб.;
- VII научно-практическая конференция урологов Северо-Западного федерального округа 12–13 апреля 2024 г., г. СПб.; Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи 2024» 3–7 июля 2024 г. СПб.;
- Научно-практическая конференция «Травма органов мочеполовой системы. Неотложная и реконструктивная урология» 28–29 ноября 2024 г., г. СПб.;
- XI Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Брахитерапия в лечении злокачественных образований различных локализаций» 5–6 декабря 2024 г., г. Москва;
- XXI Конгресс «Мужское здоровье» 24–26 апреля 2025 г., г. Сочи.
- Междисциплинарная научно-практическая конференция «Endourocenter meeting – 2025» 24–25 октября 2025 г., г. СПб.;
- Научно-практическая конференция «Рак предстательной железы: есть ли выбор лечения у пациентов» 14 ноября 2025 г., г. Обнинск;

Полученные в ходе исследования материалы использовались при разработке информационно-образовательного модуля «Стереотаксическая лучевая терапия — перспективный «золотой стандарт» радикального лечения рака предстательной железы групп низкого и промежуточного риска рецидива».

Подготовлено учебное пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования (Новиков С. Н., Новиков Р. В., Перова Н. В., Арсеньев А. И., Самарцева Е. Е., Лушина П. А., Рогачев М. В., Протоцак В. В., Карандашов В. К. Применение биodeградируемого гидрогеля на основе животного коллагена для оптимизации лучевого лечения рака предстательной железы: учебное пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. – Санкт-Петербург: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2023. – 84 с Утверждено в качестве учебного пособия Ученым советом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России протокол № 1 от 31 января 2023 г).

По теме диссертационного исследования опубликовано восемь печатных работ, из них пять в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание учёной степени кандидата и доктора наук.

Получено два патента на изобретение:

1. Пат. 2805644 Российская Федерация, МПК А61N. Способ снижения лучевой нагрузки на прямую кишку при лечении рака предстательной железы [текст] / Новиков С.Н., Новиков Р.В., Пономарёва О.И., Ильин Н.Д., Самарцева Е.Е., Канаев С.В., Протоцак В.В., Карандашов В.К.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU) - № 2022129805; заявл. 16.11.2022; опубл. 23.10.2023, Бюл. №30 – 10 с (приложение №5).

2. Пат. 2836674 Российская Федерация, МПК А61М Способ имплантации параростатического спейсера: / Новиков Р.В., Живулина Т.В., Новиков С.Н.,

Сысоева В.В., Протоцк В.В., Карандашов В.К., Гозалишвили С.М.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU) - № 2023132223; заявл. 04.12.2023; опубл. 19.13.2025, Бюл. №8 – 9 с (приложение №6)

### **Реализация и внедрение результатов исследования**

Результаты выполненного научного исследования внедрены в практическую работу отделения радиационной онкологии и ядерной медицины Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (акт о внедрении от 25 февраля 2026 г.)

### **Соответствие диссертации паспортам научных специальностей**

Диссертационная работа «Методологические аспекты применения биodeградируемых спейсеров для оптимизации лучевого лечения рака предстательной железы», её научные положения, результаты и выводы соответствуют пункту 8 паспорта специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки); пунктам 1 и 2 специальности 3.1.13. Урология и андрология (медицинские науки).

### **Структура и объём работы**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материала и методов, результатов собственных исследований, заключения и обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, перспективы дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала и приложений.

Диссертация изложена на 146 страницах машинописного текста, иллюстрирована 31 рисунком и 20 таблицами. Список литературы включает 151 работу, из них 12 отечественных авторов и 139 зарубежных

## Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. История применения радиотерапевтических спейсеров

«Спейсер» — транслитерация с английского (a spacer), что переводится как разделитель, прокладка или заполнитель. В этом названии определена цель применения спейсера, которая заключается в формировании дополнительного пространства между структурами интереса. Применительно к радиационной онкологии такими структурами выступают мишень облучения (поражённый орган) и окружающие нормальные ткани.

В соответствии с Федеральным законом N 323-ФЗ от 21.11.2011 г. (в редакции от 11.06.2022 г.) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» вещества (устройства), используемые в качестве импланта (спейсера) и имеющие определённые характеристики, классифицируются как изделия медицинского назначения, что имеет важное практическое значение, так как определяет упрощённый порядок регистрации и использования спейсеров в клинике.

Синонимами определения спейсер могут рассматриваться термины «медицинский имплант» и «волюмайзер». В косметологии получила широкое применение группа инъекционных имплантатов или «филлеров» (от англ. to fill — заполнить), при помощи которых выполняется контурная пластика лица и тела. Первый описанный опыт успешного применения биodeградируемого спейсера при лучевом лечении РПЖ связан с филлером на основе гиалуроновой кислоты [110].

Начало использования различных изделий и субстанций с целью протекции нормальных тканей при лучевом лечении онкологических заболеваний датируются первой половиной 80-х годов прошлого столетия. Sugarbaker P.H. в 1983 году опубликовал опыт применения силиконового протеза, первоначально используемого в хирургии женской молочной железы, в качестве радиопротективного разделителя при облучении опухоли малого таза [138]. Такой подход позволил существенно снизить радиационную нагрузку на петли тонкой

кишки. Через год Dürig M. и соавт. описали схожий вариант защиты эпителия тонкой кишки при облучении онкогинекологических пациентов [32]. Niwa K. и соавт. предложили способ снижения рисков постлучевого остеонекроза нижней челюсти после брахитерапии рака языка [96]. Описанная защита осуществлялась посредством введения в ротовую полость протектора — пластины из композитного материала. В других исследованиях было получено снижение постлучевой токсичности за счёт введения силиконового баллона при дистанционном облучении тазово-абдоминальных новообразований [128, 129]. Несмотря на высокую эффективность описанных методик в вопросах защиты нормальных тканей от радиационного воздействия, существенным их недостатком является необходимость оперативного вмешательства для установки и последующего удаления синтетических нерассасывающихся спейсеров.

Наиболее очевидным способом решения проблемы чрезмерной травматичности применения спейсеров в онкологии явилось использование биodeградируемых субстанций. В США Devereux D.F. первым апробировал методику защиты тонкой кишки за счёт её отведения из зоны высокой дозы при помощи рассасывающейся синтетической сетки [31]. Этот подход был воспроизведён группой французских исследователей во главе с Rodier J.F., применявших в качестве защитного биodeградируемого изделия сетчатый суспензорий из полилактина 910 [120].

Первое описание трансперинеального введения биополимера при лучевой терапии РПЖ принадлежит Prada P.J. и соавт. [110]. В качестве ПБС была использована косметологическая филлерная гиалуроновая кислота. Полученные результаты свидетельствовали о высокой эффективности применения спейсера в снижении лучевой нагрузки на стенку прямой кишки. Это дало старт целому ряду работ по совершенствованию методики имплантации и поиску новых биodeградируемых субстанций в качестве ПБС.

Morancy T.J. и соавт. предложили оригинальный способ применения в качестве ПБС сгустков, образующихся после введения 20 мл аутологичной крови [86]. Отсутствие осложнений, обусловленных способом имплантации, сочеталось

с незначительной эффективностью создания дополнительного расстояния между простатой и стенкой кишки (в среднем 3,86 мм) и неудовлетворительной стабильностью сформированного пространства.

Strom T.J. и соавт. представляют результаты исследования, посвящённого оценке эффективности имплантации гидрогеля ПЭГ в качестве ПБС у больных при брахитерапии РПЖ [135]. Этот первичный опыт применения ПЭГ в качестве спейсера получен при помощи хорошо известного биополимера «Duraseal», применяющегося до настоящего времени в нейрохирургии.

В 2011 году Pinkawa M. и соавт. публикуют информацию относительно эффективности и безопасности промежуточного введения первого зарегистрированного ПБС «SpaceOAR» на основе ПЭГ [104]. На протяжении целого десятилетия именно этот гидрогель оставался основным биополимером, используемым в качестве ПБС в зарубежной радиотерапевтической практике. В 2012 году Noyes W.R. и соавт. сообщили о опыте примирения человеческого коллагена для создания дополнительного пространства между простатой и прямой кишкой при лучевой терапии РПЖ [97]. Отдельного внимания заслуживает исследование Vasu S. и соавт., в котором авторы изучают возможности имплантации гидроксипропилметилцеллюлозы для снижения величины радиационной нагрузки при брахитерапии рака шейки матки [17].

В последние годы отмечен рост интереса к ПБС на основе гиалуроновой кислоты. В 2020 году в Австралии и Европейском Союзе был зарегистрирован спейсер «Barrigel», состоящий из 1,8 % стабилизированной (сшитой) гиалуроновой кислоты. Позже, это изделие получило разрешение для применения в США [80].

В 2024 году на территории Российской Федерации был допущен к клиническому применению ПБС отечественного производства на основе полиакриламида [11].

Существует отдельная группа радиотерапевтических спейсеров в виде надуваемых биodeградируемых баллонов. Первые работы по разработке этого типа изделий медицинского назначения начались в 2009 году [18]. Стенка баллона состоит из полимера L-лактид-ко-эпсилонкапролактона, который через несколько

месяцев после имплантации подвергается биодegradации и полной элиминации из организма. В настоящее время биодegradируемые радиотерапевтические баллоны получили распространение в клиниках Израиля (ProSpace, BioProtect) [61, 116].

## **1.2. Характеристика основных спейсеров, применяемых при лучевой терапии рака предстательной железы**

Снижение лучевой нагрузки за счёт промежуточной имплантации спейсеров, в основе которого лежит создание временного дополнительного пространства между облучаемой мишенью и здоровыми тканями, носит только механистический характер, определяемый расстоянием и величиной градиента падения дозы [140]. Различия в химическом составе между отдельными ПБС обуславливают различную их фармакокинетику, что оказывает большое влияние на эффективность их использования. Основные характеристики описанных или применяемых в клинической практике ПБС представлены в таблице 1 [6].

В настоящее время наибольший по длительности и количеству выполненных имплантаций мировой опыт имеет ПБС на основе ПЭГ. Главным преимуществом данного биополимера является наиболее короткий срок полной биодegradации (около 6 месяцев) [79]. Однако, он обладает рядом недостатков. Так, SpaceOAR состоит из двух прекурсоров, имеющих жидкостную плотность и помещенных в отдельных шприцах. При имплантации происходит их смешивание с одновременной полимеризацией (загустением) в течение первых нескольких секунд. Это обуславливает необходимость быстрого болюсного введения ПЭГ в одну выбранную точку, что часто приводит к вынужденным осложнениям (повреждение стенки кишки с непреднамеренной её инфильтрацией биополимером) и субоптимальному распределению ПБС в тканях. Процесс полимеризации прекурсоров приводит к потере прозрачности формируемого объёма вводимого полимера, что также может вести к погрешностям имплантации. Помимо этого, химическая структура ПЭГ и его плотность, в отличие от гиалуроновой кислоты, определяет хирургическое вмешательство в качестве единственной возможной меры устранения возможных осложнений [6].

Таблица 1— Характеристики биополимеров, применяемых в ЛТ РПЖ [6]

| Материал                 | Способ установки                              | Биосовместимость | Переносимость | биодеградация | Стабильность | Осложнения        |
|--------------------------|---|------------------|---------------|---------------|--------------|-------------------|
| ПЭГ-гидрогель            | Трансперинеальная установка под УЗ-наведением | Да               | Превосходная  | Да            | ++++         | Редко             |
| Коллаген                 | Трансперинеальная установка под УЗ-наведением | Да               | Превосходная  | Да            | ++           | Высокая стоимость |
| Гиалуроновая кислота     | Трансперинеальная установка под УЗ-наведением | Да               | Превосходная  | Да            | ++++         | Редко             |
| Биодеградирующие баллоны | Трансперинеальная установка под УЗ-наведением | Да               | Превосходная  | Да            | ++++         | Редко             |
| Сгустки крови            | Трансперинеальная установка под УЗ-наведением | Да               | Превосходная  | Да            | +            | Нет               |
| Полиакриламид            | Трансперинеальная установка под УЗ-наведением | Да               | Превосходная  | Да            | ++++         | Часто             |

Общим для ПЭГ и СГК недостатком является их плохая визуализация при компьютерной томографии (КТ), применяемой в качестве основного метода получения изображений для планирования лучевой терапии. Для решения этой проблемы американской фирмой Boston Scientific был разработан ПБС на основе ПЭГ, содержащий ионы йода и получивший название «SpaceOAR Vue» [45].

Исторически, полиакриламидные гидрогели широко применялись в урологии и хирургии для коррекции стрессового недержания мочи, пузырно-мочеточникового рефлюкса и фекальной инконтиненции [14, 52, 117]. По мере разработки более эффективных, как правило, хирургических методов коррекции этих состояний, роль объёмобразующих гидрогелей постепенно снижалась. Значительную роль полиакриламид играл в маммологии при инъекционной аугментационной маммопластике [113]. Однако длительное наблюдение за пациентами выявило неприемлемо высокий уровень осложнений, ассоциированных с этим биополимером [149]. Наиболее неблагоприятные

последствия были связаны с миграцией гидрогеля из зоны первичного введения, а также развитие выраженного фиброзного парапроцесса и продуктивного воспаления с вовлечением структур передней грудной стенки. В связи с этим, области клинического применения полиакриламида как объёмобразующего агента за рубежом в настоящее время значимо ограничены. Сводные данные о трёх зарегистрированных в качестве ПБС биополимерах представлены в таблице 2 [6].

Таблица 2— Сравнительная характеристика зарегистрированных ПБС [6].

| Коммерческое название                                  | SpaceOAR                    | Barrigel                    | BUFFLEX          |
|--|-----------------------------|-----------------------------|------------------|
| производитель  | Boston Scientific (США)     | Palette Life Sciences (США) | Биоформ (Россия) |
| материал   | полиэтиленгликоль           | гиалуроновая кислота        | полиакриламид    |
| сроки регистрации (опыт использования), год            | 2010 (Европа)<br>2015 (США) | 2020 (Европа)<br>2023 (США) | 2024 (Россия)    |
| рекомендованный вводимый объём, мл                     | 10                          | 10                          | 5                |
| способ введения  | трансперинеально            | трансперинеально            | трансперинеально |
| заявленные сроки нахождения в тканях, мес              | 6                           | 6–12                        | около 10 лет     |
| необходимость гидродиссекции тканей перед имплантацией | да                          | нет                         | нет              |
| возможность коррекции объёма во время имплантации      | нет                         | да                          | да               |
| возможность коррекции объёма после имплантации         | нет                         | да                          | да               |

В последние годы растёт интерес к применению биodeградируемых баллонов для снижения токсичности при различных вариантах лучевого лечения РПЖ [27, 142]. В рандомизированном исследовании Song D. и соавт. 2024 года промежуточная имплантация параректального баллона позволила достигнуть значительного расстояния между простатой и прямой кишкой равного  $19 \pm 3,7$  мм, что обеспечило существенное снижение лучевой нагрузки на последнюю [134].

В 2017 году в ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России проведено исследование по первичной апробации биodeградируемых баллонов BioProtect (Израиль) с хорошими результатами [3]. Однако, регистрационные процедуры на данное медицинское изделие на территории Российской Федерации не были завершены. Преимуществом спейсерных баллонов является хорошая визуализация при КТ (рисунок 1).

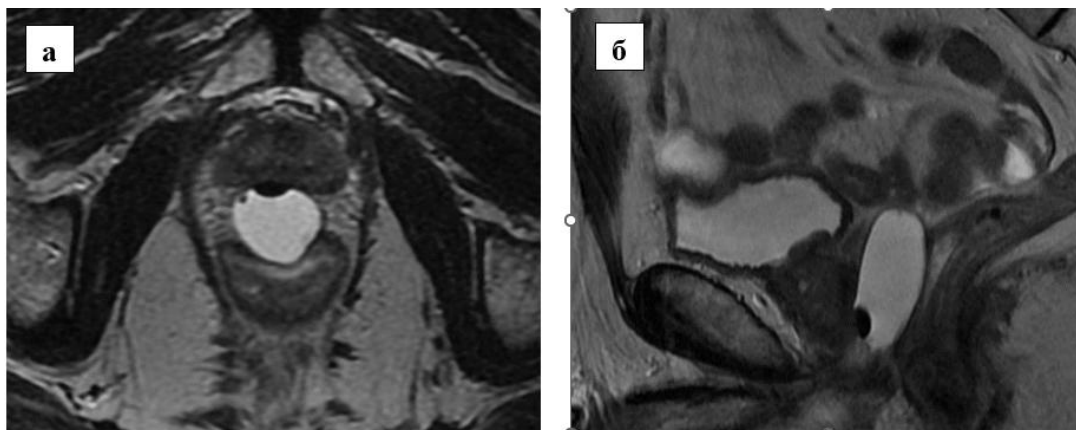


Рисунок 1 – Промежностная имплантация биodeградируемого баллона: а. аксиальный скан, б. сагиттальный скан (пациент Б. 67 лет ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России)

Отличительной особенностью процедуры имплантации баллонов является использование кожуха-дилататора для создания доступа [145]. Это определяет большую, по сравнению с введением жидких биополимеров, травматичность процедуры и риски повреждения органов в зоне интереса. Дополнительным ограничением использования баллонов является их более высокая стоимость по сравнению с «жидкими» ПБС на основе СГК и ПЭГ.

### **1.3. Показания и противопоказания к имплантации спейсеров**

Первая попытка стандартизации показаний и противопоказаний к промежностной имплантации спейсеров осуществлена в 2016 году [88]. Специалистами ведущих радиотерапевтических центров Германии был достигнут междисциплинарный консенсус относительно клинических ситуаций, при которых

целесообразно применение ПБС у больных РПЖ. Согласно положениям этого документа, введение спейсеров показано при подведении к предстательной железе минимум 76 Гр (Гр экв). Эта величина суммарной очаговой дозы (СОД) достигается при первичном радикальном лечении РПЖ практически при всех видах лучевой терапии.

Дальнейшее развитие представлений об оптимальных показаниях к применению ПБС отражено в консенсусе радиационных онкологов из Великобритании, опубликованного в 2022 году [101]. Все без исключения участники рабочей группы были согласны с тем, что любые пациенты с РПЖ, проходящие радикальную лучевую терапию, могут получить пользу от имплантации спейсеров. На основании метода прогнозирования и принятия решения «Дельфи» исследователи сформулировали 10 сильных и умеренных консенсусных рекомендаций, позволяющих определить приоритеты и обеспечить адекватный доступ к спейсерам для пациентов в Великобритании. В частности, они высказались за приоритетное обеспечение ПБС пациентов, получающих антикоагулянтную терапию, с диабетом и/или пациентам с воспалительными заболеваниями кишечника.

К настоящему времени в зарубежной литературе представлены данные, доказывающие преимущества использования ПБС при планировании всех существующих методов дефинитивного лучевого лечения РПЖ независимо от принадлежности к группе риска рецидива [44, 49, 69, 92, 95, 100, 142].

Ведущие зарубежные радиотерапевтические ассоциации (США, Великобритания) рекомендуют имплантацию ПБС в качестве стандартного этапа при планировании лучевой терапии РПЖ [19, 20, 125]. Таким образом, оценка наблюдаемых тенденций позволяет сделать очевидный вывод о постепенном расширении показаний к применению ПБС в рамках первичного радикального облучения больных РПЖ и приобретении данной технологией роли обоснованного стандарта [30].

Отдельную нишу занимают показания и опыт использования ПБС для снижения постлучевой токсичности при послеоперационной ДЛТ РПЖ. Первый

случай имплантации спейсера в зону везико-уретрального анастомоза перед облучением местного рецидива был описан в 2015 году Pinkawa M. и соавт. [106]. Lehrich В.М. и соавт. представили долгосрочные (пять лет) результаты эскалационной послеоперационной лучевой терапии РПЖ после предварительного введения спейсера в область ложа удалённой предстательной железы, подтвердившие эффективность и безопасность такого подхода [74]. Широкому распространению этой методики мешают повышенные риски повреждения органов в зоне имплантации, вследствие изменённой послеоперационной топографической анатомии. Однако, исследователи не оставляют попыток внедрения в клиническую практику имплантации ПБС при облучении местных рецидивов после радикальной простатэктомии. Так, в 2024 году Hong A. и соавт. на результатах лечения 64 пациентов оценили и проанализировали технику процедуры имплантации спейсеров (ПЭГ и СГК) между прямой кишкой и ложем удалённой простаты [54]. Они доказали её осуществимость и относительную простоту, а также выявили преимущества в снижении радиационной нагрузки на прямокишечную стенку, клинически проявившуюся в более благоприятном профиле постлучевых осложнений. В конце 2024 года начато первое рандомизированное исследование (Post Radical Prostatectomy Radiation Therapy (PPRT trial) (NCT 06496256)) по изучению различных аспектов имплантации ПБС при послеоперационной ДЛТ РПЖ.

Некоторые исследователи рекомендуют имплантировать ПБС перед повторным облучением РПЖ при местном рецидиве после первичного облучения [99, 108]. Также вызывают интерес представленные результаты первых исследований, оценивающих возможности применения ПБС для купирования рисков повреждения стенки прямой кишки при термальных фокальных методах лечения локализованных форм РПЖ [22, 94].

В уже упомянутом немецком консенсусе 2016 года формулируются абсолютные и относительные противопоказания к имплантации ПБС у больных РПЖ [88]. К числу абсолютных противопоказаний, когда риски и осложнения превышают возможные преимущества, были отнесены местно-распространенные

формы РПЖ и клинически значимые коагулопатии. В качестве относительных противопоказаний определены инфекционные процессы кожи промежности и органов зоны интереса (простатит, воспалительные процессы прямой кишки), прямокишечное кровотечение (язвенный колит, болезнь Крона), прием антигоагулянтов, прямокишечный свищ, а также предшествующее воздействие на предстательную железу (фокальная терапия, радиотерапия).

По мере накопления опыта, ряд положений консенсуса 2016 года были подвергнуты пересмотру. На сайте зарубежных производителей ПБС ([www.spaceoar.com](http://www.spaceoar.com) и [www.barrigel.com](http://www.barrigel.com)) можно ознакомиться с официальными инструкциями по их применению. Основным противопоказанием к имплантации является прораствание опухоли в соседние органы (стадия T<sub>4</sub>). Таким образом другие (стадии T<sub>3a-b</sub>) местно-распространенные формы РПЖ могут быть с успехом облучены после введения ПБС. В последние годы отмечается изменение подходов в применении ПБС у пациентов с воспалительными заболеваниями нижнего отдела желудочно-кишечного тракта. Большой интерес представляет работа Lehrich В.М. и соавт., продемонстрировавшая положительную роль спейсеров при брахитерапии РПЖ источниками высокой мощности и одновременном хроническом воспалении прямой кишки [75]. Vanneste В.G.L. и соавт. в своем более позднем исследовании подтверждают возможность облучения отдельных пациентов с хроническим воспалением в аногенитальной зоне и РПЖ при успешной имплантации ПБС [146].

#### **1.4. Методики промежностной имплантации спейсеров**

Детальное описание методики имплантации ПБС будет представлено ниже (Глава 2. Материалы и методы), в то время как в данном разделе обсуждаются наиболее спорные технические аспекты.

Процедура имплантации ПБС детально отработана и независимо от вида используемого биополимера включает ряд схожих этапов [38, 50]. Промежностное введение спейсера может быть осуществлено под местной, спинальной или общей анестезией. В основном выбор зависит от планируемого вида лучевой терапии. Так,

в случае ДЛТ местная анестезия кожи промежности в области вкола иглы-интродьюсера является методом выбора [9]. При планировании брахитерапии имплантация осуществляется под спинальной анестезией.

Введение биополимеров производится в литотомической позиции под визуальным контролем при помощи бипланового датчика для трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ). Фиксация датчика в специализированном степере является обязательным условием безопасного проведения процедуры, что ограничивает возможность применения методики центрами, не обладающими специализированным оборудованием [38]. В 2021 году Meyer A.R. и соавт. описали способ введения ПБС при ручном удержании ТРУЗИ-датчика [83]. Исследователи проводят удовлетворительные результаты своей методики: достигнутое дополнительное расстояние около 1 см, частота адекватной симметрии — 62,5 %, частота инфильтрации стенки прямой кишки средней и тяжелой степени — 6,3 %).

Отличительной особенностью ПБС на основе ПЭГ (SpaceOAR и SpaceOAR Vue) является необходимость обязательной гидродиссекции физиологическим раствором в объёме 5–10 мл перед их введением в ткани [144]. Отсутствие этого этапа повышает риски осложнений и формирования несимметричного пространства между простатой и прямой кишкой. В полной мере это относится к процедуре имплантации биodeградируемых баллонов [145].

Спейсеры на основе гиалуроновой кислоты за счёт своей плотности реализуют lift-эффект, заключающийся в разделении и приподнятии тканей [6, 38]. Высокая оптическая прозрачность этого вида ПБС также облегчает процедуру имплантации, делая избыточной предварительную гидродиссекцию. В зависимости от методики введения и вида биополимера выделяют болюсную (средняя часть железы), антеградную (от базиса к апексу) и ретроградную (от апекса к базису) техники имплантации [7, 38]. Быстрая полимеризация жидкостных прекурсоров ПЭГ дает возможность осуществлять единственный вариант имплантации — болюсное введение на уровне средней части простаты. Отсутствие временных ограничений при работе с СГК позволяет реализовывать различные

варианты имплантации, основываясь на особенностях индивидуальной анатомии пациента и опыте специалиста.

Наиболее сложной, с точки зрения формирования симметричного пространства, является апикальная часть простаты. Это обусловлено ограниченной подвижностью верхушки железы в следствии её интимного прилегания к мышечно-фасциальным структурам диафрагмы таза. King M.T. и соавт. оценили взаимосвязь достигнутого расстояния на уровне простатического апекса и качества жизни пациентов после лучевой терапии [64]. Исследователи показали, что большее расстояние между верхушкой предстательной железы и прямой кишкой ассоциировалось с улучшением ректальной дозиметрии и меньшим снижением показателей работы кишечника через 3 месяца (0,38/мм;  $p = 0,01$ ). Особое внимание к техническим аспектам апикальной имплантации ПБС уделено японскими исследователями, предложившими ряд оригинальных и эффективных методик, направленных на достижение достаточного и симметричного пространства на этом уровне [37, 66, 93].

### **1.5. Критерии эффективности процедуры промежностной имплантации спейсеров**

Наиболее простым критерием, позволяющим оценить эффективность имплантации ПБС, является максимальное расстояние, достигнутое между прямой кишкой и задней поверхностью железы. Natiboglu G. и соавт., первыми предложили показатель равный или превышающий 1 см в качестве стандартного [50]. Фактически все проведённые на данный момент рандомизированные исследования используют этот критерий в качестве референсного [21, 34, 62, 79, 80, 98]. Выбор расстояния, равного или превышающего 1 см обусловлен высоким градиентом падения дозы (5–10 % от величины предписанной дозы на каждый миллиметр от границ мишени) присущим современным ЛУЭ [43].

Эффективность промежностного введения ПБС в снижении радиационной нагрузки на нормальные ткани зависит не только от максимально достигнутого

расстояния, но и от симметричности сформированного после имплантации пространства [33, 64, 140]. Было предложено несколько методик для оценки качества пространственного распределения биополимера между облучаемой простатой и прямой кишкой [33, 41, 56, 77]. Все предложенные алгоритмы объединяет единая идеология расчёта итогового балла на основе ряда измерений и отнесение пациента к группе удовлетворительного либо неудовлетворительного результата имплантации.

Grossman С.Е. и соавт. в 2023 году представили методику расчёта индекса оценки качества имплантации спейсера (Spacer Quality Score (SQS)), который мог иметь три значения: 0 баллов (неудовлетворительные результаты), 1 балл (удовлетворительные результаты) и 2 балла (оптимальные результаты) [41]. Первичная оценка эффективности этой модели была осуществлена на проспективной группе больных (n=42), которым выполнялась СТЛТ РПЖ до СОД 45 Гр. Существенная часть группы больных, включённых в исследование, имела значение SQS, равное 1 баллу (41 %) или 2 баллам (43 %). Авторами была выявлена значимая корреляция между степенью симметрии сформированного пространства и большей частью переменных, характеризующих радиационную нагрузку на область прямой кишки. Последующий анализ показал достоверную связь рассчитываемого показателя SQS с высокой частотой поздней прямокишечной токсичности ( $p=0,01$ ) и её выраженностью ( $p=0,01$ ). Так, пациенты, у которых качество имплантации ПБС было определено в 0 баллов или 1 балл по сравнению с 2 баллами имели соответственно в 4,67 раз (95 % ДИ 0,72–30,11) и 8,4 раз (95 % ДИ 1,83–38,57) больше шансов на клинические проявления поздней постлучевой токсичности со стороны прямой кишки. В 2024 году Giacometti V. и соавт. опубликовали результаты внешней независимой валидации предложенного Grossman С.Е. и соавт. алгоритма расчёта SQS, которые подтвердили его эффективность в определении симметрии имплантации ПБС, имеющую достоверную связь с клиническими исходами лучевого лечения [40].

На качество имплантации ПБС может оказывать влияние вид биопсии предстательной железы. В исследовании Rezaee М.Е. и соавт. были включены 395

пациентов, из которых 273 (69,1 %) выполнялась трансректальная биопсия, 122 (30,9 %) — промежностная [118]. Индекс SQS  $\geq 1$  был определен у 308 (77,9 %) пациентов обеих групп, из которых у большей части диагноз РПЖ был установлен после промежностной биопсии: 87,7 % против 73,5 % ( $p < 0,002$ ) соответственно.

Промежностная имплантация ПБС как любая другая инвазивная хирургическая процедура подчиняется общим принципам улучшения результатов по мере приобретения опыта (кривая обучения имплантации). Эта закономерность была подтверждена в работе Pinkawa M. и соавт., в которой исследователи выявили значимое улучшение показателей симметричности и размеров формируемого пространства после прохождения первичного этапа (15 процедур) освоения техники имплантации спейсеров [105].

### **1.6. Эффективность применения параректальных спейсеров**

К настоящему времени опубликован опыт имплантации биodeградируемых биополимеров с целью оптимизации результатов лучевого лечения рака поджелудочной железы, рака молочной железы и рака шейки матки [55, 136, 148]. Однако, наиболее очевидные и существенные преимущества использования этой технологии демонстрируются при различных вариантах лучевого лечения РПЖ. Этот объясняется анатомическими особенностями зоны имплантации [6]:

— близким контактом передней части предстательной железы и стенки прямой кишки на достаточном (несколько сантиметров) протяжении, что гарантирует неизбежное попадание последней в зону высокой дозы;

— наличием мезоректальной (параректальной) клетчатки между фасцией Денонвилье и прямой кишкой, которая обеспечивает легкую взаимную смещаемость органов интереса;

— технически простым введением биополимеров посредством промежностного доступа в неглубокую, относительно кожных покровов, зону.

Существенный объем прямой кишки при проведении лучевого лечения РПЖ подвергается воздействию ионизирующего излучения. Самая очевидная цель

имплантации ПБС — смещение передней стенки кишки из зоны высокой дозы, полностью не исключает радиационного поражения нормальных тканей. Механическое увеличение расстояния снижает величину дозы и, следовательно, выраженность постлучевых изменений в кишечной стенке (рисунок 2).

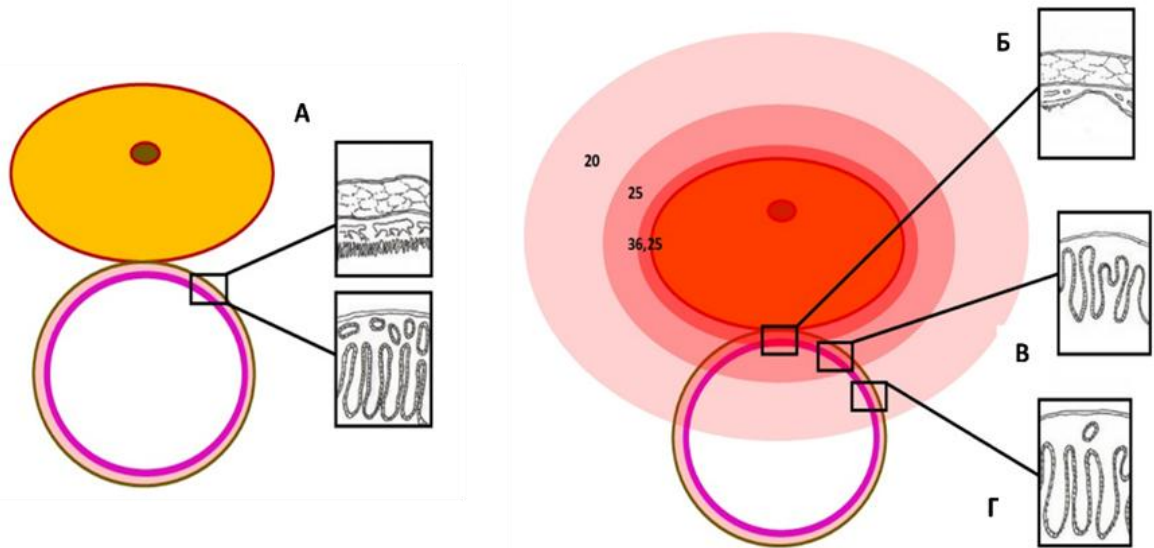


Рисунок 2 — Связь величины дозы ионизирующего излучения с выраженностью поздней прямокишечной лучевой токсичности [6]: а. гистологическое строение стенки прямой кишки ; Б. необратимые изменения в зоне, получившей 100 % предписанной дозы (36,25 Гр) обусловленные тромбированием, облитерацией сосудов подслизистого слоя и атрофией эпителия; В. и Г. обратимые регенерируемые изменения в зоне подведения СОД 25 и 20 Гр за счёт миграции стволовых клеток из смежных необлученных областей стенки прямой кишки

В систематический обзор Armstrong N. и соавт., были включены результаты 19 исследований различного дизайна (n=3 622 пациента) [16]. Целью обзора была оценка имплантации гидрогелевого спейсера (SpaceOAR) на безопасность лучевого лечения РПЖ. В большей части включённых работ (97,3 %) было выявлено в среднем 25 % снижение радиационной нагрузки на прямую кишку, обусловленное применением спейсера ( $p < 0,0001$ ).

При ДЛТ РПЖ (технологии IMRT или VMAT) в режиме стандартного фракционирования с подведением к предстательной железе СОД порядка 74–80 Гр

дозиметрическая переменная  $V_{70\text{Гр}}$  (объём прямой кишки, получающий дозу, равную 70 Гр) является наиболее часто анализируемым параметром, позволяющим оценить влияние ПБС на дозиметрию в области прямой кишки [49]. В исследовании, включавшем 52 пациента из четырёх различных центров, было доказано, что промежностная имплантация спейсера позволила снизить прямокишечную дозу по показателю  $V_{70\text{Гр}}$  более чем на 25 % в 96 % случаев, в среднем с 13 Гр до 5,1 Гр ( $p < 0,001$ ) [133]. В одном из наиболее цитируемых рандомизированных исследований III фазы редукцию дозы на область прямой кишки по  $V_{70\text{Гр}}$  (одна из первичных конечных точек) более чем на 25 % удалось достигнуть в 97 % случаев в группе применения ПБС [79]. По данным мета-анализа Miller L.E. и соавт. имплантация спейсера приводит к среднему снижению параметра  $V_{70\text{Гр}}$  с 10,4 % до 3,5 % [84]. Существенное уменьшение величины радиационной нагрузки на стенку прямой кишки при СТЛТ РПЖ в рандомизированном исследовании продемонстрировал Ogita M. и соавт. [98]. По их данным значения  $D_{\text{mean}}$ ,  $V_{50\%}$ ,  $V_{75\%}$  при подведении СОД в 36,25 Гр за пять фракций до и после промежностного введения ПБС (SpaceOAR) составили 16,4 Гр и 15,1 Гр ( $p < 0,01$ ), 34,6 Гр и 27,3 Гр ( $p < 0,01$ ), 17,5 Гр и 6,8 Гр ( $p < 0,01$ ) соответственно. Можно сделать вывод, что максимальная редукция дозы при имплантации ПБС выявлена при использовании наиболее современных технологий облучения (брахитерапия и СТЛТ, протонная лучевая терапия), что может быть объяснено методиками, обеспечения резкого градиента падения дозы и точного позиционирования мишени, характерными для этих методов лучевого лечения [122, 144, 137].

Влияние имплантации ПБС на частоту и выраженность постлучевой токсичности вызывает особый интерес, так как они пропорциональны величине, подводимой к нормальным тканям дозы. По результатам исследования III фазы, оценивающего влияние ПБС (SpaceOAR) на результаты ДЛТ РПЖ (IGRT IMRT) в СОД 79,2 Гр за 44 фракции, значимых различий по выраженности ранней прямокишечной не получено [62]. Однако, после имплантации ПБС отмечено значительное снижение болевого синдрома (2,7 % против 11,1 % ( $p = 0,022$ )) в

области прямой кишки и при дефекации. Анализ профиля поздних постлучевых нарушений доказал существенное повышение удовлетворённости качеством жизни среди пациентов в группе применения SpaceOAR. Схожие результаты показаны в систематическом обзоре Armstrong N. и соавт. [16]. Усреднённый показатель поздней прямокишечной токсичности равнялся 1 % после имплантации ПБС и 6 % без него ( $p=0,01$ ). В мета-анализе Miller L.E. и соавт., объединяющем материалы одного рандомизированного и шести когортных ( $n=1011$ ) исследований, частота значимой ( $\geq 2$  степени) ранней прямокишечной токсичности в группах имплантации ПБС и без него практически не различалась (4,1 % против 4,5 %; отношение рисков (OR) — 0,82; ДИ<sub>95</sub> % 0,52–1,28;  $p=0,38$ ) [84]. При длительном наблюдении нарушения со стороны прямой кишки были на 77 % ниже после использования ПБС (1,5 % против 5,7 %; OR — 0,23; ДИ<sub>95</sub> % 0,06–0,99;  $p=0,05$ ). Ухудшение качества жизни при оценке по кишечному домену в ранний период после окончания ДЛТ также не различались ( $p=0,92$ ). Удовлетворенность пациентов функцией желудочно-кишечного тракта в отдаленном периоде после имплантации спейсера была существенно выше ( $p<0,001$ ).

Топографическая анатомия предстательной железы, в частности её тесный контакт с шейкой мочевого пузыря и прямой кишкой, обуславливает высокую степень подвижности простаты. Langen K.M. и соавт. вводили в предстательную железу миниатюрные электромагнитные транспондеры, положение которых отслеживалось в режиме реального времени 4D-навигационной системой Calypso [71]. Авторы описали три варианта смещений железы: продольное, вертикальное (влияние перистальтики и тонуса мышц таза) и латеральное (ротация из-за изменения тонуса скелетной мускулатуры). Смещения более 3 и 5 мм отмечались в 13,6 % и 3,3 %, соответственно. Значительные (более 3 мм) изменения положения простаты в течение первых 5 минут от начала ДЛТ зарегистрированы у 12 % больных, а к исходу 10-ти минутного промежутка времени значимые смещения фиксировались у каждого четвёртого пациента.

Существует интерес к изучению влияния ПБС на подвижность предстательной железы в рамках реализации протоколов лучевого лечения РПЖ. В

работе Cuccia F. и соавт. выявлено существенное снижение амплитуды ротационных смещений в переднезаднем направлении в группе имплантации спейсера по сравнению с контролем ( $p=0,033$ ) [29]. Похожую иммобилизующую роль ПБС описали Sato H. и соавт. [124]. Исследователи зафиксировали значимые различия пространственных смещений предстательной железы в переднезаднем направлении. После имплантации ПБС количество больных, у которых отклонения от первичного геометрического центра железы за время сеанса ДЛТ не превышало 5 мм, составило — 95 %, без имплантации — 55 % случаев.

Отдельного интереса заслуживает исследование Mazzola R. и соавт., изучивших влияние имплантации ПБС на подвижность семенных пузырьков во время сеансов адаптивной 1,5-Т МРТ-СТЛТ РПЖ [81]. Авторы выявили благоприятное ограничивающее влияние спейсера на смещаемость семенных пузырьков наиболее выраженную при кранио-каудальных трансляционных сдвигах. Вместе с тем, выявленные различия носили незначимый характер. В работе Suzuki T. и соавт. промежуточная имплантация ПЭГ также не продемонстрировала существенного снижения степени интрафракционного движения простаты по всем трем осям на протяжении сеансов СТЛТ РПЖ при помощи ЛУЭ CyberKnife [139].

### **1.7. Влияние парапростатических спейсеров на постлучевой статус эректильной функции**

Первое сообщение о положительном влиянии имплантации ПБС на постлучевой статус ЭФ принадлежит Pinkawa M и соавт. [107]. В 2017 году авторы опубликовали анализ результатов наблюдения в течение пяти лет за 114 больными РПЖ, среди которых 54 наблюдаемым перед началом ДЛТ вводился ПЭГ-гидрогель. Было показано, что после имплантации удовлетворенность половой жизнью была значимо выше по сравнению с контрольной группой ( $p<0,01$ ). Недостатками этого исследования является его ретроспективный характер и отсутствие анализа вероятных причин защитной роли ПБС относительно ЭФ.

В исследовании III фазы (NCT01538628) пациенты (n=222) были рандомизированы на две группы в соотношении 2 (спейсер (SpaceOAR)) к 1 (контроль) [48]. Проводилась ДЛТ (IMRT) с разовой очаговой дозой (РОД) 1,8 Гр до СОД 79,2 Гр. Медиана наблюдения за пациентами составила 37 месяцев. Помимо прогнозируемого снижения прямокишечной токсичности, выявлен более высокий уровень постлучевой ЭФ в группе имплантации ПБС. Через три года после окончания ДЛТ у 66,7 % пациентов сохранялась способность к активной половой жизни, тогда как в контрольной группе достаточная ЭФ сохранилась у 37,5 % больных (p=0,04). Дозиметрические расчёты продемонстрировали более низкие значения переменных  $D_{mean}$ ,  $D_{max}$  и  $D_{10-30Gr}$ , характеризующих радиационную нагрузку на область луковицы полового члена (ЛПЧ) после имплантации (p<0,05). Многофакторный анализ определил величину  $D_{mean}$  в качестве основного предиктора сохранения ЭФ на протяжении 15 месяцев наблюдения (p=0,03).

На основании материала двух описанных исследований Seymour Z.A. и соавт. провели объединённый анализ 128 пациентов (64 % группа с имплантацией ПБС и 36 % без имплантации) с сохранной на начало лучевого лечения ЭФ [126]. В группе без спейсера чаще наблюдалось снижение показателей ЭФ (p<0,0001), более высокий уровень беспокойства, ассоциированного с сексуальной активностью (p=0,0002) и снижение суммарного показателя половой функции (p<0,0001). Авторы не приводят данных относительно изменений радиационной нагрузки на область ЭрКО. В качестве наиболее вероятного механизма снижения рисков РИЭД определяется оптимизация величины дозы на область ЛПЧ.

Рере Р. и соавт. исследовали роль имплантации ПБС (SpaceOAR) в сохранении ЭФ после ДЛТ РПЖ в режиме умеренного гипофракционирования (РОД 3 Гр до СОД 60 Гр) [102]. Через 18 месяцев после лечения 20 из 32 (62,5 %) исходно потентных больных сохраняли приемлемую ЭФ. В данной работе планирование лучевого лечения осуществлялось без снижения дозы на область ЭрКО с формированием планируемого объёма облучения (PTV) с отступами 8 мм во всех направлениях кроме прямой кишки (4 мм).

Влияние применения ПБС на величину, подводимой к ЛПЧ показано Fried D.В. и соавт. [36]. Облучение РПЖ выполнялось на ЛУЭ CyberKnife (СОД 36,25 Гр за 5 фракций). Среди больных после имплантации спейсера (n=65) среднее значение переменной  $D_{\max}$  области ЛПЧ равнялось 22,64 Гр, без имплантации (n=28) — 30,35 Гр ( $p=0,0000$ ). Объём ЛПЧ, к которому подводилось 20 Гр или более, равнялся 0,43 см<sup>3</sup> после введения ПБС по сравнению с 1,78 см<sup>3</sup> в группе без спейсера ( $p=0,0000$ ).

Saigal K. и соавт. сформулировали гипотезу, согласно которой имплантация ПБС оказывает влияние на финальное распределение дозы в области СНП [121]. В исследование было включено 117 пациентов из 2 групп: имплантация ПЭГ с последующим облучением (SpaceOAR) (n=59) и лучевое лечение без имплантации (n=58). Всем наблюдаемым выполнялась высокомогностная брахитерапия под контролем МРТ, что давало возможность идентифицировать в качестве дополнительной критической структуры СНП. В группе имплантации ПБС лечение осуществлялось с существенным снижением подводимой дозы на область кавернозных нервов ( $p<0,05$ ).

Свое развитие концепция, предложенная Saigal K. и соавт., получила благодаря исследованиям Hwang M.E. и соавт. [57]. Были оценены смещения СНП у 35 пациентов РПЖ, вызванные промежуточной имплантацией ПБС. Было определено, что введение спейсера приводило к смещению контуров СНП в среднем на  $3,1\pm 3,4$  мм кнаружи от капсулы предстательной железы. Дозиметрические расчёты показали, что при планировании СТЛТ РПЖ (СОД 36,25 Гр), такое изменение топографии ведёт к снижению дозы на область СНП по показателю  $V_{34,4\text{Гр}}$  (объём, получающий минимум 34,4 Гр) по сравнению с контрольной группой (до имплантации ПБС) на 10 % ( $p<0,01$ ). Оптимизация лечебного плана, направленная на достижение максимальной редукции дозы на область СНП дала возможность снизить  $V_{34,4\text{Гр}}$  на 16 % ( $p<0,01$ ) и 25 % ( $p<0,001$ ) до и после имплантации спейсера соответственно.

Описанный Saigal K. и соавт. и Hwang M.E. и соавт. механизм влияния имплантации ПБС на постлучевой статус ЭФ представляется вполне логичным и

обоснованным с учётом доказанной роли повреждения нервов, как основной причины эректильных нарушений после радикальной простатэктомии [57, 121]. Однако, ряд аспектов этой концепции вызывают вопросы. Современные представления об анатомии кавернозных нервов дают основание говорить скорее о нервном парапростатическом сплетении, нежели отдельных нервных стволах [13]. Описанная Kourambas J. и соавт. фасциальная анатомия предстательной железы в виде буквы «Н» также вступает в противоречие с представлениями Hwang M.E. и соавт. [68]. Верхние фасциальные отростки охватывают боковые поверхности железы и представляют собой листки боковой (латеральной) фасции таза, нижние — параректальной фасции. Горизонтальная часть этого анатомического образования представлена фасцией (апоневрозом) Denonvillie. Кавернозные нервы распределены среди отдельных слоёв, описанных парапростатических фасций, главным образом, в боковых отделах апоневроза Denonvillie. Таким образом, предстательная железа и её фасциальный аппарат имеет достаточно тесную связь с СНП. Следовательно, промежностное введение ПБС ведёт к смещению всех описанных анатомических структур в одном направлении. Также существует проблема точной визуализации СНП при стандартных методиках МРТ, что определяет высокую степень неопределённости в воспроизводимости их оконтуривания в качестве критической структуры, сильно зависящей от опыта специалиста [119]. Наконец, отсутствуют результаты проспективных клинических исследований, подтверждающих роль постлучевой нейропатии кавернозных нервов в развитии РИЭД [73].

Jaccard M. и соавт. исследовали влияние эндоректального баллона на снижение дозы, подводимой к ВПА [60]. Значение  $D_{mean}$  области ВПА снизилось с 11,1 до 4,8 Гр ( $p=0,000$ ) без значительного изменения однородности покрытия предписанной дозой мишени после введения в прямую кишку баллона. Авторы считают, что этот радиационный выигрыш обусловлен смещением геометрического центра облучаемой простаты относительно ВПА. Предполагается, что выявленные Jaccard M. и соавт. закономерности в снижении лучевой нагрузки на ЭрКО могут соответствовать изменениям, инициируемым

имплантацией ПБС, в основе которых, также лежит временное увеличение расстояний между железой и критическими структурами, отвечающими за ЭФ. Таким образом, до сих пор отсутствуют чёткие представления о причинах снижения рисков развития РИЭД при облучении после предварительной имплантации ПБС.

### **1.8. Осложнения промежуточной имплантации парапростатических спейсеров**

Высокие уровни биосовместимости и биоинертности современных ПБС, наряду с отработанной и технически простой процедурой их промежуточной имплантации, определяют минимальный процент нежелательных явлений и осложнений, ассоциированных с этой технологией.

Производителем ПЭГ-гидрогелевого спейсера «SpaceOAR» (Boston Scientific) был опубликован отчет, включающий все зарегистрированные нежелательные явления в период с 2015 по 2019 год [15]. В документе приводятся 25 случаев осложнений: за 2015 год — 1, 2016 — 2, 2017 — 3 и 2018 — 14 наблюдений. Осложнения носили характер от незначительных и умеренных (1–2 степени) до выраженных и серьезных (3–4 степени). Хирургическая коррекция по поводу нежелательных явлений 3–4 степени осуществлена 11 пациентам (проктит, внутритазовый абсцесс, параректальный свищ и значимое кровотечение). К числу наиболее грозных осложнений отнесено развившееся септическое состояние (1 наблюдение).

По данным обзора Harvey M. и соавт., опубликованного в 2023 году, наиболее частыми нежелательными явлениями, ассоциированными с имплантацией ПБС, является боль и чувство дискомфорта в области промежности (прямой кишки) различной степени выраженности, определяемые в 10–50 % случаев [49]. Выраженность болевого синдрома, как правило, не существенна и не требует какой-либо коррекции. Остальные осложнения описываются авторами как существенно более редкие, чья частота не превышает 1 %: инфекционные процессы (включая формирование параректального абсцесса), повреждение уретры,

повреждение или эрозия кишки, введение биополимера в парапростатическое венозное сплетение.

Непреднамеренная инфильтрация кишечной стенки (НИКС) биополимером — второй по частоте вариант нежелательных явлений, характерный для промежностной имплантации ПБС. В рандомизированном исследовании Fischer-Valuck B.W. и соавт. случайное введение спейсера в прямокишечную стенку диагностировано у 6 % пациентов [33]. Shamsesfandabadi P. и соавт. опубликовали результаты обширного анализа имплантации ПБС у 270 пациентов РПЖ [131]. Была зафиксирована высокая частота НИКС, которая различалась в зависимости от применяемой методики визуализации: в 58,3 % случаев при КТ и 61,1 % наблюдений при МРТ. Вполне очевидно, что на частоту НИКС оказывает влияние опыт специалиста, характеристики используемого биополимера, а также индивидуальная анатомия зоны имплантации. Hirose K. и соавт. определили в качестве независимого прогностического фактора НИКС вид предшествующей биопсии предстательной железы [51]. Согласно их данным трансректальная биопсия ассоциировалась со значительно более высоким уровнем введения биополимера в стенку кишки при имплантации ПБС по сравнению с забором биоптатов промежностным доступом (23,3 % против 4,3 % ( $p < 0,001$ )).

Не каждый случай НИКС при имплантации ПБС имеет клинические проявления. В подавляющем числе наблюдений наблюдается бессимптомная биодеградация спейсера в стенке кишки без какого-либо влияния на результаты лечения. Вместе с тем, ошибочное введение спейсера может вести к осложнениям в виде изъязвления или формирования прямокишечных свищей [59, 70, 130, 150]. McLaughlin M.F. и соавт. описывают случай формирования ректоуретральной фистулы, ассоциированной с введением ПБС и приводят обобщенные данные о других известных наблюдениях серьезных осложнений со стороны прямой кишки, опубликованных до 2021 года [82]. Авторы определяют в качестве наиболее вероятной причины этих состояний локальное ишемическое повреждение, обусловленное смещением биополимером богатого сосудами подслизистого слоя стенки прямой кишки в зону высокой дозы.

Для оценки клинических рисков введения биополимера в стенку прямой кишки Fischer-Valuck В.В. и соавт. предложили четырёх-степенную бальную систему оценки степени инфильтрации: 0 — отсутствие признаков НИКС, 1 — незначительное количество биополимера определяется в стенке, 2 — инфильтрация менее 25 % окружности стенки кишки и 3 — инфильтрация более 25 % её окружности [33]. Несмотря на то, что описанный алгоритм стратификации НИКС используется практически во всех работах начиная с 2017 года, в недавнем рандомизированном исследовании Grossman С.Е. и соавт. не было выявлено значимой корреляции между степенью прямокишечной инфильтрации спейсером и клиническими последствиями после лучевого лечения [42].

Описаны крайне редкие (единичные) наблюдения введения ПБС в просвет артериальных или венозных сосудов в зоне имплантации [67, 87, 114]. К сожалению, эти осложнения могут приобретать жизнеугрожающий характер, так как попавший в кровоток биополимер вызывает эмболизацию регионарного сосудистого русла.

## Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Характеристика материалов исследования

Исследование носило проспективный характер. Набор пациентов осуществлялся в период с октября 2019 года по июнь 2024 года на базе отделения радиотерапии ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России. Общий дизайн исследования представлен на рисунке 3.

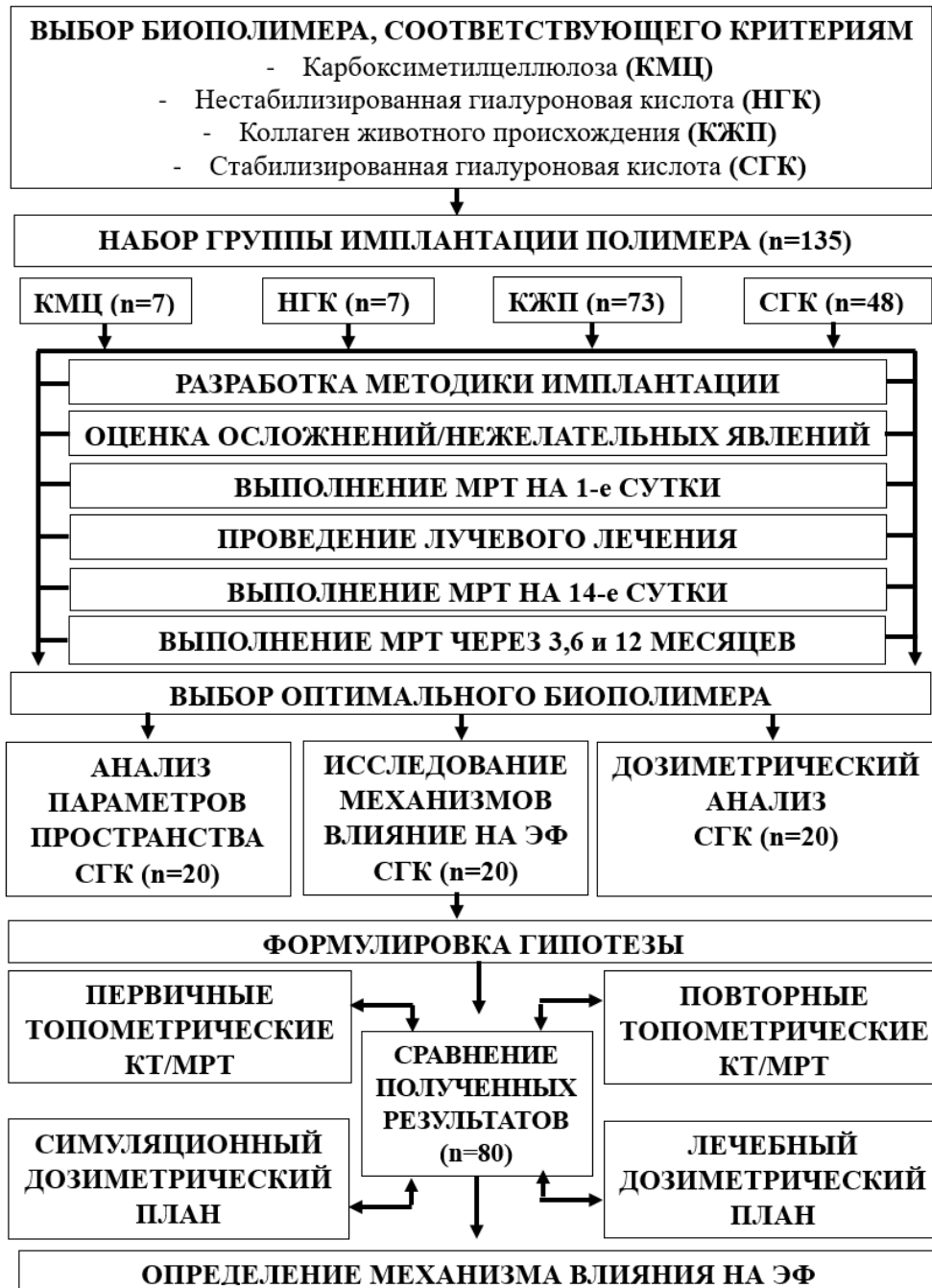


Рисунок 3 — Общий дизайн исследования

Исследование включало в себя следующие этапы: выбор оптимального биополимера, разработка и апробация методики введения ПБС, оценка непосредственных результатов имплантации, а также изучение механизмов влияния имплантации ПБС на ЭрКО.

Первый этап исследования заключался в выборе биополимеров, соответствующих критериям и в полной мере отвечающего требованиям, предъявляемым к парапростатическим биodeградируемым спейсерам.

Выбор осуществлялся исходя из трёх критериев: производство на территории Российской Федерации, наличие регистрационного удостоверения и опубликованный зарубежный опыт успешного применения аналога в качестве ПБС. Обязательным условием включения в исследование биополимера являлась анонсированная производителем готовность в случае получения приемлемых результатов осуществлять работу по регистрации новых показаний (расширение показаний) к использованию выбранного образца в качестве радиотерапевтического спейсера. Возможность клинического применения каждого из них была одобрена Локальным этическим комитетом (ЛЭК) ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России (таблица 3).

Таблица 3 — Разрешительная документация к отобранным для исследования биополимерам

| № | Коммерческое название изделия медицинского назначения(состав)             | № и дата регистрационного удостоверения | № и дата протокола заседания ЛЭК* |
|---|---|---|-----------------------------------|
| 1 | Мезогель<br>(карбоксиметилцеллюлоза)                                      | ФСР 2010/08895<br>от 14.10.2021         | № 14<br>от 17.10.2019             |
| 2 | Сферогель<br>(синтетический коллаген животного происхождения)             | ФСР 2012/13033<br>от 26.11.2021         | № 15<br>от 31.08.2020             |
| 3 | Belarti lift<br>(нестабилизированная гиалуроновая кислота 1,8 %)          | РЗН 2020/12181<br>от 07.10.2020         | № 2<br>от 18.02.21                |
| 4 | Estefill intim<br>(стабилизированная (сшитая) гиалуроновая кислота 2,4 %) | РЗН 2019/8924<br>от 08.11.2021          | № 16<br>от 21.09.2023             |

\*ЛЭК – локальный этический комитет НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова

Общее количество пациентов, включённых в исследование – 135 человек. Критерии включения (показания): мужчины старше 18 лет с верифицированным РПЖ, которым показано проведение СЛТ; отнесение РПЖ к группам низкого и промежуточного риска по NCCN; отсутствие стандартных противопоказаний для лучевого лечения (тяжёлое общее состояние, раковая кахексия (истощение), почечная недостаточность в хронической форме; острые инфекционные и воспалительные заболевания мочеполовой сферы; геморрагический диатез); отсутствие стандартных противопоказаний для МРТ; отсутствие клинически значимой инфравезикальной обструкции по данным урофлоуметрии (максимальная скорость мочеиспускания ниже 10 мл/сек, объём остаточной мочи, превышающий 50 мл); ранее проведённые хирургические вмешательства на предстательной железе (трансуретральная резекция, аденомэктомия) менее 6 месяцев до настоящего лучевого лечения; подписанное пациентом информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения (противопоказания): объём предстательной железы менее 15 мл или более 90 мл; острые инфекционные заболевания; хронические воспалительные заболевания прямой кишки; состояния, которые, по мнению врача-исследователя, могут повлиять на исход лечения (иммунодефицитное состояние, туберкулез и др.); наличие фистулы, кровотечения в зоне имплантации; клинически значимые коагулопатии (приём антикоагулянтов); невозможность укладки пациента в позицию, необходимую для введения биополимера; отказ пациента подписать информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: отзыв информированного добровольного согласия (нежелание пациента продолжать участие в исследовании); невозможность осуществить имплантацию ПБС пациентам, включённым в исследование; смерть пациента до начала выполнения процедур исследования.

Количественная характеристика групп пациентов в зависимости от вида, имплантируемого ПБС представлена в таблице 4.

Таблица 4 — Характеристика материалов исследования

| Биополимер                               | Абс. | %    |
|--|------|------|
| Карбоксиметиллюлоза                      | 7    | 5,2  |
| Нестабилизированная гиалуроновая кислота | 7    | 5,2  |
| Коллаген животного происхождения         | 73   | 54,1 |
| Стабилизированная гиалуроновая кислота   | 48   | 35,5 |
| Всего                                    | 135  | 100  |

Группа пациентов, которым был имплантирован спейсер на основе стабилизированной 2,4 % гиалуроновой кислоты включала в себя 48 человек. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 5.

Таблица 5 — Клиническая характеристика пациентов (группа имплантации СГК)

| Показатель                                     |                                | I группа                 | II группа                | III группа               |
|--|--------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Возраст, лет                                   |                                | 67±9,3<br>(57–76)        | 67±9,7<br>(50–83)        | 67±7,1<br>(49–78)        |
| Индекс массы тела, балл                        |                                | 30,9±5,7<br>(21,4–37,04) | 27,5±3,2<br>(18,0–32,6)  | 28,9±4,9<br>(22,8–39,4)  |
| ПСА, нг/мл                                     |                                | 10,2±6,2<br>(3,7–19,0)   | 7,6±4,3<br>(2,8–19,8)    | 7,7±4,1<br>(2,8–19,7)    |
| Объём простаты, см <sup>3</sup>                |                                | 47,9±16,3<br>(29,1–68,7) | 43,2±18,8<br>(18,7–88,0) | 54,5±18,6<br>(24,1–89,2) |
| Группа риска NCCN                              | Низкий                         | –                        | 3                        | 7                        |
|  | промежуточный, благоприятный   | –                        | 4                        | 8                        |
|  | промежуточный, неблагоприятный | 6                        | 14                       | 6                        |
| Неоадьювантная андроген-депривационная терапия | Нет                            | 4                        | 16                       | 15                       |
|  | Да                             | 2                        | 5                        | 6                        |

Дозиметрическая часть исследования (снижение дозы на прямую кишку) подразумевала расчёт у 20 пациентов 40 дозиметрических планов: 20 до имплантации (симуляционные планы) и 20 после имплантации ПБС (лечебные планы). Оценка вероятных причин положительного влияния имплантации ПБС на постлучевой статус ЭФ была основана на анализе 80 дозиметрических планов,

также рассчитанных для 20 пациентов: два до введения ПБС (симуляционные планы) и по два после неё (симуляционный и лечебный планы).

## 2.2. Характеристика методов исследования

При проведении исследования учитывались рекомендации ведущих онкологических и радиотерапевтических ассоциаций:

— клиническую стадию РПЖ определяли в соответствии с предложенной Международным Противораковым Союзом классификацией TNM восьмого издания (2017) [25];

— стратификация пациентов на группы риска осуществлялась в соответствии с классификацией National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2019) [85];

— степень НИКС оценивалась согласно классификации предложенной Fischer-Valuck B.W. и соавт. [33];

— осложнения оценивались в соответствии с актуальной версией Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v. 5.0 (2017).

### 2.2.1 Методики промежуточной имплантации спейсера

**Стандартная техника имплантация ПБС.** Процедура выполнялась в условиях брахитерапевтической операционной. Антибактериальная профилактика проводилась в виде однократного внутривенного (внутримышечного) введения антибиотика широкого спектра действия за 30 минут до процедуры имплантации.

После предварительной очистительной клизмы пациент укладывался в литотомическую позицию. В прямую кишку вводился биплановый ТРУЗИ-датчик для брахитерапии, жестко фиксированный на степпере. Система винтов обеспечивала перемещение датчика в трёх плоскостях. Далее производилась обработка кожи промежности антисептическим раствором. На первом этапе под контролем ТРУЗИ в железу устанавливались три рентген-контрастных маркера.

Во всех случаях процедура имплантации осуществлялась под местной анестезией. Производилась послойная инфильтрация кожи, подкожной клетчатки

вплоть до уrogenитальной диафрагмы (sol. Lidocaini 1 % 5–10 ml). При хорошей визуализации диафрагмы таза возможно введение местного анестетика в её слой.

Для введения биополимеров использовалась стандартная биопсийная игла диаметром 16–18 G и длиной 15–20 см. Точка введения иглы располагалась строго по срединной линии на 1–2 см сверху от переднего анального края. Такая позиция обеспечивала максимально безопасную навигацию в тканях под оптимальным углом относительно передней поверхности прямой кишки. Контроль продвижения иглы осуществлялся в сагиттальной плоскости сканирования УЗ-датчика. Продвижение иглы осуществлялось таким образом, чтобы предстательная железа и прилежащий к ней апоневроз Denonvillie оставались сверху, а передняя стенка прямой кишки снизу. В зависимости от уровня введения ПБС различали три варианта методики имплантации: ретроградную, антеградную и болюсную [7] (рисунок 4).

Выбор методики имплантации определялся видом используемого биополимера. Предварительная гидродиссекция тканей между предстательной железой и прямой кишкой не производилась.

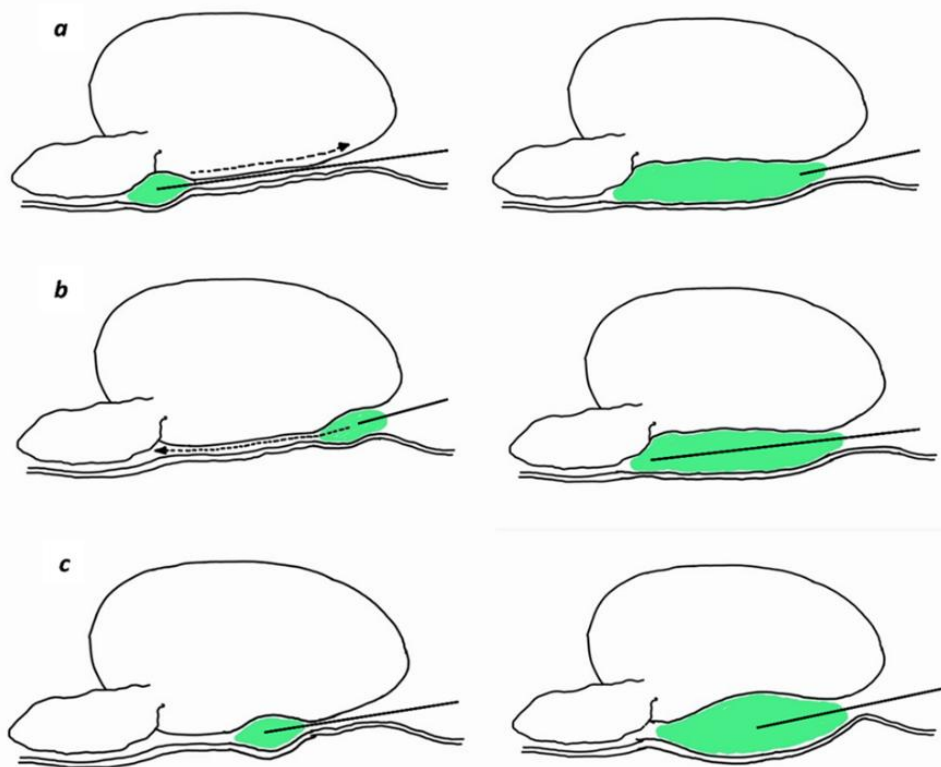


Рисунок 4 — Методики промежностной имплантации ПБС:

а. антеградная; б. ретроградная; с. болюсная.

Имплантация ПБС начиналась с введения 0,5 мл биополимера под УЗИ-контролем в сагиттальной плоскости. Далее датчик переводился в аксиальную плоскость сканирования и осуществлялся дополнительный контроль положения кончика иглы по отношению к передней стенке прямой кишки. При отсутствии сомнений в точности введения иглы осуществлялась имплантация оставшегося объёма биополимера по одной из вышеописанных методик. Объём вводимого ПБС лежал в интервале от 4 мл до 15 мл и зависел от его вида, а также индивидуальной анатомии зоны имплантации (размеры железы, выраженность парапростатической клетчатки). При больших объёмах предстательной железы, с целью формирования более равномерного пространства, применялась веерная методика, позволяющая получить достаточное расстояние между передней стенкой прямой кишки и простатой на всей площади их близкого прилегания (рисунок 5).

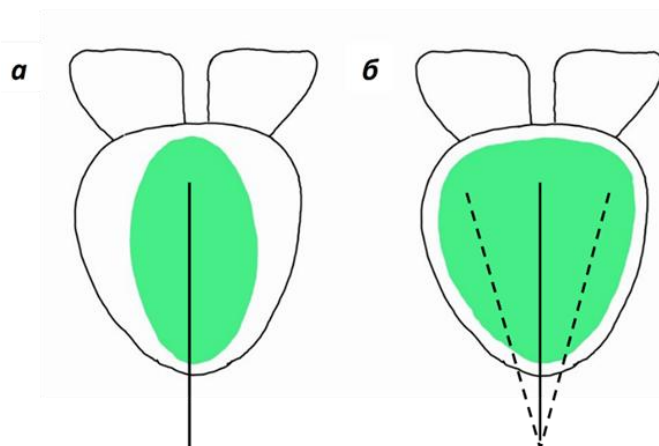


Рисунок 5 — Методики имплантации спейсера относительно срединной линии: а. линейная, б. веерная.

Веерное введение ПБС осуществлялось под УЗИ-контролем в аксиальной плоскости. После введения всего объёма биополимера игла извлекалась и в месте её вкола на кожных покровах промежности накладывалась асептическая повязка.

**Канюльная техника имплантации ПБС (патент на изобретение № 2836674 от 19.03.2025 г.).** Канюльная техника направлена на повышение безопасности процедуры имплантации ПБС и повышения симметричности

формируемого пространства. Главным её отличием от стандартной методики является применение канюльной (**филлерной**, тупоконечной) иглы (рисунок 6).

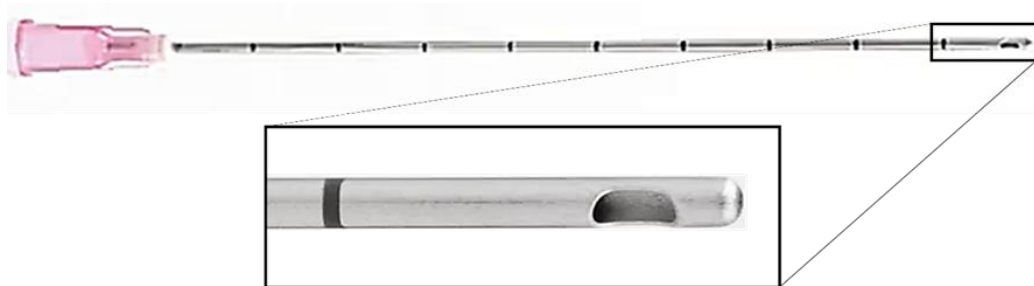


Рисунок 6 — Игла-канюля для промежностной имплантации ПБС.

Использовалась канюля с боковым отверстием U-типа длиной 10 см и диаметром 18 G. Указанной длины было достаточно для достижения базальных отделов предстательной железы практически любых размеров. Прохождение тупоконечной канюлей плотных кожных покровов осуществлялось посредством первоначального введения короткой толстой иглы (14 G длиной 2,5–4 см), играющей роль порта. Все остальные этапы имплантации соответствовали стандартной методике.

### 2.2.2. Методика оценки качества имплантации спейсера

Анализ параметров формируемого при промежностной имплантации ПБС пространства между предстательной железой и передней стенкой прямой кишки осуществлялся по трем показателям:

- финальный объём имплантации;
- максимальный размер формируемого пространства;
- индекс симметричности имплантации спейсера.

**Финальный объём имплантации (ФОИ)** — объём ПБС (сформированного пространства), при котором производится предлучевая подготовка (КТ/МРТ топометрия, дозиметрический план лечения) и весь курс лучевой терапии. Термин введен в научно-практическую литературу впервые. ФОИ достигается в течение первых суток после имплантации биополимера и остается фактически неизменным

на протяжении длительного (несколько недель или месяцев) срока. Измерение ФОИ осуществлялось на топометрической МРТ, импортированной в планирующую систему Eclipse версии 4.0 (Varian Medical System). Производилось послайсовое оконтуривание границ сформированного пространства с последующей интерполяцией контуров для получения 3D-модели и расчётом объёма (см<sup>3</sup>).

**Максимальный размер формируемого пространства (МРФП)** — наибольшее расстояние между задней поверхностью предстательной железы и передней стенкой прямой кишки (мм), достигнутое за счёт имплантации ПБС. МРФП определялся на трёх уровнях: апекс (МРФП-А), средняя часть (МРФП-С) и базис (МРФП-Б). Границей апекса определялась плоскость, проходящая на 5 мм дистальнее верхушечного края предстательной железы, границей базиса — плоскость, проходящей на 5 мм проксимальнее базального края предстательной железы (рисунок 7).

**Индекс симметричности имплантации спейсера (ИСИС)** — индекс, характеризующий равномерность и симметричность сформированного после промежностной имплантации ПБС пространства. Термин ИСИС является русскоязычным адаптированным эквивалентом определения, предложенного Grossman С.Е. и соавт. — Spacer Quality Score (SQS), который можно перевести как оценка качества спейсера [Grossman С.Е. et al 2023]. Методика расчёта ИСИС полностью соответствовала алгоритму Grossman С.Е. и соавт.

На первом этапе измерялись расстояния между задней поверхностью предстательной железы и передней стенкой прямой кишки в девяти точках: по срединной линии на уровне апекса, средней части и базиса простаты, а также на 1 см вправо и влево от них.

Определенные в контрольных точках значения расстояний описывались системой баллов: менее 3 мм — 0 баллов; 3–9 мм — 1 балл, равное или превышающее 10 мм — 2 балла. Итоговый расчёт ИСИС производился при помощи шестипольной таблицы (рисунок 7). Изначально вычисляли общий счёт

баллов для каждого из уровней измерения (апекс, средняя часть и базис) в соответствии с одним из трёх правил:

- общий счёт равняется 2 баллам, если две и более ячеек таблицы имели значение 2;
- общий счёт равняется 0 баллам, если две и более ячеек таблицы имели значение 0;
- общий счёт равняется 1 баллу во всех остальных случаях.

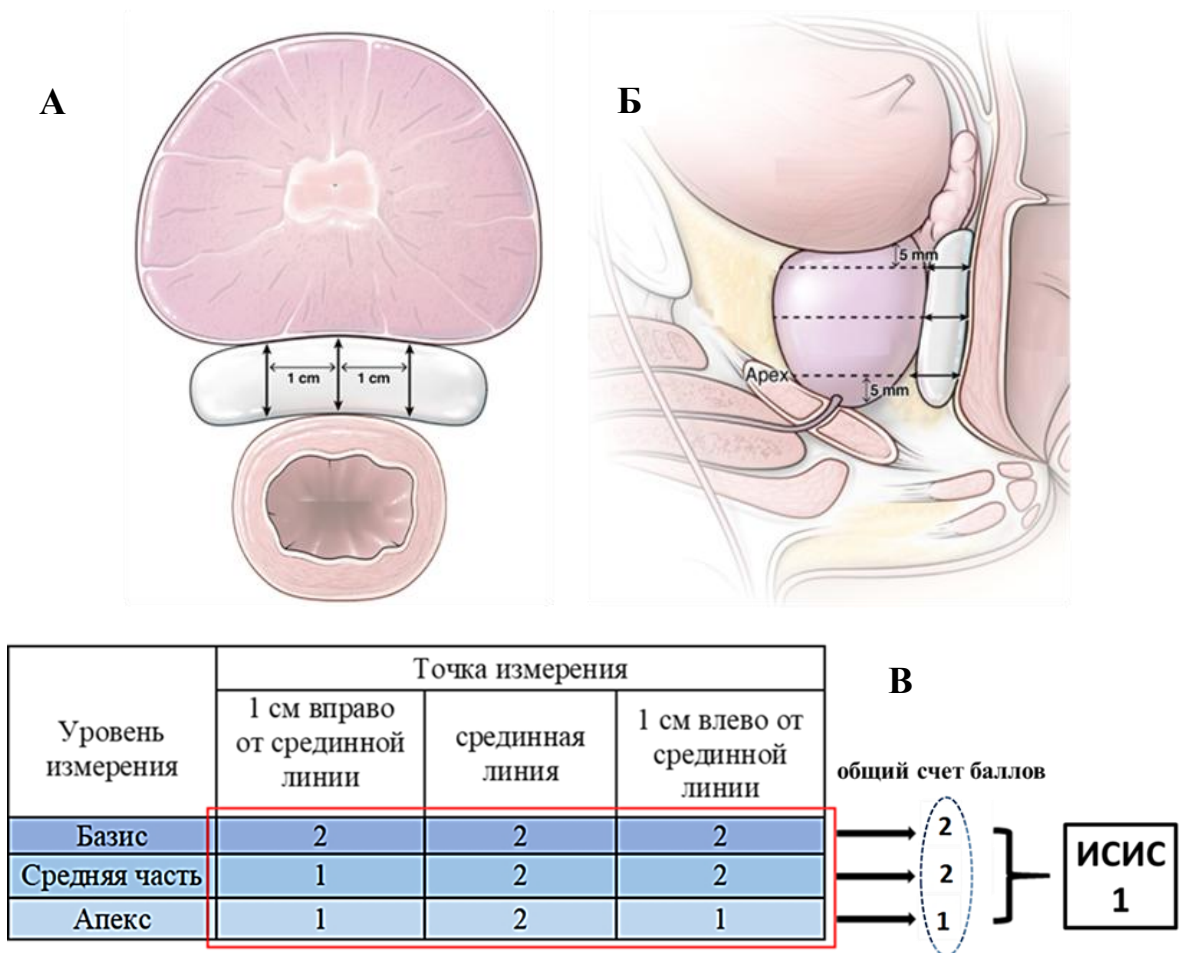


Рисунок 7 — Определение пространственных параметров для расчёта ИКСИС:

А. точки измерения в аксиальной плоскости; Б. плоскости измерений и граница апекса и базиса железы в сагиттальном скане; В. шестипольная таблица (выделена красным цветом) и пример расчёта ИКСИС [Grossman С.Е. et al 2023].

Финальное значение ИКСИС соответствует наименьшему значению балла в общем счёте для всех уровней измерений.

### 2.2.3. Методика дистанционной лучевой терапии

КТ и МРТ топометрические исследования выполнялись при опорожненной прямой кишке (очистительная клизма) и умеренно (200–300 мл) заполненном мочевом пузыре. Для расчёта величины снижения радиационной нагрузки на область прямой кишки после имплантации ПБС в стандартный процесс предлучевой подготовки был добавлен дополнительный этап. За 1–2 суток до введения ПБС производились первичные топометрические КТ и МРТ. Повторная (лечебная) топометрия осуществлялась на следующие после имплантации ПБС сутки. Это давало возможность рассчитывать у каждого пациента два дозиметрических плана.

Для планирования СТЛТ РПЖ выполнялась КТ с толщиной среза 1,25 мм («SOMATOM Definition AS» Siemens (Германия) и «DISCOVERY RT» General Electric (США)). МРТ производилась на томографе «MAGNETOM Aera 24 CH» 1,5 T Siemens (Германия).

Полученные изображения импортировались в компьютерную планирующую систему Eclipse версии 4.0 (Varian Medical System) (США). Выполнялось совмещение полученных снимков КТ и МРТ с последующим оконтуриванием предстательной железы, проксимальной трети семенных пузырьков, прямой кишки, головок бедренных костей, мочевого пузыря, ЛПЧ, ножек кавернозных тел (НКТ), внутренних половых артерий (ВПА) [5]. Для расчёта ФОИ оконтуривалось сформированное спейсером пространство.

Клинический объём облучения (Clinacal Target Volume (CTV)) включал простату и проксимальную треть семенных пузырьков. Формирование планируемого объёма лечения (Planning Treatment Volume (PTV)) осуществлялось с величиной отступа от CTV равного 3 мм во всех направлениях за исключением прямой кишки (2 мм) ( $PTV_{3/2}$ ).

Дистанционное облучение было представлено пятью фракциями (РОД 7,25 Гр), подводимыми через день, до СОД 36,25 Гр. Расчётное значение изоэффективной дозы эквивалентное дозе, подводимой в режиме стандартного

фракционирования, составило 90,6 Гр<sub>(экв)</sub> ( $\alpha/\beta=1,5$  Гр независимо от степени дифференцировки опухоли). Величину изоэффективной дозы для критических органов (в том числе ЭрКО) определяли исходя из значения  $\alpha/\beta$  равному 3 Гр. Доставка энергии облучения планировалась посредством VMAT, с энергией фотонного пучка 6 МэВ.

Все планы были рассчитаны на планирующей системе Eclipse версии 4.0 (Varian Medical System) с использованием алгоритмов Photon Optimizer и Analytical Anisotropic Algorithm. Дозиметрический расчёт лечебного плана осуществлялся на основе рекомендаций, сформулированных специалистами Radiation Therapy Oncology Group (RTOG 0938) для СТЛТ РПЖ (таблица 6) [78].

Таблица 6 — Значения основных дозиметрических переменных СТЛТ РПЖ

| Структура (орган)        | Показатель   | Референсное значение                                   |
|--------------------------|--|--|
| РТV                      | D <sub>min</sub> (минимальная доза)                              | ≥95 % (34,44 Гр)                                       |
|                          | D <sub>0,03cc</sub> (доза, подводимая к 0,03 см <sup>3</sup> )   | ≤107 % (38,78 Гр)                                      |
|                          | D <sub>95 %</sub> (доза, подводимая к 95 % объёма мишени)        | ≥100 % (36,25 Гр)                                      |
|                          | V <sub>100 %</sub> (объём, получающий 100 % дозы)                | ≥95 %  |
| Прямая кишка             | D <sub>2cc</sub> (доза, подводимая к 2 см <sup>3</sup> мишени)   | <100 % (36,25 Гр)                                      |
|                          | D <sub>3cc</sub> (доза, подводимая к 3 см <sup>3</sup> мишени)   | ≤95 % (34,44 Гр)                                       |
|                          | V <sub>40Гр</sub> (объём, получающий 40 Гр)                      | <1 см <sup>3</sup>                                     |
|                          | V <sub>36Гр</sub> (объём, минимум получающий 36 Гр)              | <2 см <sup>3</sup><br>(оптимально <1 см <sup>3</sup> ) |
| Мочевой пузырь           | D <sub>1cc</sub> (доза, подводимая к 1 см <sup>3</sup> мишени)   | ≤105 % (38,06 Гр)                                      |
|                          | D <sub>15cc</sub> (доза, подводимая к 15 см <sup>3</sup> мишени) | ≤50,4 % (18,3 Гр)                                      |
|                          | D <sub>50 %</sub> (доза, подводимая к 50 % объёма мишени)        | ≤50 % (18,12 Гр)                                       |
|                          | V <sub>40Гр</sub> (объём, получающий минимум 40 Гр)              | <2 см <sup>3</sup>                                     |
|                          | V <sub>18,1Гр</sub> (объём, получающий минимум 18,1 Гр)          | <40 %  |
| Головки бедренных костей | D <sub>max</sub> (максимальная доза)                             | <81 % (30 Гр)  |
|                          | D <sub>10cc</sub> (доза, подводимая к 10 см <sup>3</sup> мишени) | <54 % (20 Гр)  |
|                          | D <sub>2 %</sub> (доза, подводимая к 2 % мишени)                 | <50 % (18,13 Гр)                                       |

Для большей репрезентативности результатов дозиметрического анализа в расчёты были добавлены переменные: D<sub>5cc</sub> (Гр) (доза, подводимая к 5 см<sup>3</sup> мишени),

$V_{50\%}$  (%) (объём, получающий 50 % дозы) и  $V_{75\%}$  (%) (объём, получающий 75 % дозы), оцениваемые в исследованиях зарубежных авторов.

Лучевое лечение планировалось осуществлять на одном из четырёх ЛУЭ: «NOVALIS Tx», «TRUEBEAM», «CLINAC iX» и «TRUEBEAM stx» (Varian Medical System) (США). Дозиметрическая часть исследования осуществлялась на основе данных, полученных при планировании реализации СТЛТ РПЖ на ЛУЭ «TRUEBEAM stx» (6D-стол, ширина лепестка коллиматора в области изоцентра равного 2,5 мм, on-line контроль положения мишени во время сеанса облучения, система дополнительной коллимации jaw tracking).

#### **2.2.4. Методы статистической обработки материала**

Для документальной регистрации и последующего анализа результатов применения различных биополимеров была разработана форма отчета о проведённой промежуточной имплантации ПБС [Новиков Р.В. и соавт. 2023]. В дальнейшем, предложенная форма была усовершенствована и используется в неизменном виде до настоящего времени (приложение № 7).

Статистический анализ полученных результатов выполнялся с использованием пакета стандартных прикладных программ STATISTICA v.12.0 фирмы Statsoft Inc., USA. Для непрерывных величин рассчитывались среднеарифметические значения ( $M$ ) и величина среднего стандартного отклонения ( $s$ ) при условии, что распределение не отличалось от нормального. При отклонениях от нормального распределения указывалась медиана ( $Me$ ) и интерквартильный размах (25 % и 75 % процентиля) [ $Q_{25}; Q_{75}$ ], а также минимальные и максимальные значения переменной. Так как основная масса анализируемых показателей имела значимые отклонения от нормальности для статистических выводов были выбраны непараметрические методы исследования. Наличие или отсутствие значимых различий выборочных средних подтверждалось при помощи  $W$ -критерия Wilcoxon для зависимых выборок. Для проверки гипотезы о значимости различий среди категорированных (качественных) переменных

использовался критерий  $\chi^2$  Pearson. Для сравнения независимых групп применяли ранговые критерии Mann-Whitney W-тест и ранговый дисперсионный анализ Kruskal-Wallis H-тест, метод  $\chi^2$  Pearson и точный критерий Fisher. Различия, как для непрерывных, так и для категорированных величин, считались достоверными, если рассчитанные критерии были меньше табличных значений или равны им для уровня значимости  $\alpha \leq 0,05$ .

## Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1 Выбор биodeградируемого спейсера

#### 3.1.1. Промежностная имплантация карбоксиметилллюлозы

##### 3.1.1.1. Обоснование выбора карбоксиметилцеллюлозы в качестве спейсера

Выбор КМЦ в качестве вероятного ПБС был основан на результатах исследования Basu S. и соавт. опубликованных в 2016 году [17]. Авторы оценили возможность имплантации производного метилцеллюлозы (Viscomet®) в качестве гидрогелевого спейсера для создания дополнительного расстояния между прямой кишкой и влагалищем у больных раком шейки матки. Была продемонстрирована безопасность имплантации и достаточная эффективность этого биополимера в снижении радиационной нагрузки на нормальные ткани при планировании брахитерапевтического этапа лечения после предварительной ДЛТ всей области малого таза.

КМЦ отечественного производства (Мезогель® (НПО «Линтекс» Россия) представляет собой гидрогель, основным компонентом которого является 5 % водорастворимая натриевая соль КМЦ. Отличительной особенностью производных КМЦ является их высокая гидрофильность, то есть они относятся к группе гидрогелей (способность к связыванию и удержанию молекул воды в трёхмерной решетке полимера).

Основными показаниями к применению изделия медицинского назначения Мезогель® являются профилактика и снижение риска возникновения послеоперационного спаечного процесса или риска рубцевания мягких тканей при хирургических операциях на внутренних органах. Среди приведенных в инструкции показаний (приложение № 1) отдельно указано на возможность аппликации гидрогеля в фасциально-клетчаточные пространства шеи для снижения рисков формирования контрактур после вмешательств в этой зоне. На момент начала исследования (конец 2019 года) опубликовано большое число работ,

подтверждающих высокий профиль безопасности введения исследуемого биополимера в различные полости и клетчаточные пространства человеческого организма (электронные версии статей представлены на сайте [www.mesogel.ru](http://www.mesogel.ru)). Приведенные аргументы послужили основанием к формулированию гипотезы о возможном применении КМЦ (Мезогель®) в качестве ПБС.

### **3.1.1.2. Первичная оценка результатов имплантации карбоксиметилцеллюлозы**

Группа имплантации КМЦ включала 7 пациентов. В зависимости от имплантируемого объёма пациенты распределились следующим образом: 4 мл — 2 (2/7) пациента, 6 мл — 2 (2/7) пациента, 10 мл — 3 (3/7) пациента.

У всех пациентов выполнялась стандартная процедура имплантации. Не было отмечено ни одного случая местных или общих нежелательных явлений, обусловленных реакцией организма на вводимый биополимер, а также осложнений, вызванных инвазивным характером способа введения ПБС.

Контрольная топометрическая МРТ, выполненная на следующие после имплантации сутки, показала низкую стабильность положения и объёма КМЦ в зоне введения. При имплантации 4 и 6 мл выявлена фактически полная биодеградация полимера в течение суток. При увеличении имплантируемого объёма до 10 мл на МРТ выявлены незначительные остаточные количества КМЦ (рисунок 8). Максимальный размер сформированного пространства не превышал 4 мм. Кроме того, определена существенная миграция биополимера по тазовой клетчатке: в двух из трёх наблюдений отмечено его наличие в области верхней трети прямой кишки или ректосигмоидного отдела. МРТ, выполненная в конце курса лучевого лечения (13–14-е сутки после имплантации) продемонстрировала полное отсутствие КМЦ в месте первичного введения. В основе низкой стабильности КМЦ лежит её высокая тропность к гидратации, ведущая к ускоренному разрушению макромолекулярной структуры и быстрой биодеградации. В связи с низкой стабильностью формы и объёма исследуемого

биополимера в зоне имплантации детальная оценка пространственных параметров формируемого пространства не производилась.

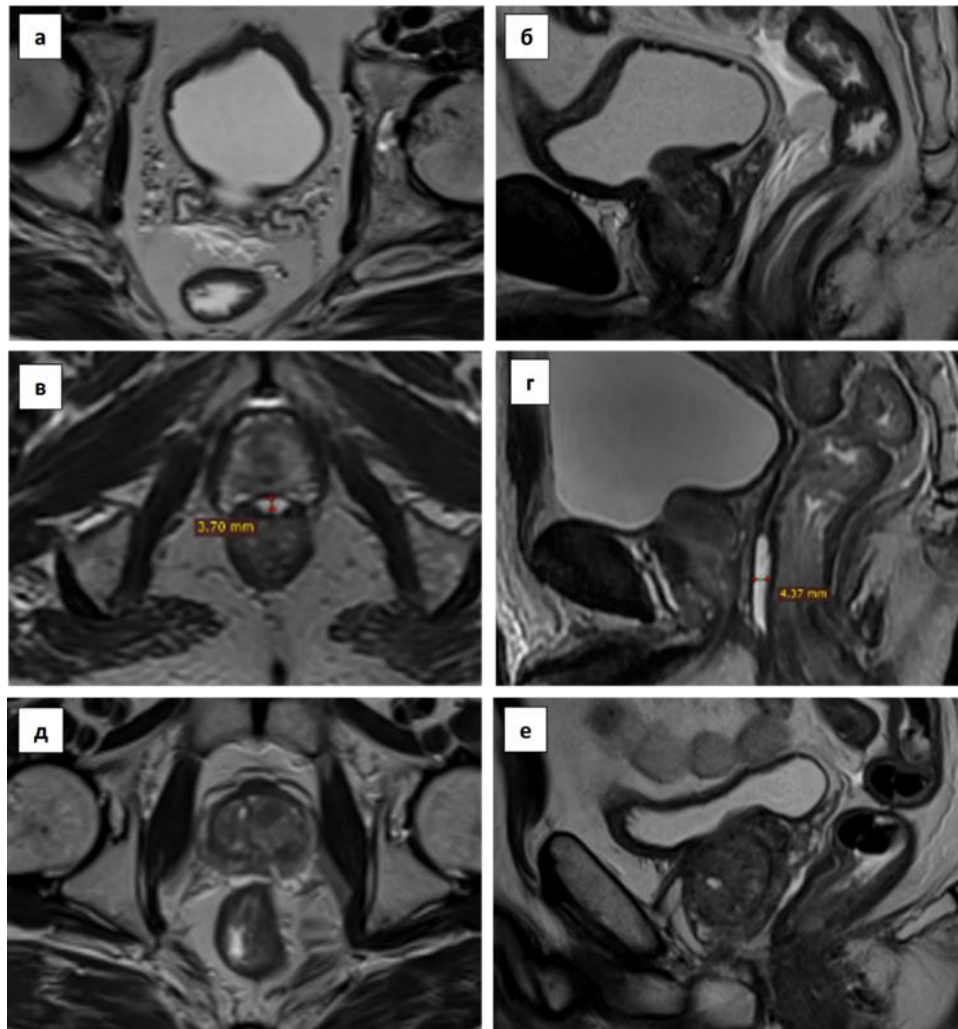


Рисунок 8 — Результаты промежуточной имплантации КМЦ в объёме 10 мл, оцененные на следующие после введения сутки: а. (пациент Ф.) незначительное остаточное количество полимера (T2-ВИ аксиальный скан); б. (пациент Ф.) миграция большей части полимера в область ректосигмоидного отдела толстой кишки (T2-ВИ сагиттальный скан); в. (пациент А.) незначительное остаточное количество полимера (T2-ВИ аксиальный скан); г. (пациент А.) незначительное остаточное количество полимера (T2-ВИ сагиттальный скан); д. (пациент М.) незначительное остаточное количество полимера (T2-ВИ аксиальный скан); е. (пациент М.) незначительное остаточное количество полимера (T2-ВИ сагиттальный скан).

Основываясь на полученных результатах нами сделан вывод о нецелесообразности применения КМЦ (Мезогель®) в качестве ПБС и исключения этого образца из дальнейшего исследования.

### **3.1.2. Промежностная имплантация нестабилизированной гиалуроновой кислоты**

#### **3.1.2.1 Обоснование выбора нестабилизированной гиалуроновой кислоты в качестве спейсера**

Первое применение биополимеров в качестве ПБС представлено Prada P.J. и соавт. 2012, которые вводили в параростатическое пространство косметологическую стабилизированную или сшитую (cross-linked) гиалуроновую кислоту [110–112]. СГК демонстрирует высокие показатели стабильности объёма и размеров сформированного пространства. Однако, сроки её полной биодegradации в тканях, зависящие от степени сшивки отдельных цепочек гиалуроновой кислоты, могут быть весьма существенными (12 и более месяцев). В этой связи, идея использовать в качестве спейсера, НГК представляется весьма логичной.

Наибольший опыт имплантации зарегистрированных по другим показаниям коммерческих образцов НГК в качестве радиопротективных спейсеров описан при лучевом лечении онкогинекологических заболеваний [72]. Так, ряд авторов с успехом использовали гидрогель Suvenyl® при брахитерапии рака шейки матки с целью снижения радиационной нагрузки на стенку прямой кишки и мочевого пузыря [58, 63, 65, 89]. Попытки имплантации НГК в зону облучения для защиты нормальных тканей не прекращаются до сих пор. Заслуживают интерес результаты использования с этой целью гидрогеля MucUp® на основе НГК, изначально разработанного для осуществления эндоскопической диссекции стенки прямой кишки [91, 141].

Имплантат внутридермальный Bellarti Lift® (ООО «Гротекс», Россия) представлен гидрогелем на основе 1,8 % НГК, полученной путем ферментации

бактерий *Streptococcus equi*. Область применения — эстетическая медицина. Является медицинским изделием, предназначенным для повышения увлажненности и упругости кожи (приложение № 2). Содержит в составе глицерол, который обеспечивает длительное сохранение геля в тканях. Заявленное время нахождения имплантата в тканях составляет более 30 дней. Bellarti Lift сочетает в себе филлинговые (объёмобразующие) свойства и свойства биоревитализанта одновременно.

### **3.1.2.2. Первичная оценка результатов промежуточной имплантации нестабилизированной гиалуроновой кислоты**

Группа имплантации НГК включала 7 пациентов. В зависимости от имплантируемого объёма пациенты распределились следующим образом: 4 мл — 2 (2/7) пациента, 6 мл — 2 (2/7) пациента, 10 мл — 3 (3/7) пациента.

У всех пациентов выполнялась стандартная процедура имплантации. Не было отмечено ни одного случая местных или общих нежелательных явлений, обусловленных реакцией организма на вводимый биополимер.

У одного (1/7) из семи пациентов отмечен случай введения биополимера в стенку прямой кишки (рисунок 9).

Данный случай был расценен как значительная степень инфильтрации (вовлечение более 25 % окружности). Клинические проявления отсутствовали и было принято решение не откладывать лучевое лечение (СТЛТ РПЖ). При контрольной МРТ, выполненной через две недели после имплантации зарегистрирована практически полная биодеградация введенной в стенку кишки НГК.

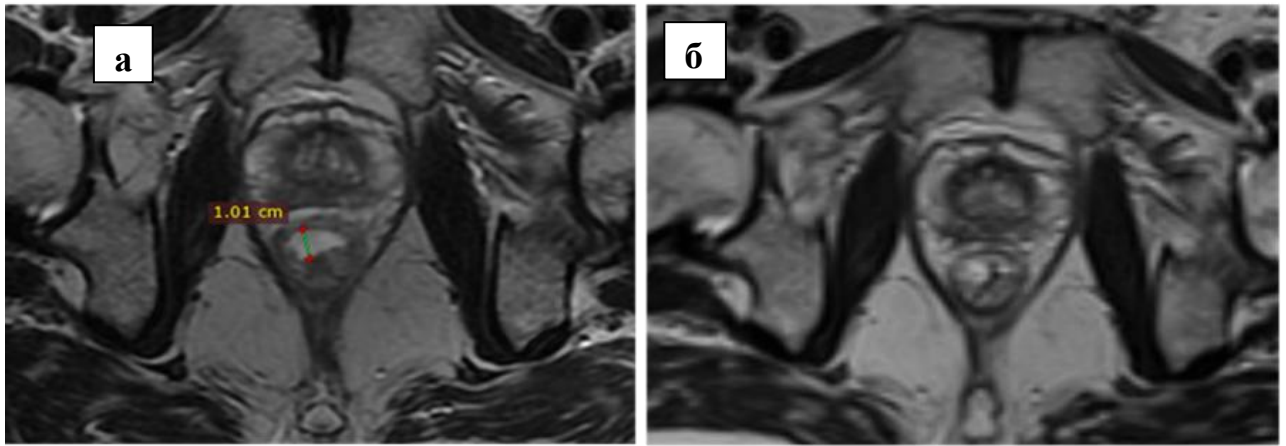


Рисунок 9 — Непреднамеренная инфильтрация стенки кишки НГК: а. (пациент Б.) биополимер занимает чуть менее 50 % окружности стенки кишки (T2-ВИ аксиальный скан); б. (пациент Б.) незначительное остаточное количество полимера через 14 дней (T2-ВИ аксиальный скан).

Оценка параметров сформированного пространства посредством топометрической МРТ, выполненной на следующие после имплантации сутки, показала низкую стабильность положения и объёма НГК. Аналогично результатам КМЦ при имплантации 4 и 6 мл НГК выявлена существенная биодеградация полимера в течение первых суток (рисунок 10 а, б). Увеличение вводимого объёма до 10 мл привело к улучшению пространственных параметров дополнительного расстояния, что проявилось в достижении МРФП равного 1 см у одного из трёх пациентов (рисунок 10 в, г). Однако, МРТ, выполненная в конце курса лучевого лечения (13–14-е сутки после имплантации) продемонстрировала полное отсутствие оцениваемого образца НГК в месте первичного введения (рисунок 10 д, е). Проведённое исследование показало, что 1,8 % НГК отечественного производства обладает низкой локальной стабильностью. Изделие медицинского назначения Bellarti Lift® не позволяет обеспечивать требуемую взаимную анатомию предстательной железы и прямой кишки на протяжении всего курса лучевой терапии. Необходимо отметить, что оцениваемое медицинское изделие не является полноценным филлером, а относится к группе биоревитализантов-моистерайзеров, то есть препаратов, активно удерживающих молекулы воды и обеспечивающих увлажнение зоны введения. В связи с низкой стабильностью

формы и объёма исследуемого биополимера в зоне имплантации детальная оценка пространственных параметров формируемого пространства не производилась.

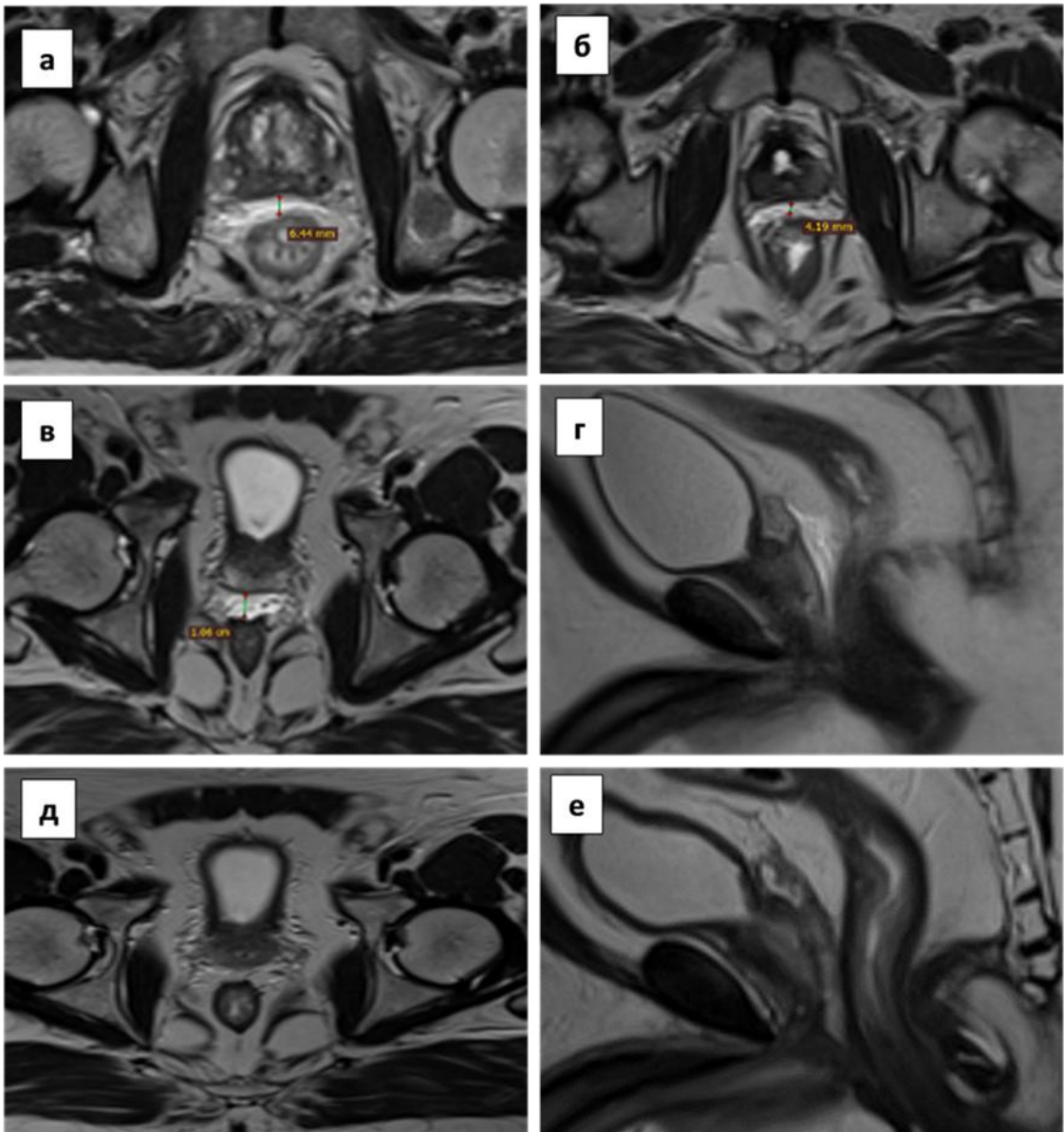


Рисунок 10 — Примеры промежуточной имплантации НГК: а. (пациент Б.) незначительное остаточное количество полимера на следующие после введения сутки (T2-ВИ аксиальный скан); б. (пациент Р.) незначительное остаточное количество полимера на следующие после введения сутки (T2-ВИ сагиттальный скан); в. (пациент Л.) достигнутый МРФП равный 1 см (T2-ВИ аксиальный скан); г. (пациент Л.) тот же пациент (T2-ВИ сагиттальный скан); д. (пациент Л.) полная биодegradация НГК через 14 суток после имплантации (T2-ВИ аксиальный скан); е. (пациент Л.) тот же пациент (T2-ВИ сагиттальный скан).

На основании полученных первичных результатах нами сделан вывод о нецелесообразности использования НГК (Bellarti Lift®) в качестве ПБС и исключения этого образца из дальнейшего исследования.

### **3.1.3 Промежностная имплантация коллагена животного происхождения**

#### **3.1.3.1. Обоснование выбора коллагена животного происхождения в качестве спейсера**

В 2012 году Noyes W.R. и соавт. опубликовали опыт применения в качестве ПБС человеческого коллагена [97]. Была представлена методика введения, а также изучена фармакокинетика изделия медицинского назначения Cymetra® (измельчённая форма AlloDerm®) на группе из 11 пациентов, получивших лечение РПЖ в виде ДЛТ до СОД 75,6 Гр. Cymetra® — инъекционный биополимер, который получают из кожи трупа человека, посредством специальной технологии обработки, обеспечивающей антигенную и аллергическую безопасность. Основной сферой его применения является оториноларингология (болезнь Паркинсона, старческие атрофические изменения, парез и паралич голосовых связок). При введении Cymetra® в ткани голосовых связок увеличивается их объём, что ведёт к их более полному закрытию. После промежуточной имплантации коллагенового биополимера в объёме 20 мл среднее значение созданного между предстательной железой и стенкой прямой кишки расстояния составило 12,7 мм (8–19 мм) [97]. Согласно дозиметрическим расчётам, это обеспечило 50 % снижение дозы на область прямой кишки.

В Российской Федерации в течение длительного времени с клиническими и эстетическими целями применяется ряд изделий медицинского назначения на основе синтетического коллагена животного происхождения, объединённых под общим названием Сферо®ГЕЛЬ (приложение № 3). Изделие представлено прозрачным, слегка опалесцирующим, однородным гелем, с желтоватым оттенком, без запаха. Композиция исследуемого КЖП изготовлена на основе коллагена сельскохозяйственных животных (сшитая и микронезированная фракция — 70 %)

и коллагенсодержащего экстракта (30 %). Все компоненты протестированы на наличие прионовых инфекций. В зависимости от размеров сшитой фракции различают три варианта исполнения КЖП, отличающиеся средними сроками резорбции (таблица 7).

Таблица 7 — Характеристики вариантов исполнения Сферо®ГЕЛЬ

| Вариант исполнения | Размер микрочастиц, мкм | Сроки резорбции |
|--------------------|-------------------------|-----------------|
| LIGHT              | 30–100                  | 1–1,5 мес       |
| MEDIUM             | 100–200                 | 4–6 мес         |
| LONG               | 200–360                 | 6–12 мес        |

Стандартные показания к применению изделия *Сферо®ГЕЛЬ* в области травматологии, хирургии, нейрохирургии, офтальмологии и косметологии расширены для урогинекологической патологии (подслизистое введение в урогенитальную зону) ([www.biomir.biz](http://www.biomir.biz)). Эффективность и безопасность имплантации КЖП для создания дополнительного объёма мягких тканей в зоне введения доказана в эксперименте [10]. Кроме того, исследована безопасность использования коллагенсодержащих композиций (*Сферо®ГЕЛЬ*) у онкологических больных [2].

### 3.1.3.2. Первичная оценка результатов промежуточной имплантации коллагена животного происхождения

Имплантация КЖП осуществлена у 73 пациентов. У первых 62 (84,9 %) человек применялась стандартная методика введения биополимера, у 11 (15,1 %) больных — канюльная. У четырёх (6,4 %) из 62 больных, которым КЖП имплантировался при помощи остроконечной иглы, были выявлены НИКС спейсером. Два случая были определены как НИКС 1 степени (введение в стенку кишки незначительного количества полимера), оставшиеся два наблюдения были отнесены к НИКС 2 степени (до 25 % окружности стенки кишки) (рисунок 11). Ни в одном из наблюдений не было отмечено каких-либо клинических проявлений,

ассоциированных с НИКС, что послужило основанием не откладывать начало лучевого лечения. Контрольная МРТ через 6–9 месяцев показала полную биодеградацию КЖП в стенке прямой кишки.

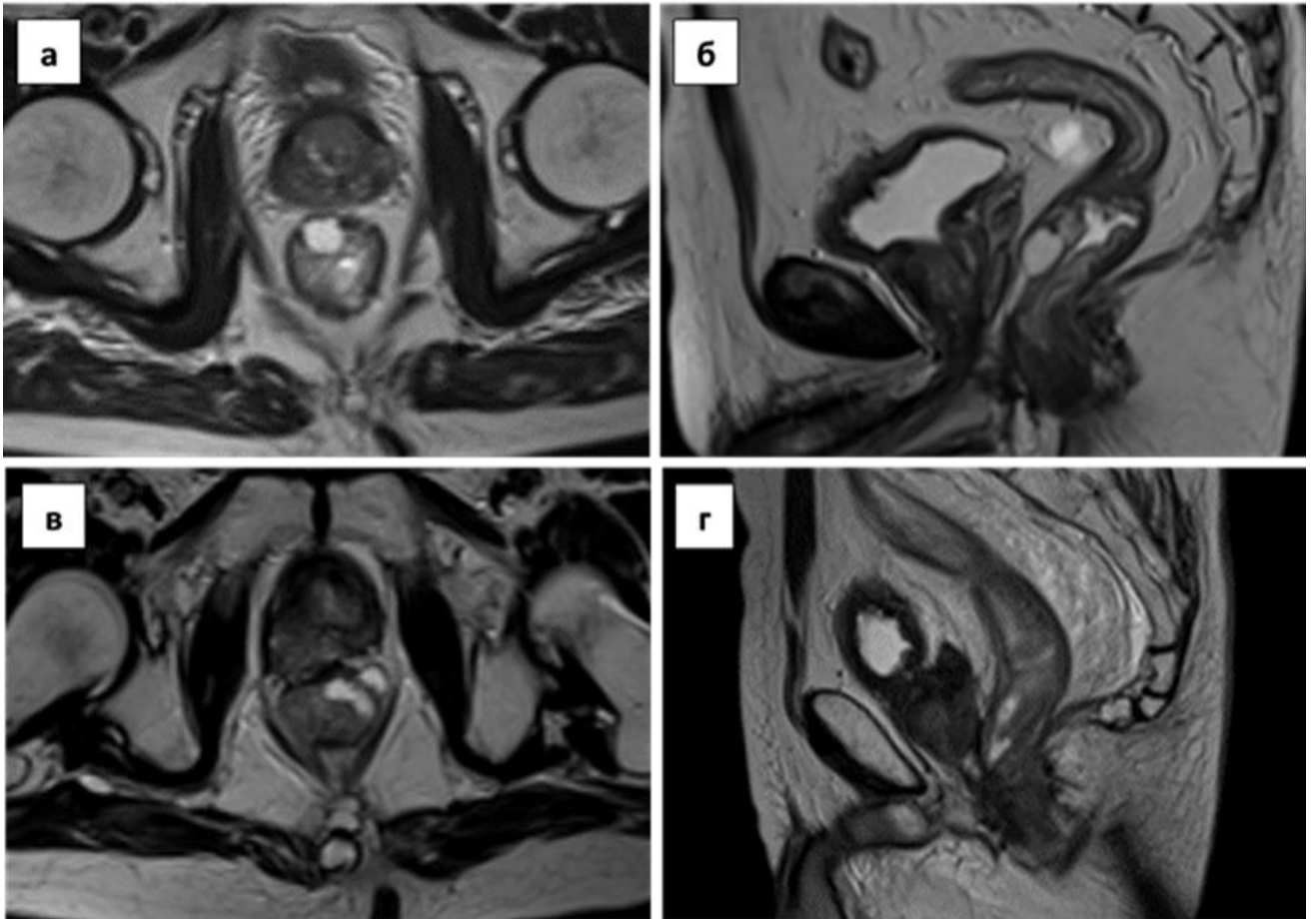


Рисунок 11 — Непреднамеренная инфильтрация стенки кишки КЖП: а. (пациент П.) биополимер занимает менее 25 % окружности стенки кишки (T2-ВИ аксиальный скан); б. (пациент П.) тот же пациент (T2-ВИ сагиттальный скан); в. (пациент Г.) биополимер занимает 25 % окружности стенки кишки (T2-ВИ аксиальный скан); г. (пациент Г.) тот же пациент (T2-ВИ сагиттальный скан).

Помимо НИКС было отмечено два наблюдения травматизации анатомических структур в зоне введения биополимера, также не имеющих клинической значимости и не повлиявших на результаты лечения: непреднамеренное введение КЖП под капсулу предстательной железы и повреждение параректального сосуда в зоне имплантации (рисунок 12).

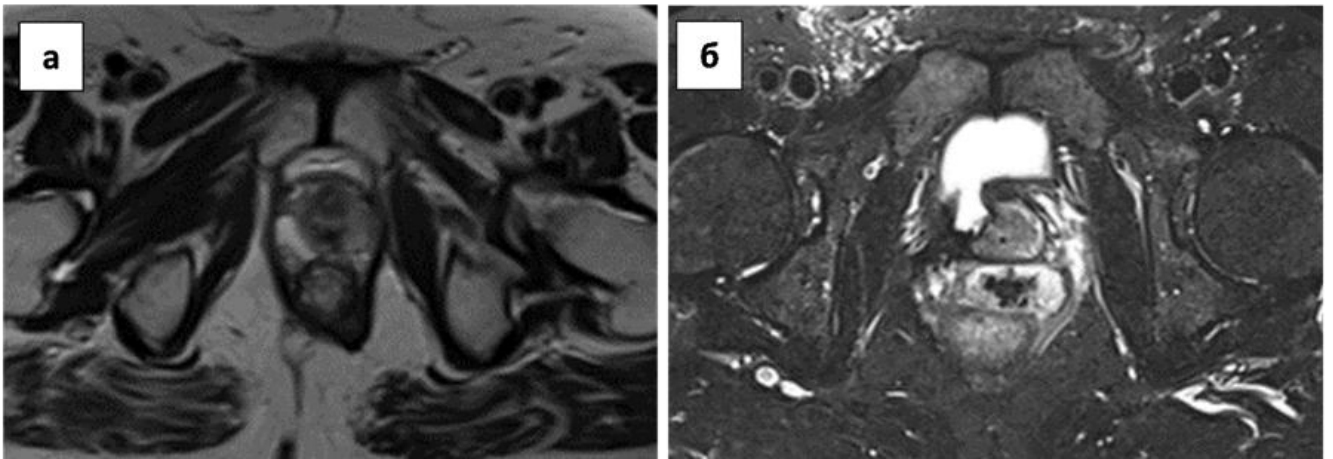


Рисунок 12 — Осложнения имплантации КЖП: а. (пациент В.) введение КЖП под капсулу предстательной железы (T2-ВИ аксиальный скан); б. (пациент Г.) повреждение сосуда в зоне имплантации с имбибицией объема КЖП кровью (TIRM аксиальный скан).

Наиболее часто регистрируемым нежелательным явлением при имплантации КЖП был болевой синдром — 17,8 % (13 из 73 пациентов). Помимо боли, пациенты описывали чувство инородного тела или дискомфорта в области промежности. Во всех наблюдениях болевой синдром был оценен как незначительный (1 степени по СТСАЕ) и не требовал медикаментозной коррекции.

Для первичной оценки переносимости и особенностей фармакокинетики КЖП введение биополимера осуществлялось с постепенным увеличением объема с 5 мл до 15 мл. Первым оцениваемым образцом был КЖП в исполнении LIGHT, имеющий минимальные сроки нахождения в тканях (1–1,5 мес) (таблицы 8, 9).

Таблица 8 — Распределение пациентов в зависимости от варианта исполнения КЖП

| Вариант исполнения КЖП | Число пациентов |      |
|------------------------|-----------------|------|
|                        | Абс.            | %    |
| LIGHT                  | 10              | 13,7 |
| MEDIUM                 | 23              | 31,5 |
| LONG                   | 40              | 54,8 |
| Всего                  | 73              | 100  |

Таблица 9 — Распределение пациентов в зависимости от объёма имплантации КЖП

| Объём имплантации КЖП, мл | Число пациентов |      |
|---------------------------|-----------------|------|
|                           | Абс.            | %    |
| 5                         | 15              | 20,6 |
| 10                        | 32              | 43,8 |
| 15                        | 26              | 35,6 |
| Всего                     | 73              | 100  |

Топометрическая МРТ, выполненная на следующие после имплантации сутки, выявила крайне низкую стабильность КЖП в исполнении LIGHT в месте введения независимо от введенного объёма, что выражалось в незначительном остаточном количестве полимера между предстательной железой и прямой кишкой (рисунок 13).

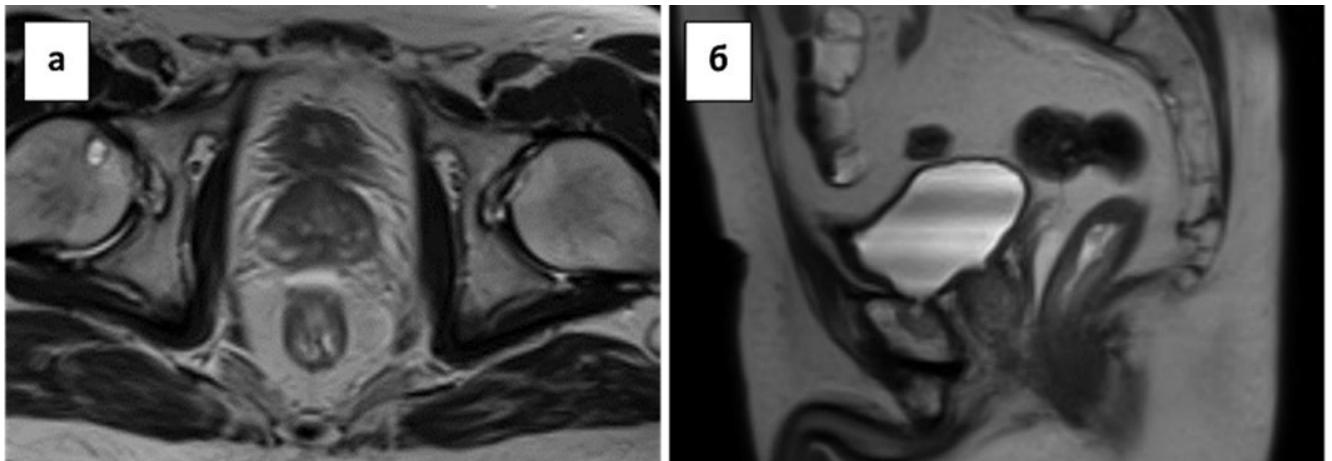


Рисунок 13 — Результаты имплантации КЖП в исполнении LIGHT по данным МРТ на следующие после процедуры сутки: а. (пациент М.) введено 10 мл биополимера (T2-ВИ аксиальный скан); б. (пациент Г.) введено 15 мл биополимера (T2-ВИ сагиттальный скан).

При имплантации КЖП в исполнении MEDIUM лишь у 5 (21,7 %) из 23 пациентов удалось достигнуть расстояния равного или превышающего 1 см между предстательной железой и прямой кишкой, в то время как у наблюдаемых этот показатель был существенно ниже (рисунок 14).

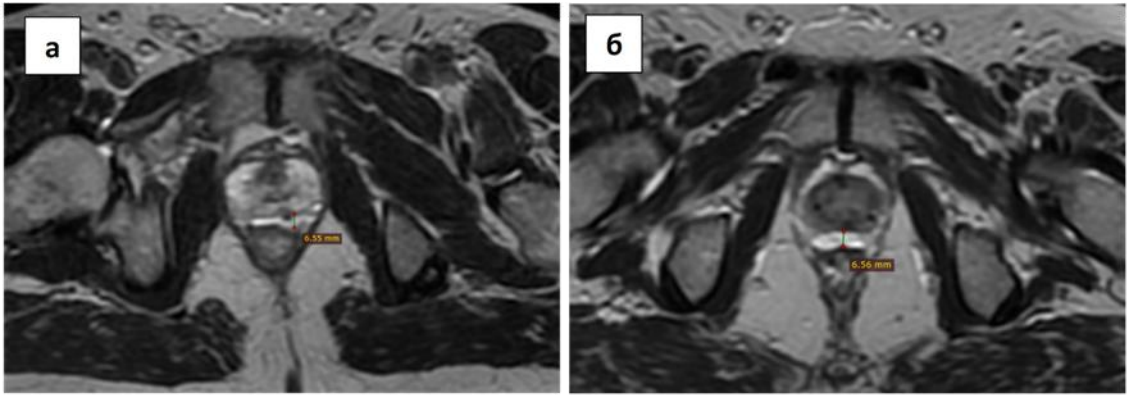


Рисунок 14 — Результаты имплантации КЖП в исполнении MEDIUM по данным МРТ на следующие после процедуры сутки: а. (пациент Б.) введено 10 мл биополимера (Т2-ВИ аксиальный скан); б. (пациент Д.) введено 10 мл биополимера (Т2-ВИ сагиттальный скан).

Столь низкий процент успешной имплантации, характеризующийся созданием минимального требуемого временного пространства между структурами интереса, объясняется выраженной гетерогенностью вводимой биополимерной композиции, состоящей из воды и плотных сшитых частиц коллагена. Значительная потеря жидкостного компонента в течение первых суток за счёт её активной абсорбции (около 60–70 %) ведёт к сокращению формируемого объёма. Как и в случае с вариантом исполнения LIGHT было принято решение о нецелесообразности применения в качестве ПБС КЖП в исполнении MEDIUM.

Наиболее приемлемые результаты были получены при работе с КЖП версии LONG, представленной биополимером с размером микрочастиц 200–360 мкм и заявленными сроками биодegradации 6–12 месяцев. Имплантация КЖП в исполнении LONG осуществлена 40 пациентам. У 27 (67,5 %) из 40 наблюдаемых удалось достигнуть удовлетворительных результатов по созданию дополнительного пространства между простатой и стенкой прямой кишки, что определялось достижением расстояния  $\geq 1$  см по меньшей мере в одной из точек измерения (рисунок 15). Как правило, эти случаи имплантации характеризовались адекватной симметрией сформированного объёма.

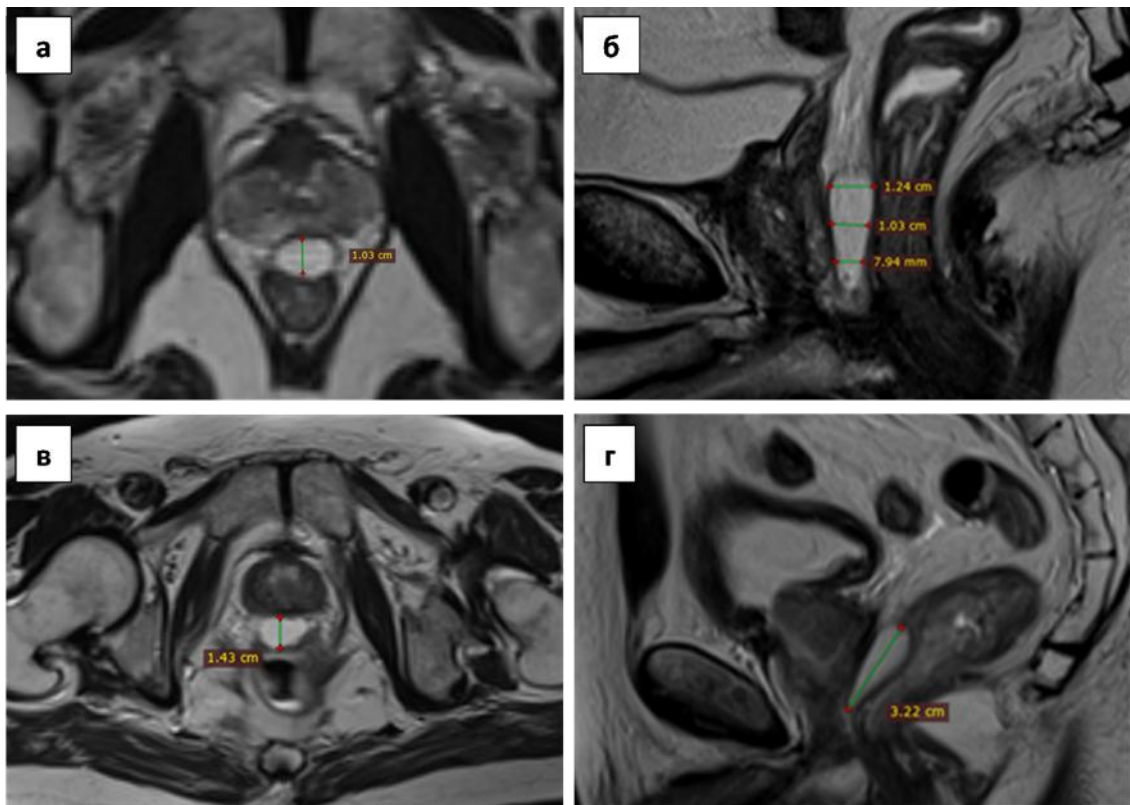


Рисунок 15 — Примеры успешной промежуточной имплантации КЖП в исполнении LONG: а. пациент М. введено 10 мл биополимера (T2-ВИ аксиальный скан); б. тот же пациент (T2-ВИ сагиттальный скан); в. пациент О. введено 15 мл КЖП (T2-ВИ аксиальный скан); г. тот же пациент (T2-ВИ сагиттальный скан).

Среди 27 больных, у которых удалось достигнуть удовлетворительных результатов по созданию дополнительного пространства, величина дистанции между задней поверхностью предстательной железы и передней стенкой прямой кишки составила  $12,8 \pm 2,3$  мм. В связи с недостаточным уровнем стабильности получения требуемого результата при работе с КЖП, детальный анализ пространственных параметров не производился.

У 13 (32,5 %) пациентов отмечены погрешности техники имплантации, ведущие к формированию несимметричного пространства. Они были представлены тремя вариантами: правосторонняя или левосторонняя латерализация и краниальная миграция (рисунок 16). Причинами этих состояний могут быть как выбор неверной точки введения биополимера, так и его фармакокинетика.

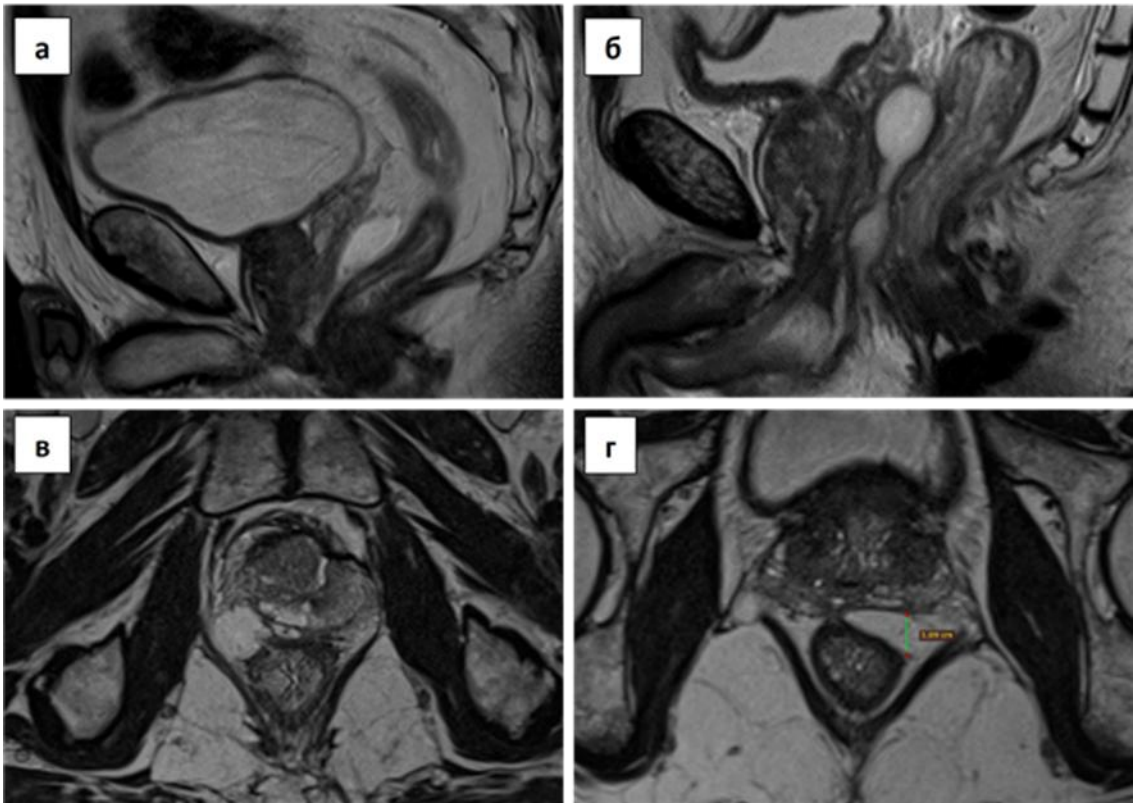


Рисунок 16 — Погрешности техники имплантации КЖП: а. краниальная миграция спейсера с формированием субоптимального пространства (T2-ВИ сагиттальный скан); б. краниальная миграция спейсера с формированием субоптимального пространства (T2-ВИ сагиттальный скан); в. правосторонняя латерализация спейсера с формированием субоптимального пространства (T2-ВИ аксиальный скан); г. левосторонняя латерализация спейсера с формированием субоптимального пространства (T2-ВИ аксиальный скан).

В случае с КЖП столь высокий уровень формирования несимметричного пространства может быть объяснен тем фактом, что для этого биополимера характерен выраженный отрицательный статус ФОИ. В основе процессов достижения имплантированным КЖП окончательного объёма лежит гетерофазный характер коллагена, приводящий к выраженной абсорбции его низкомолекулярной фракции. Это проявляется потерей до 50 % от исходно введенного объёма ПБС в течение первых после имплантации суток. Сокращение (слипание) первично сформированной полости не успевает за резким уменьшением объёма КЖП, что

обуславливает феномен «гипермобильности спейсера» и его миграцию в краниальном или латеральном направлениях.

При проведении контрольных МРТ через 3–12 месяцев после имплантации КЖП у 12 (30 %) из 40 пациентов были отмечены признаки формирования параспейсерного фиброза (рисунок 17).

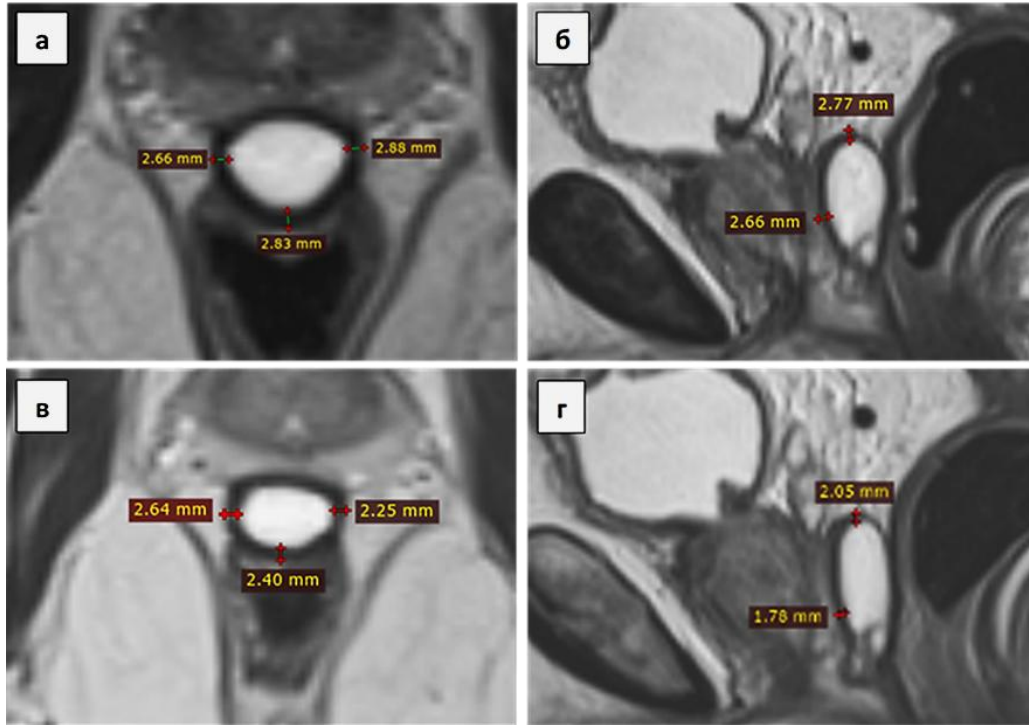


Рисунок 17 — Пример формирования параспейсерного фиброза после имплантации КЖП (пациент С.): а. через 3,5 месяца после имплантации (T2-ВИ аксиальный скан); б. те же сроки (T2-ВИ сагиттальный скан); в. через 9,5 месяцев после имплантации (T2-ВИ аксиальный скан); г. те же сроки (T2-ВИ сагиттальный скан).

Клинически эти состояния никак не проявлялись и с течением времени выраженность фиброзной ткани вокруг имплантированного КЖП уменьшалась. На рисунке 18 приведен клинический пример полной постепенной биодеградации КЖП.

Опыт промежуточной имплантации КЖП отечественного производства был положен в основу патента «Способ снижения лучевой нагрузки на прямую кишку при лечении рака предстательной железы» (патент на изобретение № 2805644 от 23.11.2023 г.).

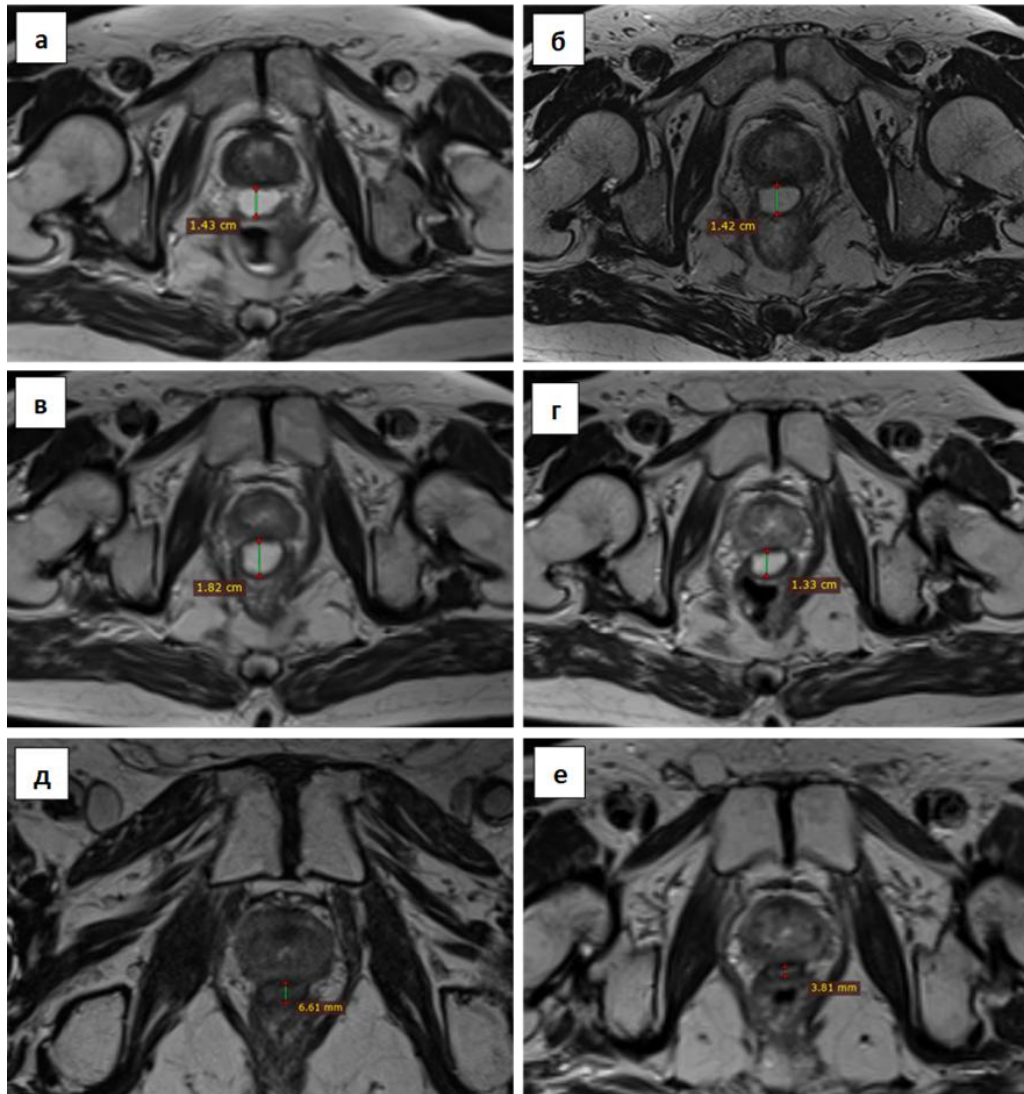


Рисунок 18 — Пример постепенной биodeградации КЖП в исполнении LONG имплантированного в объёме 15 мл (пациент Б.): а. на следующие сутки после имплантации (T2-ВИ аксиальный скан); б. по окончании СТЛТ (14е сутки после имплантации) (T2-ВИ аксиальный скан); в. через 40 дней после имплантации (T2-ВИ аксиальный скан); г. через 3 месяца после имплантации (T2-ВИ аксиальный скан); д. через 12 месяцев после имплантации (T2-ВИ аксиальный скан); е. через 15 месяцев после имплантации (T2-ВИ аксиальный скан).

На основании полученных первичных результатах сделан вывод о приемлемых (удовлетворительных) результатах использования КЖП (Сферо®ГЕЛЬ®) в качестве ПБС и необходимости дальнейшего поиска биополимера иного химического состава с более оптимальными (стабильность и симметричность формируемого пространства) характеристиками.

### **3.1.4. Промежностная имплантация стабилизированной (сшитой) гиалуроновой кислоты**

#### **3.1.4.1. Обоснование выбора стабилизированной (сшитой) гиалуроновой кислоты в качестве спейсера**

В 2020 году за рубежом получил регистрационное удостоверение первый биодegradуемый спейсер на основе 1,8 % СГК ([www.barrigel.com](http://www.barrigel.com)). Предшествующий опыт использования ПЭГ в качестве ПБС выявил ряд негативных аспектов, присущих этому гидрогелю: быстрая полимеризация (5–7 секунд) обуславливает отсутствие достаточного времени для коррекции формируемого объёма, что ведёт к асимметрии пространства и НИКС; появление УЗИ-артефактов из-за загустения биополимера, затрудняющее визуальный контроль положения иглы; отсутствие эффективных консервативных методов коррекции осложнений процедуры имплантации. Разработка спейсера Barrigel® осуществлялась с учётом этих недостатков, которые благодаря структуре СГК удалось полностью нивелировать [79, 80].

На российском рынке существует ряд образцов СГК, зарегистрированных в качестве косметологических или «интимных» филлеров, применяемых для коррекции объёма мягких тканей в урогенитальной зоне пациентов обеих полов. Большинство из них имеет зарубежное происхождение, что не позволяет проводить официальные юридические процедуры по расширению показаний в случае успешного их применения в роли ПБС. На основании опубликованного зарубежного материала, а также собственного опыта имплантации спейсеров различного химического состава в качестве наиболее перспективного образца нами был отобран «интимный» филлер на основе 2,4 % СГК EsteFILL intim® (ООО «Терлазурра», Россия).

Гиалуроновая кислота является естественным полисахаридом и высокомолекулярным гликозаминогликаном, присутствующим в организме животных и человека, являясь одним из основных компонентов внеклеточного

матрикса. После определенного периода времени введенная в ткани СГК распадается под воздействием ферментов (гиалуронидаз).

В основе высокой эффективности и безопасности российского изделия медицинского назначения лежит методика получения СГК неживотного происхождения способом микробной ферментации. Эта методика схожа с запатентованной за рубежом технологией NASHA (Non-Animal Stabilized Hyaluronic Acid). Для производства биополимера применяется гиалуронат натрия с молекулярной массой от 1,5 МДа до 3,0 МДа. Изделие представлено стерильным прозрачным апирогенным биосовместимым биodeградируемым гиалуроновым гелем, имеющим вязкоэластичную консистенцию. Основные характеристики «EsteFILL intim» представлены в таблице 10.

Таблица 10 — Основные характеристики гидрогеля «EsteFILL intim»

|  |                            |                             |
|--|----------------------------|-----------------------------|
| Состав                                 | натрия гиалуронат          | 24 мг/мл (2,4 %)            |
|  | натрия гидроксид           | 1,85 мг/мл                  |
|  | *BDDE                      | 4,2 мг/мл                   |
|  | остаточное содержание BDDE | < 0,0002 %                  |
| G' (модуль вязкости)                   |                            | 440,4 (Па)                  |
| G'' (модуль упругости)                 |                            | 43,3 (Па)                   |
| рН                                     |                            | 7,2                         |
| продолжительность биodeградации        |                            | 7–12 мес. (макс до 18 мес.) |
| степень ретикуляции гиалуроната натрия |                            | очень высокая               |
| степень стабилизации                   |                            | ++                          |
| эндотоксины                            |                            | < 0,5 ЕЭ/мг                 |
| показатель когезивности                |                            | высокий                     |

\*BDDE- бутандиолдиглицеდიловый эфир, используемый для стабилизации (сшивания)гиалуроновой кислоты

Клиническое применение медицинского изделия EsteFILL intim® одобрено для введения в урогенитальную область, включая подслизистую имплантацию (приложение № 4) (решение на использование медицинского изделия для инъекционного введения № РЗН 2019/8924). Опубликован опыт, доказывающий безопасность имплантации 2,4 % СГК у женщин для коррекции стрессового недержания мочи [1].

Первичный опыт промежуточной имплантации 2,4 % СГК отечественного производства в группе из 5 пациентов РПЖ (вводимый объём 4–6 мл) дал основание рассматривать этот полимер в качестве ПБС с оптимальными характеристиками относительно параметров формируемого дополнительного пространства между железой и прямой кишкой. Непосредственные результаты имплантации 2,4 % СГК подробно рассмотрены в главе 4

### **3.2. Непосредственные результаты имплантации стабилизированной гиалуроновой кислоты**

Дизайн данной части исследования одобрен ЛЭК (протокол № 16 от 21.09.2023 г.) и утверждён в качестве перспективной научно-исследовательской работы проблемной комиссией (протокол № 125 от 25.09.2023 г.) и Ученым советом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (протокол № 8 от 26.09.2023 г.).

В анализ непосредственных результатов имплантации СГК включена оценка нежелательных явлений и осложнений, ассоциированных с химическим составом вводимого биополимера и инвазивностью процедуры имплантации, характеристик формируемого дополнительного пространства между предстательной железой и стенкой прямой кишки, а также степени снижения величины радиационной нагрузки на последнюю.

#### **3.2.1. Краткая характеристика материалов исследования**

Все процедуры промежуточного введения 2,4 % СГК выполнялись в период с сентября 2023 года по май 2024 года одним специалистом.

Продолжительность имплантации ПБС занимала не более 15 минут, в среднем —  $8,5 \pm 1,95$  (5–15) минут. Во всех случаях применялась канюльная техника имплантации при помощи филлерной тупоконечной иглы.

Попытка осуществить введение СГК изначально предпринята у 52 больных. Успешная имплантация выполнена в 48 (92,3 %) из 52 случаев, вошедших в

последующий анализ. Четверо (7,7 %) из 52 больных были исключены из исследования в связи с возникновением потенциальных рисков вероятных осложнений. Решение воздержаться от введения биополимера было связано со следующими причинами:

— непреднамеренное попадание незначительного объёма воздуха в пространство между предстательной железой и прямой кишкой на этапе первичного введения ПБС (два пациента). Это привело к появлению УЗИ-артефактов и потере анатомических ориентиров в области так называемого «слоя»;

— существенное рубцевание параректальной клетчатки на уровне предстательной железы, как следствие перенесённого острого простатита в анамнезе. Продвижение иглы в таких условиях повышало риски перфорации стенки кишки, включая процесс последующего формирования дополнительного пространства (один пациент);

— значительные сложности при прохождении тупоконечной иглы через выраженные фиброзные слои промежностного апоневроза (один пациент).

В зависимости от объёма имплантируемой СГК были выделены три группы: 4 мл (I группа) — 6 (12,5 %) пациентов, 6 мл (II группа) — 21 (43,75 %) и 8 мл (III группа) — 21 (43,75 %). Значимых различий по возрасту ( $p=0,31$ ), индексу массы тела ( $p=0,58$ ), уровню ПСА ( $p=0,9$ ) и объёму простаты ( $p=0,12$ ) выявлено не было.

### **3.2.2. Осложнения имплантации спейсера**

Не было отмечено ни одного случая НИКС у всех 48 пациентов. Не было зарегистрировано повреждения других анатомических структур (сосуды, капсула предстательной железы, уретра, луковица полового члена) в зоне имплантации.

Ни у одного из пациентов не зафиксировано развития каких-либо инфекционно-воспалительных осложнений, ассоциированных с процедурой имплантации ПБС.

Не зафиксировано аллергических, воспалительных и иных реакций тканей организма на компоненты имплантируемого ПБС. Контрольная МРТ органов

малого таза, выполненная через 3–14 месяцев после имплантации, продемонстрировала отсутствие признаков развития параспейсерного фиброза у всех обследованных пациентов (рисунок 19).

Клинические проявления были представлены наличием у одного пациента (2,1 %) жалоб на чувство лёгкого дискомфорта в виде ощущения инородного тела в области промежности. Данное состояние не требовало коррекции и самостоятельно купировалось к окончанию курса СТЛТ РПЖ. Других жалоб, связанных с имплантацией СГК, на протяжении всего периода лечения и последующего наблюдения (минимально — 7 месяцев, максимально — 15 месяцев) не отмечено.

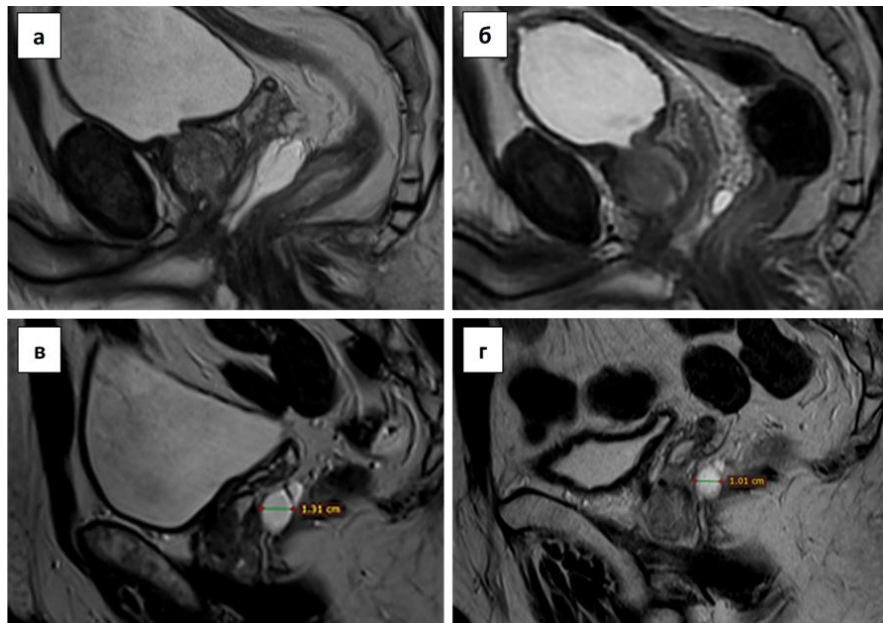


Рисунок 19 — Примеры биодegradации имплантированной СГК: а. пациент В. введено 4 мл биополимера. Топометрическая МРТ на следующие сутки после имплантации (Т2-ВИ аксиальный скан); б. тот же пациент через 12 месяцев (Т2-ВИ аксиальный скан): отмечается существенное сокращение объёма введенного полимера без каких-либо явлений формирования фиброза; в. пациент П. введено 6 мл биополимера. Топометрическая МРТ на следующие сутки после имплантации (Т2-ВИ аксиальный скан); г. тот же пациент через 14 месяцев (Т2-ВИ аксиальный скан): отмечается незначительная биодegradация СГК без видимых признаков образования фиброзной псевдокапсулы вокруг имплантированного полимера.

### 3.2.3. Характеристики формируемого пространства

Финальный объём имплантации. Исследование закономерностей достижения ФОИ на примере пациентов всех трёх групп показало, что используемая 2,4 % СГК отечественного производства обладает выраженными гидрогелевыми свойствами, то есть способностью связывать и удерживать в своей полимерной структуре молекулы воды. Средние значения ФОИ, рассчитанного на следующие после имплантации сутки после введения 4, 6 и 8 мл составило  $5,1 \pm 0,1$  (5,2–5,4),  $7,9 \pm 0,1$  (7,7–8,2) и  $10,6 \pm 0,2$  (10,1–11,0) мл соответственно. Таким образом, увеличение объёма полимера за счёт его гидратации в I, II и III группах составило  $1,3 \pm 0,1$  (1,1–1,4) мл,  $1,9 \pm 0,1$  (1,7–2,2) мл и  $2,6 \pm 0,2$  (2,1–3,0) мл соответственно. Относительная величина показателя гидратации в паре имплантированный объём/ФОИ выраженная в процентах в исследуемых группах больных практически не различалась, составляя  $24,3 \pm 1,7$  (21,5–25,9) %,  $24,4 \pm 1,1$  (22,1–26,8) % и  $24,4 \pm 1,7$  (20,7–27,2) % соответственно (рисунок 20).

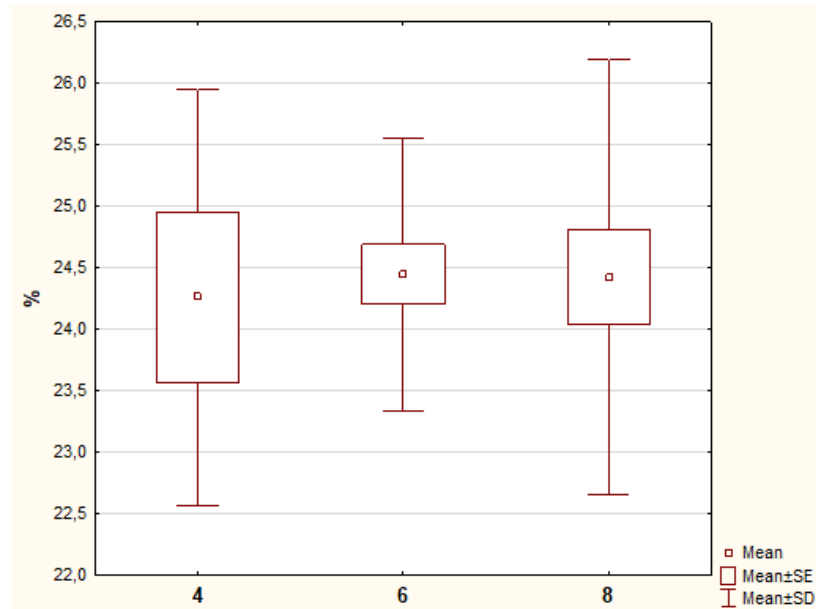


Рисунок 20 — Показатель гидратации 2,4 % СГК.

Таким образом, в общей когорте наблюдаемых больных отмечено увеличение ФОИ на  $24,4 \pm 1,5$  (20,7–27,3) % относительно первично имплантируемого объёма СГК.

Доказанная средняя 25 % гидратация 2,4 % СГК отечественного производства играет важную роль в достижении оптимальных параметров формируемого пространства между предстательной железой и стенкой прямой кишки. Очевидно, что увеличение имплантируемого объема биополимера, ограниченного плотноэластической поверхностью предстательной железы сверху и высоким положительным давлением в просвете прямой кишки снизу, создаваемым мышечным тонусом, а также скоплением газа и каловых масс, осуществляется в направлениях наименьшего сопротивления (рисунок 21).

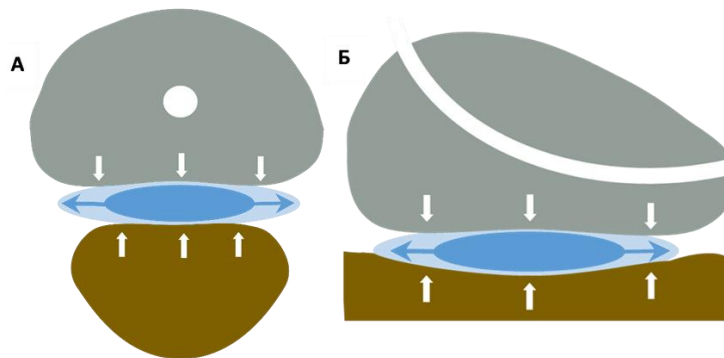


Рисунок 21 — Постимплантационная корректировка *in vivo* формируемого парапростатического пространства, наблюдаемая при использовании в качестве ПБС 2,4 % СГК отечественного производства: А. аксиальный скан; Б. сагиттальный скан.

Эта особенность фармакокинетики оцениваемого биополимера позволяет достигнуть более равномерного конечного распределения спейсера в зоне введения и компенсировать недостатки первично субоптимальной имплантации. Анализ зарубежной литературы, посвященной изучению различных аспектов применения ПБС, показал отсутствие информации относительно влияния гидратации спейсеров на результаты их применения, что дало основание предложить новый термин, описывающий этот феномен — «постимплантационная корректировка *in vivo*», достаточно точно характеризующий суть наблюдаемых процессов.

Максимальный размер формируемого пространства. У всех 48 (100 %) больных удалось достигнуть расстояния  $\geq 1$  см по меньшей мере в одной из девяти точек измерения (по три на уровне апекса, базиса и средней части предстательной

железы). Средние значения основных оцениваемых пространственных параметров приведены в таблице 11.

Таблица 11 — Пространственные характеристики формируемого пространства

| Группа     | МРФП-А (см)       | МРФП-С (см)        | МРФП-Б (см)       |
|------------|-------------------|--------------------|-------------------|
| I (4 мл)   | 0,9±0,2 (0,6–1,2) | 1,4±0,3 (1,0–1,9)  | 1,3±0,3 (0,9–1,9) |
| II (6 мл)  | 0,9±0,3 (0,4–1,4) | 1,3±0,2 (1,0–1,8)  | 1,3±0,3 (0,9–1,7) |
| III (8 мл) | 0,9±0,3 (0,2–1,7) | 1,5±0,3 (0,8–2,24) | 1,6±0,4 (1,0–2,5) |

Результаты имплантации различных объёмов СГК иллюстрированы рисунком 22.

Значимых различий по показателю МРФП-А в группах получено не было ( $p=0,9$ ). Обращает на себя внимание фактически идентичные значения достигнутого максимального расстояния на уровне апекса железы, независимо от имплантируемого объёма СГК, что указывает на существенную роль в вопросах эффективного применения ПБС не только объёма и характеристик биополимера, но и техники его имплантации.

Наибольшие значения МРФП на уровне средней части железы и её базиса достигнуты при имплантации 8 мл СГК. Общее групповое сравнение по показателю МРФП-С не выявило значимых различий ( $p=0,09$ ), в то время как при парном анализе результатов имплантации 6 и 8 мл СГК разница была более существенной ( $p=0,018$ ). Схожие закономерности получены и при оценке полученных значений МРФП-Б с той лишь разницей, что сопоставление во всех трёх группах ( $p=0,03$ ), а также в паре имплантации 6 и 8 мл ( $p=0,004$ ) носило значимый характер. Обращают на себя внимание относительно высокие результаты в достижении требуемых расстояний при использовании небольшого, равного 4 мл объёма СГК. Этот феномен может быть объяснен двумя причинами: высокие реологические свойства исследуемого биополимерного образца (в первую очередь когезивность, то есть способность гидрогеля противостоять разобщению его отдельных частиц) и преимущественно болюсная техника имплантации в одну

точку с формированием шаровидного дополнительного пространства между простатой и стенкой прямой кишки.

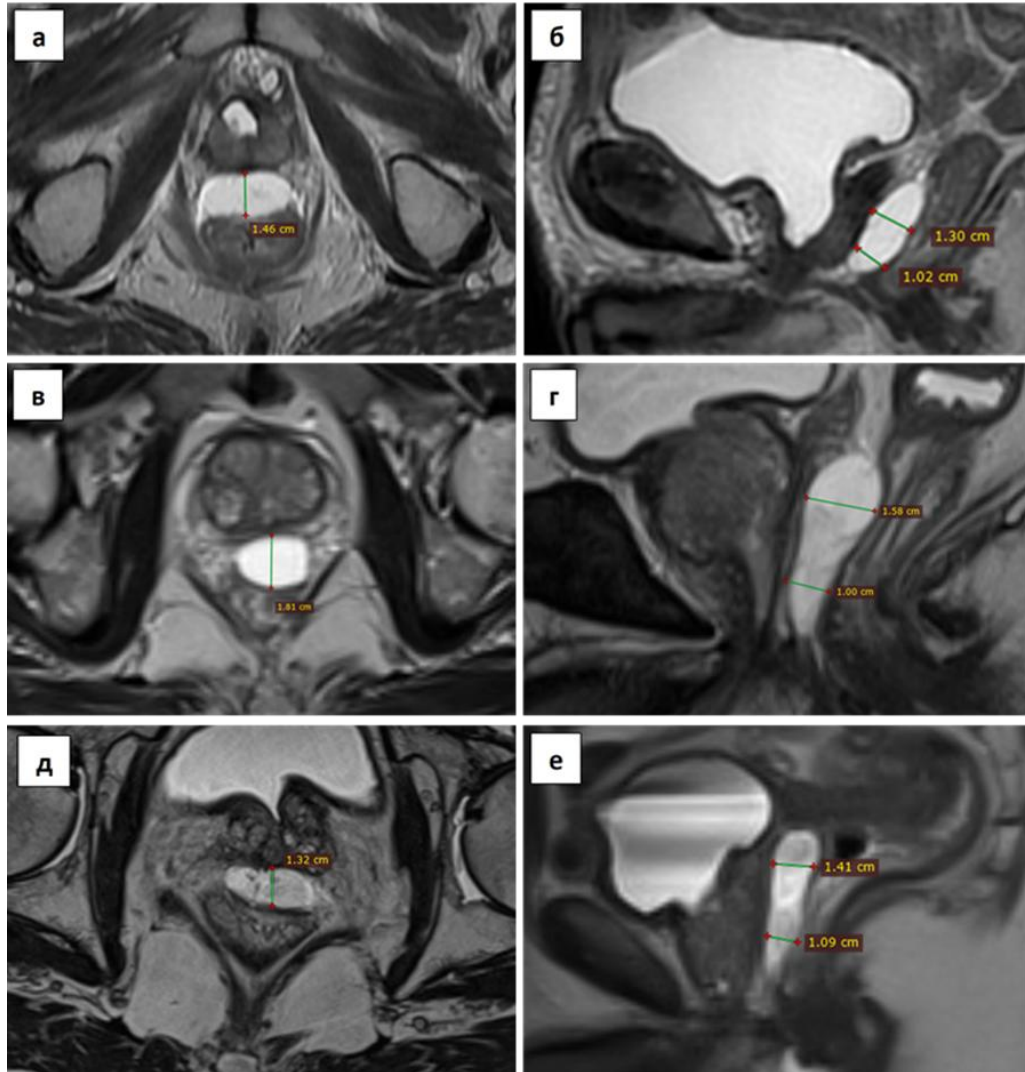


Рисунок 22 — Примеры успешной промежуточной имплантации SGK (топометрическая МРТ, выполненная на следующие после введения биополимера сутки): а. пациент М. введено 4 мл SGK (T2-ВИ аксиальный скан); б. тот же пациент (T2-ВИ сагиттальный скан); в. пациент О. введено 6 мл SGK (T2-ВИ аксиальный скан); г. тот же пациент (T2-ВИ сагиттальный скан); д. пациент К. введено 8 мл SGK (T2-ВИ аксиальный скан); е. тот же пациент (T2-ВИ сагиттальный скан).

Индекс симметричности имплантации спейсера. У двух пациентов (4,2 %) имплантация сопровождалась значительной латеритизацией биополимера, приведшей к несимметричному формированию пространства. В одном (2,1 %) наблюдении из-за погрешности техники имплантации отмечено частичное

введение биополимера в клетчатку перед урогенитальным апоневрозом, не оказавшее существенного влияния на достижение необходимого расстояния между железой и кишкой (рисунок 23).

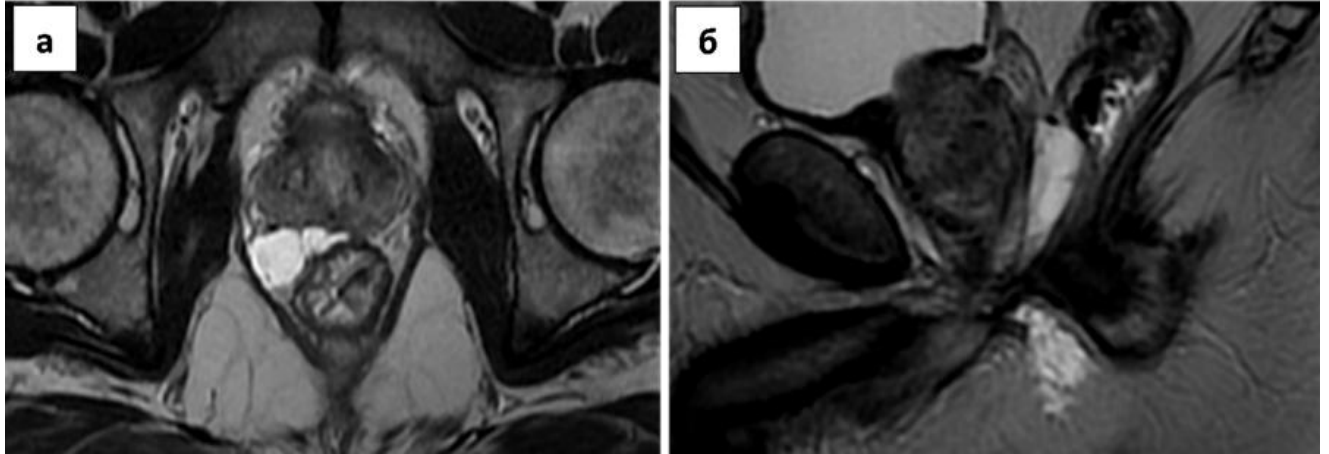


Рисунок 23 — Погрешности техники имплантации СГК: а. правосторонняя латерализация спейсера с формированием субоптимального пространства (аксиальный скан); б. частичное ведение ПДС в клетчатку перед урогенитальной диафрагмой (сагиттальный скан).

В таблице 12 представлены результаты измерения расстояний между предстательной железой и передней стенкой прямой кишки в девяти стандартных точках, выраженное баллами по Grossman С.Е. и соавт. [41]

Таблица 12 — Общий счёт баллов для каждого из уровней измерения

| Группа     | апекс         |              |               | средняя часть |              |               | базис        |              |               |
|------------|---------------|--------------|---------------|---------------|--------------|---------------|--------------|--------------|---------------|
|            | балл          |              |               | балл          |              |               | балл         |              |               |
|            | 0             | 1            | 2             | 0             | 1            | 2             | 0            | 1            | 2             |
| I (4 мл)   | 2<br>(33,33)* | 3<br>(50,0)  | 1<br>(16,67)  | 1<br>(16,67)  | 2<br>(33,33) | 3<br>(50,0)   | 2<br>(33,33) | 1<br>(16,67) | 3<br>(50,0)   |
| II (6 мл)  | 3<br>(14,28)  | 9<br>(42,86) | 9<br>(42,86)  | —             | 6<br>(28,57) | 15<br>(71,43) | 1<br>(4,76)  | 5<br>(23,81) | 15<br>(71,43) |
| III (8 мл) | 3<br>(14,28)  | 7<br>(33,33) | 11<br>(52,38) | 1<br>(4,76)   | 3<br>(14,28) | 17<br>(80,95) | —            | 1<br>(4,76)  | 20<br>(95,24) |

\*в скобках указаны %

Промежностное введение 4 мл СГК позволило достигнуть оптимальной симметричности формируемого пространства (2 балла по Grossman С.Е. и соавт.) лишь у одного (16,7 %) пациента. Увеличение объёма ПБС до 6 мл повысило число таких наблюдений практически в два раза — до 28,6 %. Наилучшие показатели ИСИС отмечены в III группе — имплантация 8 мл биополимера позволила достигнуть ИСИС, равного 2 баллам у 57 % больных (таблица 13).

Таблица 13 – Итоговое значение ИСИС

| Группа     | ИСИС (балл) |             |              |
|------------|-------------|-------------|--------------|
|            | 0           | 1           | 1            |
| I (4 мл)   | 3 (50,0 %)  | 2 (33,33 %) | 1 (16,76 %)  |
| II (6 л)   | 4 (19,05 %) | 11 (52,38%) | 6 (28,57 %)  |
| III (8 мл) | 3 (14,28 %) | 6 (28,57 %) | 12 (57,15 %) |

Контрольные МРТ, выполненные по окончании лучевого лечения (13–15 суток после имплантации ПБС) и через 3 месяца, продемонстрировали фактически полное соответствие формы и объёма сформированного пространства относительно аналогичных показателей на топометрической МРТ (1-е сутки после имплантации).

Заявленные производителем средние сроки нахождения в тканях 2,4 % СГК отечественного производства лежат в интервале от 7 до 12 месяцев (в среднем 8–9 месяцев), максимально — до 18 месяцев. Была оценена степень биодеградации у первых 10 пациентов через 12 месяцев после введения ПБС. Минимальная резорбция относительно достигнутого в первые сутки после имплантации ФОИ составила 38,7 %, максимальная — 91,3 %.

### 3.2.4. Влияние имплантации спейсера на распределение дозы

В часть исследования, посвященной оценке влияния промежуточной имплантации ПБС на дозиметрические расчёты лечебных планов, было включено 20 из 48 пациентов общей группы: у 9 (45 %) наблюдаемых было введено 6 мл СГК, у оставшихся 11 (55 %) — 8 мл. В качестве лучевого лечения всем пациентам планировалась СТЛТ по одному режиму фракционирования: подведение

запланированной СОД в 36,25 Гр (эквивалентно 90,6 Гр подведенным в режиме стандартного фракционирования дозы) за пять фракций с РОД 7,25 Гр.

Для реализации поставленной задачи в группе пациентов (n=20), отобранной для оценки дозиметрического выигрыша за счёт имплантации ПБС, каждому из наблюдаемых рассчитывалось по два плана: первичный (симуляционный дозиметрический план) и повторный (лечебный) на основе КТ/МРТ, выполненных как минимум через сутки после имплантации (рисунок 24).

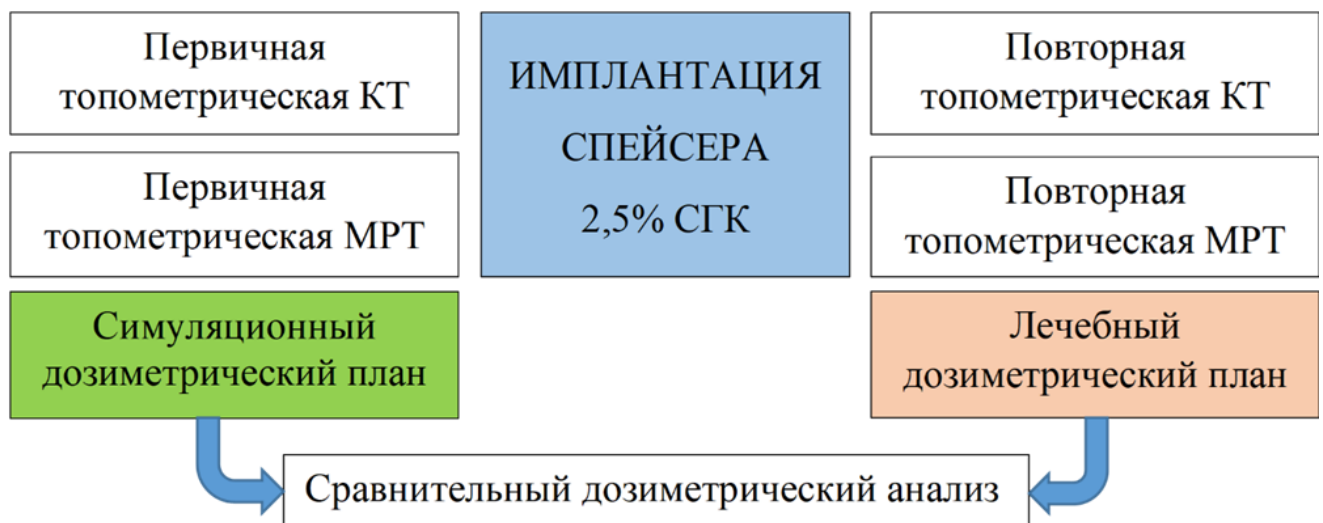


Рисунок 24 — Дизайн исследования по оценке изменений величины радиационной нагрузки на область прямой кишки за счёт имплантации ПБС.

Сравнительный анализ производился в общей группе пациентов независимо от объёма имплантируемого полимера. Всего было проанализировано 40 дозиметрических планов (по два для каждого пациента).

Клинический объём облучения (СТV), в который входила предстательная железа и проксимальная треть семенных пузырьков, составил  $41,5 \pm 18,1$  (13,5–82,4) см<sup>3</sup>. Планируемые объёмы облучения (РТV) до и после введения ПБС практически не отличались, составляя  $63,6 \pm 24,2$  (25,5–116,3) см<sup>3</sup> и  $63,6 \pm 24,4$  (25,2–116,3) см<sup>3</sup> соответственно (p=0,96). Наличие минимальных расхождений по объёму анизотропического РТВ объясняется деформацией контуров простаты спейсером, наиболее существенной в области её задней поверхности.

В таблице 14 приведены средние значения дозиметрических переменных, описывающих качество покрытия мишени предписанной дозой.

Таблица 14 — Качество покрытия мишени (PTV) предписанной дозой

| Дозиметрическая переменная | Сравниваемые группы      |                          | p    |
|----------------------------|--------------------------|--------------------------|------|
|                            | до имплантации           | после имплантации        |      |
| $D_{\min}$ (%)             | 96,6±0,9 (95,0–98,4)     | 96,8±0,9 (95,2–98,5)     | 0,5  |
| $D_{95\%}$ (%)             | 100,1±0,05 (100,0–100,2) | 100,1±0,03 (100,0–100,1) | 0,27 |
| $V_{100\%}$ (%)            | 96,7±1,07 (95,1–99,0)    | 96,4±0,8 (95,1–97,9)     | 0,26 |
| $D_{0,03cc}$ (%)           | 102,5±0,5 (101,8–103,5)  | 102,7±0,5 (101,9–103,9)  | 0,19 |

Из приведенных в таблице 14 данных видно, что у всех пациентов удалось достигнуть минимальных требуемых значений. Отсутствие значимых различий между анализируемыми показателями подводимой к PTV дозы существенно повышает достоверность выявленных различий по величине радиационной нагрузки на область прямой кишки, так как указывает на схожесть алгоритмов оптимизации сравниваемых дозиметрических планов.

При расчётах всех планов удалось достигнуть требуемых минимальных ограничений к величине подводимой дозы на область основных критических органов (мочевой пузырь, головки бедренных костей), учитываемых при лучевом лечении РПЖ. В таблице 15 приведены значения переменных, описывающих величину радиационной нагрузки на область прямой кишки, до и после имплантации 2,4 % СГК отечественного производства.

Таблица 15 — Радиационная нагрузка на прямую кишку

| Дозиметрическая переменная | Сравниваемые группы  |                      | p      |
|----------------------------|----------------------|----------------------|--------|
|                            | до имплантации       | после имплантации    |        |
| $D_{\text{mean}}$ (%)      | 34,3±4,1 (22,6–40,7) | 25,0±3,5 (18,6–30,4) | 0,0001 |
| $D_{0,1cc}$ (Гр)           | 36,5±0,2 (36,2–36,9) | 28,6±2,9 (23,8–34,2) | 0,0001 |
| $D_{2cc}$ (Гр)             | 32,7±1,3 (29,9–34,5) | 22,4±2,2 (18,3–26,8) | 0,0001 |
| $D_{5cc}$ (Гр)             | 27,5±1,8 (25,1–32,2) | 19,2±1,9 (15,6–22,5) | 0,0001 |
| $V_{50\%}$ (%)             | 32,2±2,6 (22,7–33,6) | 13,5±3,7 (6,8–21,2)  | 0,0001 |
| $V_{75\%}$ (%)             | 9,9±0,7 (8,2–11,0)   | 0,7±0,9 (0,0–3,6)    | 0,0001 |

Снижение величины средней дозы ( $D_{\text{mean}}$ ) на область прямой кишки после имплантации ПБС составило  $9,3 \pm 2,2 (3,9-13,5)$  %, что приблизительно соответствует 30 % редукции —  $26,9 \pm 5,8 (17,7-36,3)$  % (таблица 16).

Таблица 16 — Снижение величины радиационной нагрузки на область прямой кишки за счёт имплантации ПБС

| Дозиметрическая переменная | Величина радиотерапевтического выигрыша |                             |
|----------------------------|---|-----------------------------|
|                            | Абс.                                    | %                           |
| $D_{\text{mean}}$ (%)      | $9,3 \pm 2,2 (3,9-13,5)$                | $26,9 \pm 5,8 (17,7-36,3)$  |
| $D_{0,1\text{cc}}$ (Гр)    | $7,8 \pm 2,9 (2,5-12,7)$                | $21,5 \pm 7,9 (6,8-34,8)$   |
| $D_{2\text{cc}}$ (Гр)      | $10,3 \pm 2,1 (7,4-15,4)$               | $31,5 \pm 6,1 (22,0-44,9)$  |
| $D_{5\text{cc}}$ (Гр)      | $8,3 \pm 2,2 (5,2-14,5)$                | $30,1 \pm 6,8 (18,8-47,8)$  |
| $V_{50\%}$ (%)             | $18,8 \pm 3,4 (11,8-26,6)$              | $58,4 \pm 10,2 (35,8-79,6)$ |
| $V_{75\%}$ (%)             | $9,1 \pm 0,9 (6,8-10,9)$                | $92,8 \pm 8,7 (65,2-100,0)$ |

В зависимости от оцениваемой дозиметрической переменной величина радиотерапевтического выигрыша лежала в интервале от 21,5 % до 92,8 % ( $p < 0,0001$ ) (таб. 16). Снижение дозы по одному из наиболее валидизированных и употребимых на практике показателю  $D_{2\text{cc}}$  составило 31,5 % ( $p < 0,0001$ ).

Очевидные преимущества промежуточной имплантации ПБС наглядно демонстрируются клиническим примером (рисунок 25).

Таким образом, процедура установки спейсера на основе SGK практически полностью лишена клинически значимых осложнений, требующих лечения. Характеристики формируемого пространства (финальный объём имплантации, максимальный размер формируемого пространства и индекс симметричности) показывают удовлетворительные результаты, позволяющие значительно снизить величину радиационной нагрузки на стенку прямой кишки.

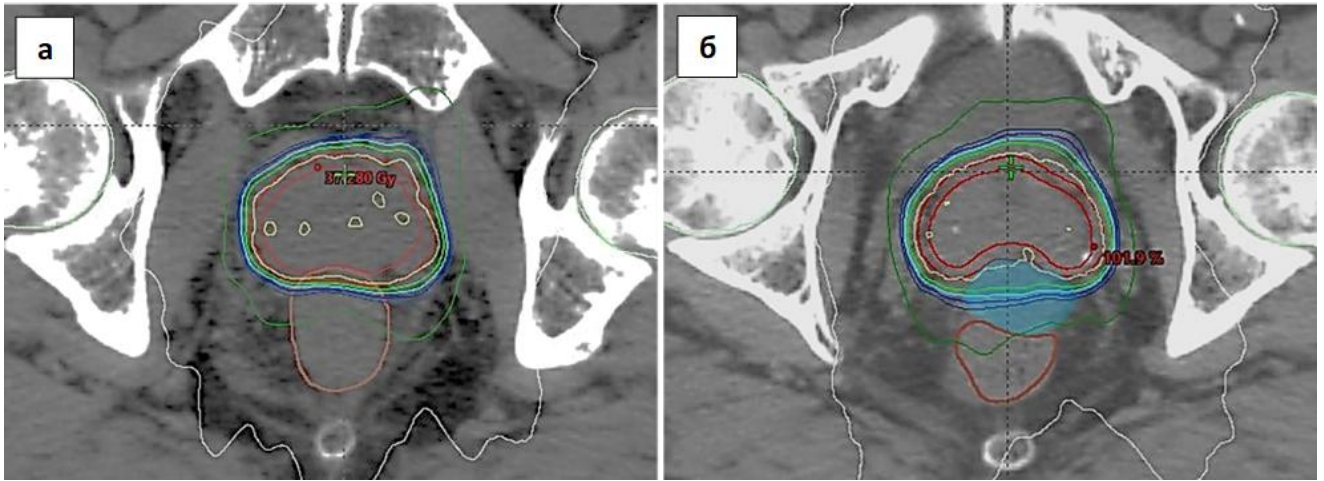


Рисунок 25 — Роль имплантации ПБС в снижении величины радиационной нагрузки на область прямой кишки (пациент Д.): а. стандартное дозовое распределение без спейсера (70 % от предписанной дозы (90,6 Гр экв) включает 1/3 часть прямой кишки; б. изодозное распределение после имплантации 2,4 % СГК (70 % от предписанной дозы (90,6 Гр экв)) не доходит до передней стенки прямой кишки). Голубым цветом выделен ФОИ спейсера.

### 3.3. Роль промежуточной имплантации парапростатического спейсера в сохранении постлучевого статуса эректильной функции

#### 3.3.1. Методика исследования механизмов снижения лучевой нагрузки на сосудистые эректильные критические органы

В основу дизайна части исследования, посвящённой изучению причин влияния имплантации спейсера на ЭФ, легли две гипотезы о предположительном механизме влияния промежуточной имплантации ПБС на снижение величины подводимой к сосудистым ЭрКО дозы и, как следствие, сохранение постлучевого статуса ЭФ:

1. временное изменение взаимной топографии сосудистых ЭрКО относительно предстательной железы после имплантации ПБС;
2. более оптимальное пространственное распределение радиационной нагрузки на область сосудистых ЭрКО вследствие снижения ограничивающей

дозиметрические расчёты роли прилежащей к мишени облучения передней стенки прямой кишки.

Для расчётов использовались ранее описанные топометрические КТ и МРТ полученные перед имплантацией ПБС и после неё.

T2-ВИ (axial T2 space) применялись для оконтуривания границ предстательной железы, проксимальной 1/3 семенных пузырьков и основных критических органов (прямая кишка, мочевого пузыря, головки бедренных костей). Выбор последовательности axial T2-tirm основан на точной визуализации сосудистых ЭрКО, в первую очередь ВПА. Характеристики этой МР-последовательности позволяют получить высокое качество визуализации сосудов, а небольшая толщина среза (1–2 мм) — реконструкцию недостающих корональных или фронтальных и сагиттальных изображений. Помимо аксиального сканирования, использовалась реконструкция coronal TIRM для оконтуривания дополнительных сосудистых ЭрКО — так называемых базальных структур полового члена, к числу которых относятся ЛПЧ и НКТ.

Идентификация границ анатомических структур интереса, их оконтуривание и оценка взаимной топографической анатомии осуществлялись в соответствии с ранее описанной методикой [5].

Границами верхушки и основания простаты были определены плоскости, проходящие на 5 мм дистальнее и проксимальнее уровней появления ткани железы при аксиальном сканировании МРТ. Оценивались следующие пространственные параметры:

— апикально-бульбарное расстояние (АБР) — расстояние между наиболее выступающей точкой наружной поверхности предстательной железы в области её апекса и ближайшей к ней точкой наружного контура ЛПЧ, измеренное в корональной (сагиттальной) плоскости сканирования;

— апикально-артериальное расстояние (справа, слева) (ААР) — расстояние между наиболее выступающей точкой наружного контура предстательной железы в области её апекса и ВПА, измеренное в аксиальной плоскости сканирования;

— простато-артериальное расстояние (справа, слева) (ПАР) — расстояние между наиболее выступающей точкой заднебоковой поверхности предстательной железы на уровне её средней трети и ВПА, измеренное в аксиальной плоскости сканирования;

— базально-артериальное расстояние (справа, слева) (БАР) — расстояние между наиболее выступающей точкой наружного контура предстательной железы в области её базиса и ВПА, измеренное в аксиальной плоскости сканирования;

— апикально-кавернозное расстояние (справа, слева) (АКР) — расстояние между наиболее выступающей точкой наружного контура предстательной железы в области её апекса и ближайшей к ней точкой наружного контура НКТ, измеренное в корональной (сагиттальной) плоскости сканирования (рисунок 26).

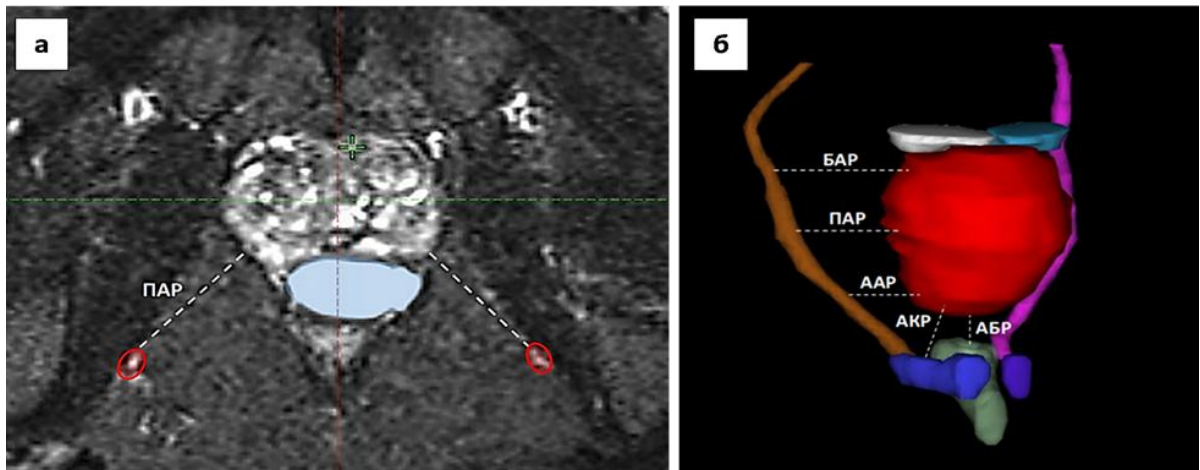


Рисунок 26 — Оцениваемые пространственные параметры: а. ВПА в канале Алкокс (красный контур); белой пунктирной линией отмечено простато-артериальное расстояние (ПАР); объём ПБС (голубой цвет) (axial T2-tirm); б. 3D-модель предстательной железы, проксимальной трети семенных пузырьков и сосудистых ЭрКО с точками измерений.

Был разработан алгоритм, позволяющий с высокой точностью оценить минимальные изменения топографической анатомии в области имплантации ПБС. Он состоял из следующих этапов:

1. программное совмещение на базе планирующей системы Eclipse версии 4.0 (Varian Medical System) первичных топометрических КТ и axial T2-space

(совмещение по кальцинатам или контурам предстательной железы) для оконтуривания мишени и стандартных критических органов (мочевой пузырь, головки бедренных костей и прямая кишка);

2. совмещение первичных топометрических КТ и axial T2-tirm (совмещение по костям таза) для оконтуривания сосудистых ЭрКО (ВПА, ЛПЧ и НКТ);

3. совмещение постимплантационных КТ и axial T2-space (совмещение по рентген-контрастным маркерам) для оконтуривания мишени и стандартных критических органов;

4. совмещение постимплантационных КТ и axial T2-tirm (совмещение по костям таза) для оконтуривания сосудистых ЭрКО;

5. создание дублирующей постимплантационной КТ и её совмещение по костям таза с первичной топометрической КТ для получения финального изображения, включающего два (до и после имплантации) набора контуров всех интересующих анатомических структур (рисунок 27).

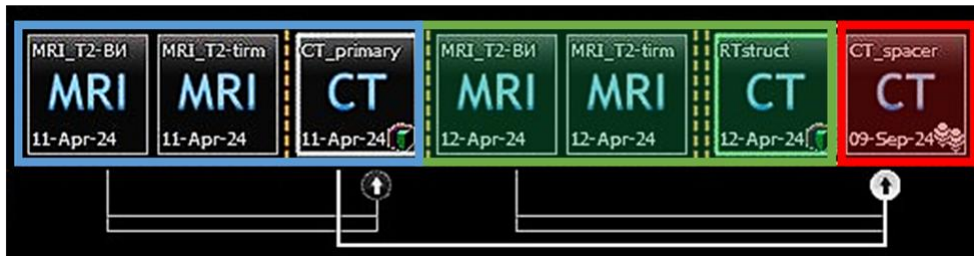


Рисунок 27 — Алгоритм получения финального изображения для оценки изменений топографии в области имплантации ПБС: первичные исследования (голубой цвет), лечебные исследования (зеленый цвет). Красным цветом выделен дубликат постимплантационной КТ. Стрелками и соединяющими линиями указан характер производимых совмещений. Интерфейс программного обеспечения планирующей системы Eclipse версии 4.0 (Varian Medical System).

Величина радиационной нагрузки в области сосудистых ЭрКО оценивалась по следующим дозиметрическим переменным:

ЛПЧ —  $D_2\%$  (доза, подводимая к 2 % объёма ЛПЧ),  $D_{\text{mean}}$  и  $D_{\text{max}}$  (средняя и максимальная доза на область ЛПЧ);

НКТ —  $D_2\%$ ,  $D_{\text{mean}}$  и  $D_{100\%}$  (доза, подводимая к 100 % объёма НКТ);

ВПА —  $D_2\%$ ,  $D_{\text{mean}}$  и  $D_{100\%}$ .

У каждого пациента было рассчитано по четыре дозиметрических плана:

1. до имплантации ПБС без снижения подводимой на область сосудистых ЭрКО дозы — первичный стандартный план (СП-1);
2. до имплантации ПБС со снижением подводимой на область сосудистых ЭрКО дозы — первичный сосудо-сберегающий план (ССП-1);
3. после имплантации ПБС без снижения дозы на область сосудистых ЭрКО — повторный стандартный план (СП-2);
4. после имплантации ПБС со снижением подводимой на область сосудистых ЭрКО дозы — повторный сосудо-сберегающий план (ССП-2).

Оптимизация всех дозиметрических планов осуществлялась в соответствии с общепринятым в радиационной онкологии принципом ALARA (as low as reasonable available), то есть максимально возможное снижение дозы на критические органы, включая преодоление порога допустимых значений, до момента возникновения компромисса покрытия мишени предписанной дозой.

### 3.3.2. Результаты исследования

Предложенный алгоритм совмещения предимплантационных и постимплантационных изображений подтвердил предположение о минимальной подвижности сосудистых ЭрКО относительно стенок мужского таза, на котором базировалась гипотеза о возможном влиянии ПБС на топографическую анатомию в зоне имплантации. У всех 20 пациентов контуры ВПА, НКТ и ЛПЧ до и после введения СГК практически не различались. Это дало возможность с высокой точностью оценить закономерности пространственного смещения простаты по отношению к этим структурам.

Анализ контуров структур интереса на финальных изображениях указывает на разнонаправленный характер изменений положения железы, вследствие промежуточного введения ПБС на основе 2,4 % СГК. Было выделено два типа такого смещения: переднее (простатическое) и заднее (ректальное) (рисунок 28).

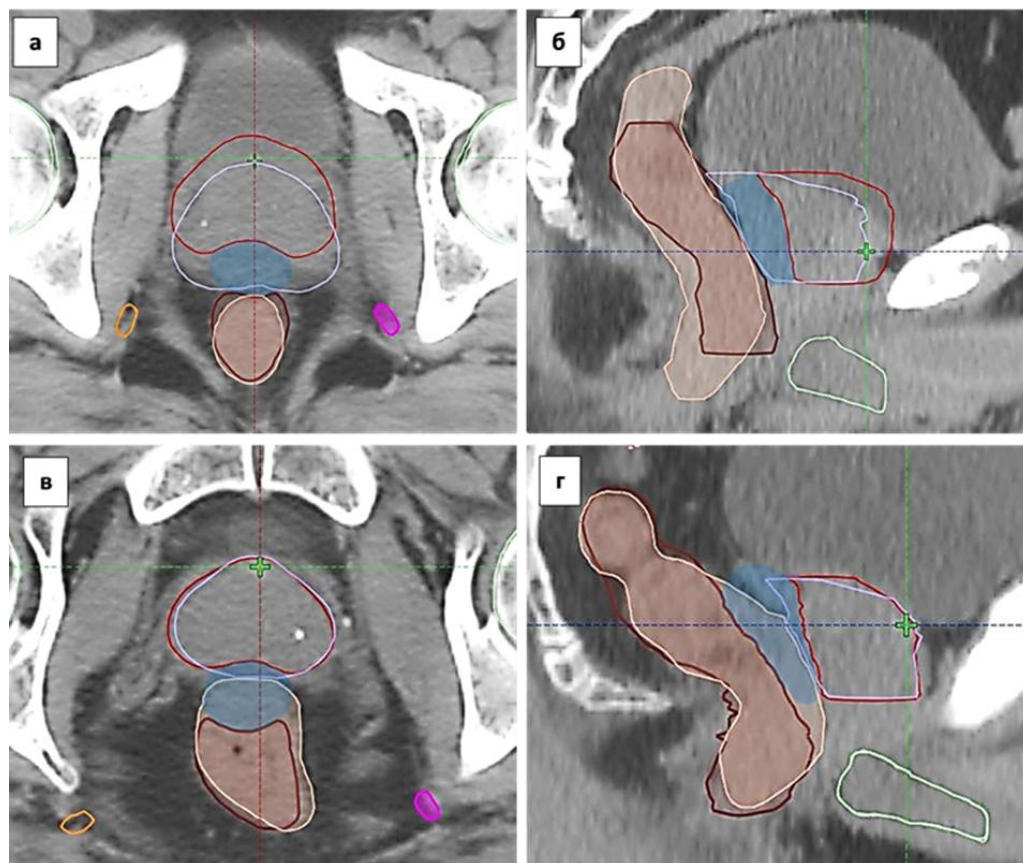


Рисунок 28 — Влияние промежуточной имплантации ПБС на топографию органов в зоне интереса (топометрическая КТ): а. пациент Ш. 52 лет, переднее смещение железы (красный контур) относительно исходного положения (фиолетовый контур). Контур прямой кишки до (светлый контур) и после (темный контур) введения спейсера практически неизменны. Положение правой и левой ВПА обозначено оранжевым и малиновым контуром, голубым цветом — границы ФОИ СГК (аксиальная плоскость сканирования); б. сагиттальная плоскость сканирования того же пациента. Зеленым контуром выделена ЛПЧ; в. пациент М. 67 лет, заднее смещение границ прямой кишки при минимальном изменении положения предстательной железы (аксиальная плоскость сканирования); г. сагиттальная плоскость сканирования того же пациента.

Описанные изолированные крайние варианты смещения выявлены у 4 (20 %) пациентов, по 2 наблюдения. Подавляющее (16 (80 %) из 20 человек) число наблюдений было представлено переходными вариантами, включающими в себя оба типа смещений предстательной железы.

Средние значения оцениваемых пространственных параметров до имплантации и после неё представлены в таблице 17.

Таблица 17 — Расстояние от предстательной железы до ЭрКО

| Показатель | Расстояние, см    |                   | p     |
|------------|-------------------|-------------------|-------|
|            | до имплантации    | после имплантации |       |
| АБР        | 1,3±0,3 (0,5–1,9) | 1,3±0,3 (0,5–1,9) | 0,9   |
| АКР справа | 1,9±0,5 (1,1–2,8) | 1,9±0,5 (1,0–2,8) | 0,1   |
| АКР слева  | 1,9±0,4 (0,9–2,7) | 1,9±0,4 (0,9–2,7) | 0,6   |
| ААР справа | 2,8±0,9 (1,4–5,2) | 2,9±0,9 (1,4–5,2) | 0,005 |
| ААР слева  | 2,9±0,7 (1,7–3,9) | 2,9±0,7 (1,8–4,1) | 0,02  |
| ПАР справа | 3,3±0,9 (1,7–5,7) | 3,4±1,0 (2,0–5,7) | 0,05  |
| ПАР слева  | 3,3±1,0 (1,6–5,2) | 3,5±0,9 (1,6–5,2) | 0,01  |
| БАР справа | 3,9±0,9 (2,2–5,6) | 4,1±0,9 (2,6–5,6) | 0,02  |
| БАР слева  | 3,9±1,0 (1,9–5,3) | 4,0±0,9 (2,1–5,6) | 0,1   |

Обращает на себя внимание фактически полное отсутствие изменений во взаимной топографии апекса предстательной железы относительно базальных структур полового члена (ЛПЧ и НКТ) ( $p > 0,05$ ). Увеличение расстояния от наружного контура предстательной железы по отношению к ВПА в большинстве контрольных точек статистически значимо ( $p < 0,05$ ). Однако, абсолютное значение этих изменений не столь существенны. Так, средняя величина этих изменений на уровне апекса (ААР) составила справа  $0,15 \pm 0,2$  (0,0–0,7) см, слева  $0,1 \pm 0,18$  (–0,2–0,6) см; на уровне средней части железы (ПАР) справа  $0,1 \pm 0,17$  (–0,27–0,5) см, слева  $0,14 \pm 0,21$  (–0,2–0,6) см и на уровне базальных отделов (БАР) справа  $0,15 \pm 0,2$  (–0,47–0,7) см, слева  $0,15 \pm 0,3$  (–0,46–1,0) см соответственно. У ряда больных характер пространственных изменений носил отрицательный статус (уменьшение показателей относительно исходных), что может быть объяснено формированием несимметричного пространства вследствие субоптимальной имплантацией ПБС.

Для выявления дозиметрических закономерностей изменения величин радиационной нагрузки на область сосудистых ЭрКО было рассчитано 80 планов (по четыре плана для каждого из 20 пациентов). В таблице 18 приведены значения переменных, характеризующих качество покрытия мишени (планируемого объёма облучения (PTV)), включающего предстательную железу и проксимальную треть семенных пузырьков.

Таблица 18 — Качество покрытия мишени (PTV) предписанной дозой

| Дозиметрическая переменная | Сравниваемые планы          |                             |                            |                             |
|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|
|                            | СП-1                        | ССП-1                       | СП-2                       | ССП-2                       |
| $D_{\min}$ (%)             | 96,9±0,8<br>(95,3–98,1)     | 96,9±0,8<br>(95,2–98,4)     | 97,3±1,1<br>(95,3–98,8)    | 97,3±0,8<br>(95,6–98,7)     |
| $D_{95\%}$ (%)             | 100,1±0,05<br>(100,0–100,2) | 100,1±0,06<br>(100,0–100,2) | 100,1±0,1<br>(100,0–100,4) | 100,1±0,05<br>(100,0–100,2) |
| $V_{100\%}$ (%)            | 97,5±0,8<br>(96,2–98,9)     | 97,5±1,0<br>(95,9–99,2)     | 97,6±1,3<br>(95,4–99,6)    | 97,7±0,8<br>(96,1–98,9)     |
| $D_{0,03cc}$ (%)           | 102,7±0,6<br>(102,0–103,8)  | 102,8±0,5<br>(102,0–103,8)  | 102,8±0,5<br>(101,8–103,8) | 102,5±0,5<br>(101,9–103,7)  |

Во всех случаях удалось достигнуть требуемых минимальных значений  $D_{\min}$ ,  $D_{95\%}$ ,  $V_{100\%}$  и не превысить допустимого лимита по показателю  $D_{0,03cc}$ . Групповое сравнение планов продемонстрировало практически полное их соответствие между собой по всем оцениваемым переменным:  $D_{\min}$  ( $p=0,1$ )  $D_{95\%}$  ( $p=0,7$ )  $V_{100\%}$  ( $p=0,4$ )  $D_{0,03cc}$  ( $p=0,18$ ). Это подтверждает достоверность выявленных закономерностей в изменении величины радиационной нагрузки на область прямой кишки и сосудистых ЭрКО в зависимости от приоритетов (снижение дозы на область прямой кишки, сосудосбережение или их сочетание) оптимизации дозиметрического расчёта.

У всех пациентов удалось при расчёте планов достигнуть требуемых лимитов на области стандартных критических органов (мочевой пузырь, головки бедренных костей). Статистически значимых различий по величине подводимой дозы на эти структуры и органы также получено не было.

В рамках оценки второй выдвинутой гипотезы относительно роли имплантации ПБС в сохранении статуса ЭФ заслуживает внимания анализ величин

радиационной нагрузки на область прямой кишки при различных вариантах планирования (таблица 19).

Таблица 19 — Радиационная нагрузка на прямую кишку

| Дозиметрическая переменная | Сравниваемые планы      |                         |                         |                         |
|----------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
|                            | СП-1                    | ССП-1                   | СП-2                    | ССП-2                   |
| $D_{\text{mean}}$          | 29,0±3,7<br>(17,9–34,1) | 31,8±3,9<br>(20,3–37,2) | 22,8±3,5<br>(16,5–27,9) | 24,9±3,5<br>(18,4–30,3) |
| $D_{0,1\text{cc}}$         | 36,6±0,1<br>(36,3–36,9) | 36,6±0,1<br>(36,3–36,8) | 27,3±3,1<br>(22,4–34,2) | 28,9±3,3<br>(22,7–34,9) |
| $D_{2\text{cc}}$           | 32,2±1,1<br>(27,4–34,5) | 33,1±1,8<br>(29,2–34,9) | 20,9±2,3<br>(16,8–26,7) | 22,6±2,5<br>(18,6–29,6) |
| $V_{75\%} (\%)$            | 7,6±1,8 (4,4–10,3)      | 9,5±2,3 (5,5–13,7)      | 0,5±0,8 (0,0–3,6)       | 1,1±1,6 (0,0–6,9)       |

Дозиметрическое планирование с предварительным использованием ПБС без сосудосбережения (СП-2), при котором основной целью оптимизации являлась максимальная редукция дозы, подводимой к прямой кишке, позволило добиться значимого её снижения по всем оцениваемым переменным ( $p=0,0001$ ) относительно стандартного плана (СП-1) (таблица 19). Парное и групповое сравнение по всем приведенным в таблице 19 переменным также демонстрирует значимые различия ( $p=0,0001$ ). Из рисунка 28 видно, что минимальные значения величины радиационной нагрузки по показателю  $D_{2\text{cc}}$  достигнуты в стандартных планах после имплантации ПБС (СП-2). Добавление к набору общепринятых критических органов сосудистых ЭрКО логически привело к повышению расчётной дозы на область прямой кишки (СП-2/ССП-2) ( $p=0,0001$ ). Однако, в абсолютном значении это повышение не столь велико. Схожая закономерность демонстрируются в паре СП-1/ССП-1 ( $p=0,0001$ ). Существенные преимущества в снижении дозы на область прямой кишки, обеспечиваемое промежуточной имплантацией ПБС, определяется в обеих группах сравниваемых планов (с сосудосохранением и без него) (рисунок 29).

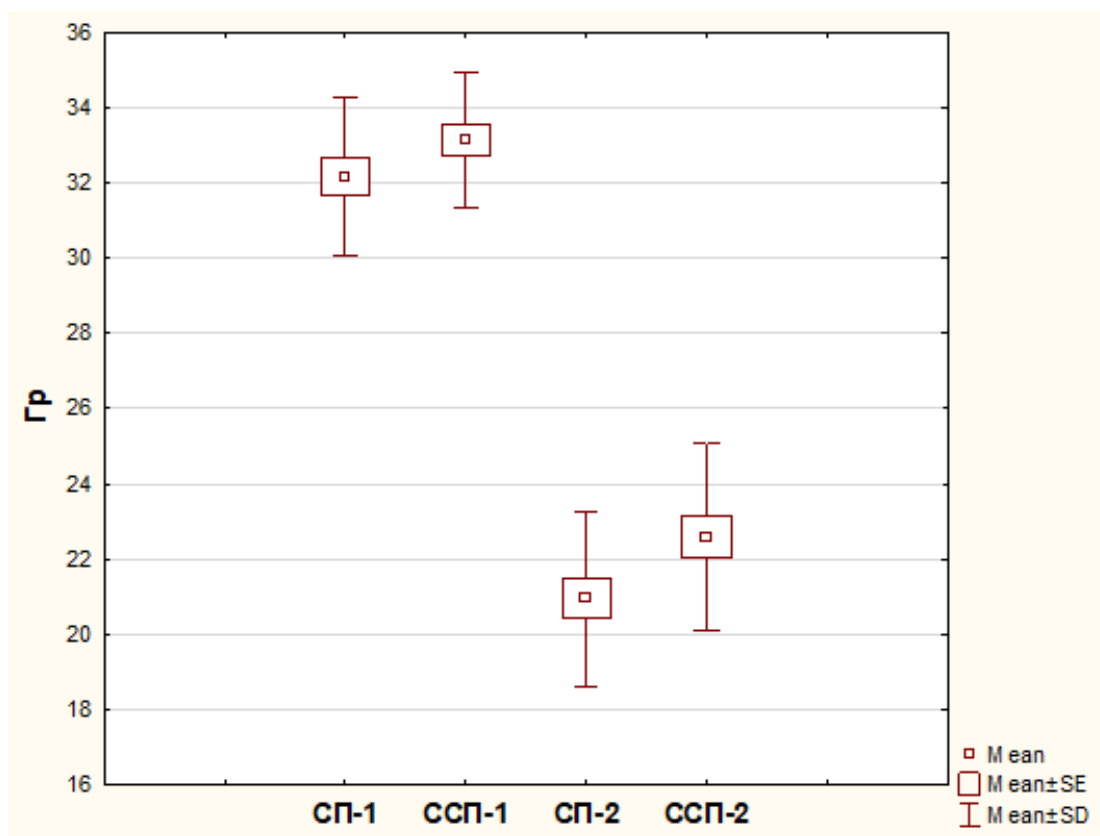


Рисунок 29 — Средние значения переменной  $D_{2cc}$  на область прямой кишки в сравниваемых планах.

В таблице 20 приведены средние значения дозиметрических переменных, описывающих величину радиационной нагрузки на область сосудистых ЭрКО. Сравнительный анализ планов СП-1 и СП-2 не выявил значимых различий по показателям  $D_2 \%$  ( $p=0,34$ ),  $D_{mean}$  ( $p=0,72$ ) и  $D_{max}$  ( $p=0,58$ ), характеризующих величину дозы на область ЛПЧ в этой паре. Аналогичное отсутствие существенных изменений, обусловленных имплантацией ПБС без дополнительного сосудосбережения, определено при сравнении лучевой нагрузки на область НКТ ( $D_2 \%$ ,  $D_{mean}$  ( $p<0,05$ )), а также правой и левой ВПА ( $D_2 \%$ ,  $D_{mean}$ ) ( $p<0,05$ ). Эти результаты подтверждают сформулированное ранее положение о минимальном изменении взаимной топографии мишени и сосудистых ЭрКО после введения спейсера и незначительности этого механизма в снижении радиационной нагрузки на их область.

Таблица 20 — Радиационная нагрузка на область сосудистых ЭрКО

| Структура (орган) | Показатель        | СП-1                    | ССП-1                  | СП-2                    | ССП-2                 |
|-------------------|-------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|-----------------------|
| ЛПЧ               | $D_{2\%}$         | 3,9±3,0<br>(1,9–16,2)   | 3,6±1,7<br>(1,9–9,8)   | 3,7±2,4<br>(2,0–13,4)   | 3,4±1,6<br>(1,9–9,4)  |
|                   | $D_{\text{mean}}$ | 1,9±0,5<br>(1,2–3,6)    | 1,8±0,4<br>(1,2–3,1)   | 1,9±0,4<br>(1,3–3,3)    | 1,8±0,3<br>(1,3–2,9)  |
|                   | $D_{\text{max}}$  | 5,9±6,3<br>(2,1–30,2)   | 5,5±5,0<br>(2,1–24,4)  | 5,3±5,2<br>(2,2–26,3)   | 4,7±3,5<br>(2,1–18,8) |
| правая НКТ        | $D_{2\%}$         | 3,4±3,0<br>(1,4–15,0)   | 2,9±1,6<br>(1,4–7,9)   | 3,2±2,5<br>(1,4–12,8)   | 2,9±1,6<br>(1,4–8,4)  |
|                   | $D_{\text{mean}}$ | 2,1±0,8<br>(1,2–4,9)    | 1,9±0,6<br>(1,2–3,7)   | 2,0±0,8<br>(1,2–4,5)    | 1,9±0,6<br>(1,2–3,7)  |
|                   | $D_{100\%}$       | 1,4±0,3<br>(0,9–2,1)    | 1,4±0,3<br>(0,9–1,9)   | 1,4±0,3<br>(0,9–2,1)    | 1,4±0,3<br>(0,9–1,9)  |
| левая НКТ         | $D_{2\%}$         | 3,4±3,2<br>(1,4–16,1)   | 2,9±1,5<br>(1,4–8,0)   | 3,3±2,5<br>(1,4–12,9)   | 2,9±1,6<br>(1,4–8,5)  |
|                   | $D_{\text{mean}}$ | 2,1±0,9<br>(1,2–5,1)    | 1,9±0,6<br>(1,2–3,8)   | 2,0±0,7<br>(1,3–4,5)    | 1,9±0,6<br>(1,2–3,7)  |
|                   | $D_{100\%}$       | 1,3±0,3<br>(0,9–2,0)    | 1,3±0,3<br>(0,9–1,9)   | 1,4±0,3<br>(0,9–2,0)    | 1,4±0,3<br>(0,9–1,9)  |
| правая ВПА        | $D_{2\%}$         | 17,8±4,4<br>(12,5–31,8) | 12,9±2,2<br>(9,6–17,2) | 17,6±4,4<br>(12,3–31,8) | 9,5±2,6<br>(6,7–17,2) |
|                   | $D_{\text{mean}}$ | 11,5±2,1<br>(7,7–15,9)  | 9,4±1,7<br>(6,6–13,7)  | 11,7±2,1<br>(8,1–16,4)  | 7,3±1,9<br>(5,0–11,6) |
|                   | $D_{100\%}$       | 2,2±0,7<br>(1,2–4,0)    | 2,1±0,7<br>(1,1–3,9)   | 2,2±0,7<br>(1,2–3,8)    | 2,2±0,7<br>(1,1–3,6)  |
| левая ВПА         | $D_{2\%}$         | 17,5±3,5<br>(12,7–25,7) | 13,1±2,4<br>(9,8–18,4) | 16,9±3,4<br>(12,5–26,7) | 9,6±2,7<br>(6,9–18,1) |
|                   | $D_{\text{mean}}$ | 11,4±2,4<br>(7,9–16,0)  | 9,7±1,9<br>(6,6–13,5)  | 11,7±2,4<br>(8,1–16,3)  | 7,5±2,1<br>(5,0–12,9) |
|                   | $D_{100\%}$       | 2,2±0,7<br>(1,2–4,0)    | 2,1±0,7<br>(1,2–3,9)   | 2,3±0,8<br>(1,2–3,8)    | 2,1±0,7<br>(1,2–3,7)  |

Оптимизация пространственного распределения энергии излучения при реализации сосудосберегающего подхода позволила существенно снизить дозу на область сосудистых ЭрКО. Различия между показателями в планах СП-1 и ССП-1 по всем оцениваемым переменным, за исключением  $D_{\text{max}}$  на область ЛПЧ ( $p=0,08$ ), были значимыми ( $p<0,05$ ). Схожие закономерности в редукции подводимой дозы к области базальных структур полового члена и ВПА выявлены при расчёте планов после имплантации 2,4 % SGK (СП-2 и ССП-2) ( $p<0,05$ ) (рисунок 30).

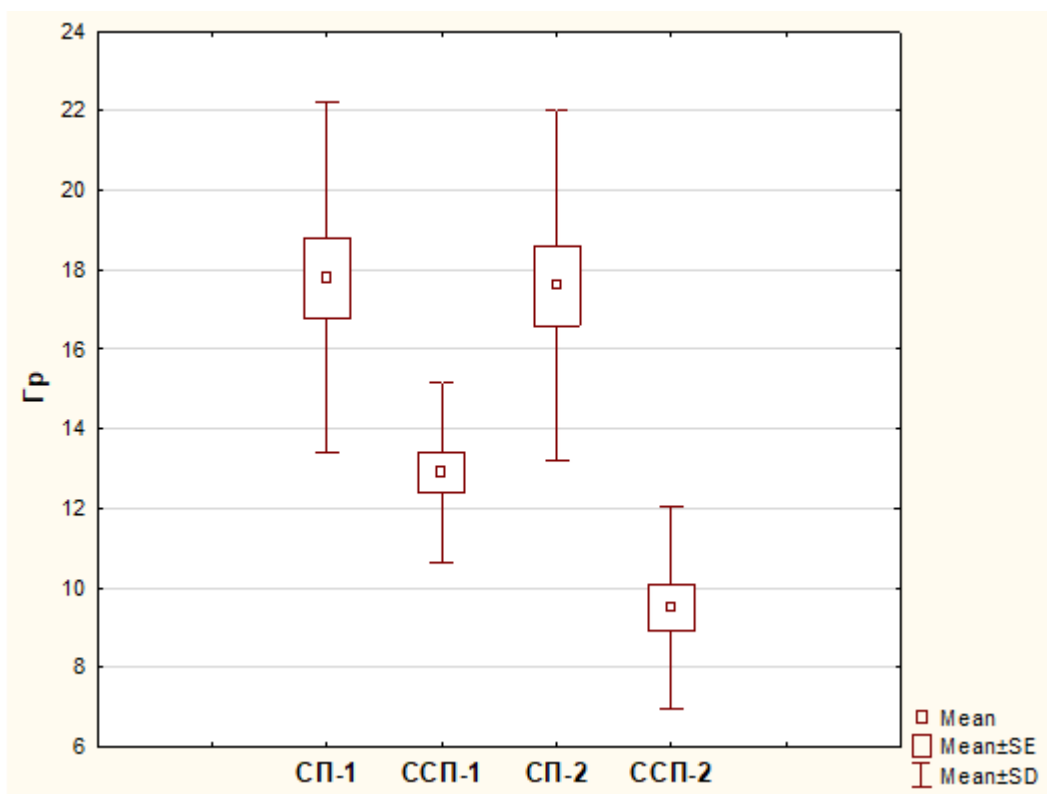


Рисунок 30 — Средние значения переменной  $D_2\%$  на область правой ВПА в сравниваемых планах.

Особый интерес представляют результаты сравнения двух планов, рассчитанных в рамках сосудосбережения — ССП-1 и ССП-2. Формирование дополнительного пространства между предстательной железой и прямой кишкой дало существенное преимущество в достижении минимальных значений радиационной нагрузки на область сосудистых ЭрКО. По всем анатомическим структурам (ЛПЧ, правая и левая НКТ, правая и левая ВПА) и всем оцениваемым переменным доказано статистически значимое снижение величины подводимой дозы после промежуточной имплантации ПБС. При этом, максимальный дозиметрический выигрыш определен в отношении ВПА: среднее значение величины редукции дозы по показателям  $D_2\%$  и  $D_{mean}$  составило  $3,4 \pm 1,17$  (0,05–5,2) Гр ( $p=0,0001$ ) и  $2,1 \pm 1,0$  (–0,7–3,6) Гр ( $p=0,0001$ ) для правой артерии, для левой —  $3,5 \pm 1,14$  (0,3–5,3) Гр ( $p=0,0001$ ) и  $2,2 \pm 0,8$  (0,1–3,5) Гр ( $p=0,0001$ ) соответственно. Положительная роль имплантации ПБС относительно снижения радиационной

нагрузки на сосудистые ЭрКО демонстрируется клиническим примером, представленном на рисунке 31.

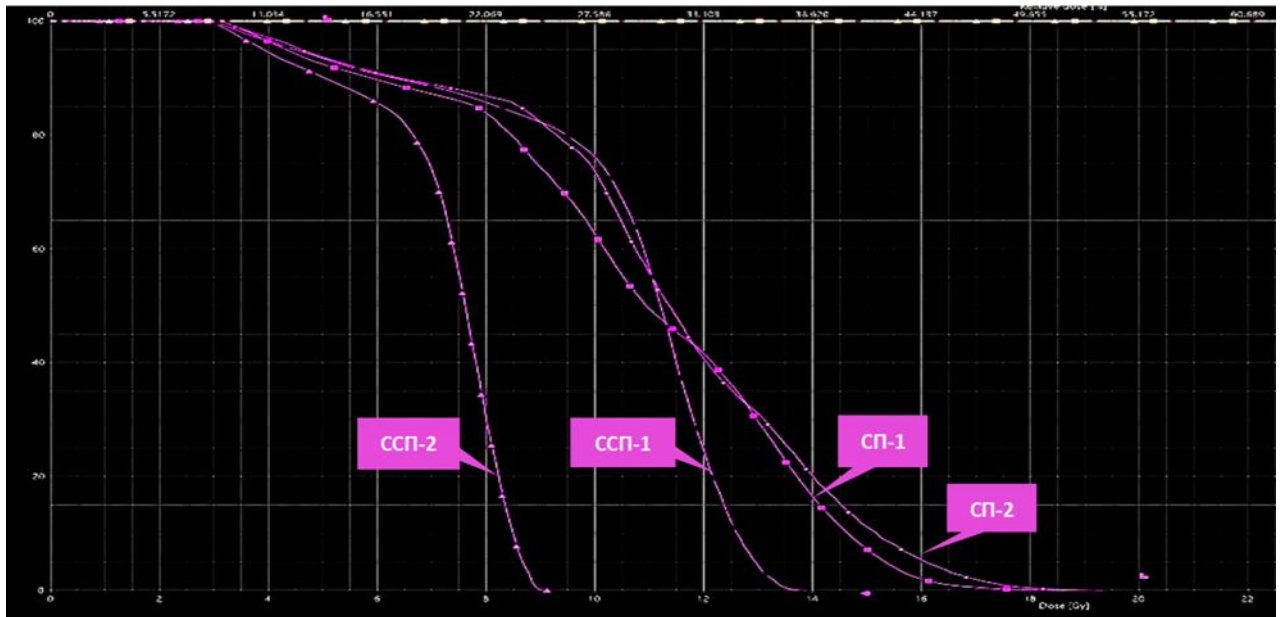


Рисунок 31 — Гистограмма доза-объём, описывающая величину радиационной нагрузки на область правой ВПА при различных дозиметрических планах. Пациент К. 65 лет.

Таким образом, положительное влияние имплантации спейсера обусловлено оптимизацией дозиметрического плана и, как следствие, снижением нагрузки на эректильные критические органы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Существенное снижение постлучевых осложнений со стороны прямой кишки при лечении РПЖ после предварительной имплантации ПБС продемонстрировано в многочисленных проспективных и рандомизированных исследованиях [21, 26, 34, 35, 62, 79, 80, 98, 109, 103, 115, 126, 143]. Метаанализ результатов рандомизированного и шести когортных исследований (n=1011) показал, что удовлетворенность пациентов функцией нижнего отдела желудочно-кишечного тракта в отдаленные после лучевого лечения сроки была существенно выше в группе имплантации спейсеров ( $p < 0,001$ ) [84]. Таким образом, важная положительная роль ПБС при лучевой терапии РПЖ в настоящее время является доказанной, что наглядно подтверждается положениями рекомендаций ведущих зарубежных онкологических ассоциаций (NCCN 2024, NICE 2024). Это дает основание не оценивать клинические показатели эффективности применения ПБС при разработке дизайна настоящей работы, а сосредоточить основные усилия на методологических аспектах новой для российской радиотерапевтической практики технологии.

Основной целью работы было определено улучшение результатов лучевой терапии РПЖ за счёт разработки и апробации процедуры имплантации ПБС отечественного производства. Для достижения поставленной цели были сформулированы четыре задачи, которые последовательно решались в рамках проспективного исследования.

Первой задачей был определен первичный анализ возможности применения ряда биополимеров отечественного производства для применения их в качестве ПБС. На основании обзора литературы, а также описанного российского опыта клинического применения ряда имплантируемых в мягкие ткани субстанций, были отобраны четыре образца, имеющие различную биосинтетическую природу: КМЦ, НГК, КЖП и СГК [17, 58, 63, 65, 79, 80, 89, 91, 97, 110–112, 141].

Дизайн данного исследования подразумевал первичную оценку применения выбранных биополимеров в качестве ПБС на небольших группах больных с

последующим детальным анализом различных методологических аспектов использования образца, показавшего наиболее приемлемые результаты.

Первичный опыт имплантации КМЦ (n=7) и НГК (n=7) в максимальном объёме до 10 мл продемонстрировал неудовлетворительные результаты, что проявлялось в низкой степени пространственно-временной стабильности сформированного пространства между прямой кишкой и предстательной железой. В основе такого результата лежала высокая степень гидратации этих полимеров с быстрым разрушением их молекулярной структуры (низкая когезивность). При топометрической МРТ уже на следующие после введения сутки выявлялись лишь незначительные остаточные количества имплантированной субстанции. Был сделан вывод о необходимости исключения этих образцов из дальнейшего исследования.

Удовлетворительные результаты были получены при имплантации КЖП (n=73). Данный биополимер представлен тремя вариантами исполнения: LIGHT, MEDIUM и LONG, отличающимися размерами микрочастиц и сроками нахождения в тканях. Промежностное введение образцов LIGHT и MEDIUM в объёме 5–15 мл показало их низкую стабильность в зоне имплантации. При имплантации КЖП в исполнении MEDIUM лишь у 5 (21,7 %) из 23 пациентов удалось достигнуть расстояния равного или превышающего 1 см между предстательной железой и прямой кишкой, в то время как у остальных наблюдаемых этот показатель был существенно ниже.

Значительная потеря жидкостного компонента в течение первых суток за счёт её активной абсорбции (около 60–70 %) ведёт к сокращению формируемого объёма. Было принято заключение о нецелесообразности применения в качестве ПБС КЖП в исполнении LIGHT и MEDIUM.

Наиболее приемлемые результаты были получены при работе с КЖП версии LONG, представленной биополимером с размером микрочастиц 200–360 мкм и заявленными сроками биодegradации 6–12 месяцев. Имплантация КЖП в исполнении LONG осуществлена 40 пациентам. У 27 (67,5 %) из 40 наблюдаемых удалось достигнуть удовлетворительных результатов по созданию

дополнительного пространства между простатой и стенкой прямой кишки, что определялось достижением расстояния  $\geq 1$  см по меньшей мере в одной из точек измерения. У 13 (32,5 %) пациентов отмечены погрешности техники имплантации, ведущие к формированию несимметричного пространства. Они были представлены тремя вариантами: правосторонняя или левосторонняя латерализация и краниальная миграция. В случае с КЖП столь высокий уровень формирования несимметричного пространства может быть объяснен тем фактом, что для этого биополимера характерен выраженный отрицательный статус ФОИ. Результаты применения КЖП различной плотности показали, что достижение ФОИ продолжается в течение ближайших после имплантации суток. На этот процесс оказывают влияние следующие факторы: 1. абсорбция в окружающие ткани низкомолекулярной фракции имплантата; 2. его растекание (миграция) вдоль предстательной железы за счёт жидкой консистенции; 3. динамическое воздействие газов и каловых масс, заполняющих прямую кишку. Это обуславливает возможность смещения ПБС с формированием субоптимального пространства (феномен гипермобильности спейсера). Предотвратить эффект чрезмерного краниального смещения КЖП возможно за счёт его введения в область верхушки предстательной железы, сразу после прохождения иглой слоёв мочеполовой диафрагмы. Эта структура является барьером для миграции ПБС в каудальном направлении и способствует его более равномерному распределению вдоль простаты. Опыт промежуточной имплантации КЖП был подтвержден патентом «Способ снижения лучевой нагрузки на прямую кишку при лечении рака предстательной железы» (патент на изобретение № 2805644 от 23.11.2023 г.).

Оптимальные результаты по формированию дополнительного пространства были получены при работе с 2,4 % СГК неживотного происхождения отечественного производства. У каждого из первых 5 пациентов удалось достигнуть требуемого расстояния  $\geq 1$  см при введении 4–6 мл биополимера, которое сохранялось на протяжении всего курса лучевого лечения. Это дало основание определить 2,4 % СГК в качестве наиболее перспективного образца и

провести дальнейший детальный анализ непосредственных результатов её имплантации на большей группе пациентов.

Второй поставленной в исследовании задачей была определена необходимость разработки эффективного и безопасного метода промежностного введения ПБС. Весь опубликованный мировой опыт введения различных по химическому составу ПБС, включая официальные рекомендации и инструкции производителей ([www.barrigel.com](http://www.barrigel.com), [www.spaceoar.com](http://www.spaceoar.com), [www.bufflex.ru](http://www.bufflex.ru)), предусматривает единственный вариант — имплантацию при помощи остроконечной иглы, что может привести к НИКС. Частота регистрации этого осложнения в среднем составляет 5–7 % [49]. В подавляющем большинстве случаев НИКС клинически не значима. Вместе с тем, расслоение стенки прямой кишки биополимером может привести к серьезным последствиям в виде формирования свища или параректального абсцесса, требующих хирургической коррекции.

В настоящем исследовании из 135 пациентов у первых 76 (56,3 %) человек введение ПБС осуществлялось стандартным способом (КМЦ — 7, НГК — 7 и КЖП — 62). У оставшихся 59 (43,7 %) наблюдаемых применялась канюльная методика имплантации (КЖП — 11, СГК — 48). Использование стандартной остроконечной иглы привело к НИКС различной степени у 5 из 76 (6,6 %) больных. Для исключения рисков перфорации прямой кишки и НИКС предложен новый метод имплантации ПБС посредством филлерной канюли (патент на изобретение № 2836674 от 19.03.2025 г.). Переход на новую канюльную технику позволил полностью избежать случаев введения ПБС в кишечную стенку у всех 59 больных ( $p=0,04$ ). Этот эффект достигнут за счёт того, что при продвижении в тканях тупоконечная канюля раздвигает ткани и скользит вдоль кишечной стенки. Также не было зафиксировано случаев повреждения других анатомических структур в зоне имплантации. Предложенный способ промежностного введения ПБС при помощи филлерной иглы способствует формированию симметричного пространства на всем протяжении задней поверхности простаты за счёт выхода биополимера в ткани через боковое отверстие и его направления в требуемую сторону (360°).

Оценка непосредственных результатов промежуточной имплантации ПБС на основе 2,4 % СГК неживотного происхождения отечественного производства включала анализ нежелательных явлений и осложнений, ассоциированных с составом биополимера, параметров формируемого дополнительного пространства и величины снижения радиационной нагрузки на стенку прямой кишки.

Согласно обзору Harvey M. и соавт. наиболее частым нежелательным явлением, ассоциированным с имплантацией ПБС является болевой синдром или чувство дискомфорта в области введения [49]. Болевой синдром определяется в 10–40 % случаев и практически не зависит от типа ПБС (ПЭГ или СГК). В исследовании, после имплантации КЖП, частота регистрации жалоб пациентов на чувство инородного тела в области промежности и/или легкого болевого синдрома составила 17,8 % (13 из 73 пациентов). Ни в одном случае не потребовалось назначение анальгетиков. При введении 2,4 % СГК был отмечен единичный (2,1 %) случай присутствия незначительного дискомфорта в промежности в постимплантационный период ( $p=0,008$ ). Предъявляемые пациентом жалобы самостоятельно купировались к окончанию курса СТЛТ. Столь низкий уровень дискомфорта и болевых ощущений в зоне введенного гиалуронового спейсера может быть объяснен следующими возможными причинами:

— тщательно сбалансированный и близкий к физиологическому статус рН отечественной СГК не вызывает раздражения нервных окончаний, контактирующих с биополимером, вследствие отсутствия локального ацидоза;

— существенная постимплантационная гидратация СГК ведёт к формированию более «анатомичного» дополнительного пространства;

— вхождение в объём СГК эндогенной воды с растворенными в ней биомолекулами и микроэлементами в концентрации, характерной для организма, делает её структуру весьма близкой по химическому составу к прилежащим тканям, фактически имитируя их;

— введение ПБС при помощи тупоконечной иглы минимизирует риски травматизации нервных образований в зоне введения.

После имплантации 2,4 % СГК не было отмечено аллергических и воспалительных реакций тканей на химический состав имплантируемого ПБС. МРТ-контроль через 3–12 месяцев после имплантации показал отсутствие признаков параспейсерного фиброза.

Общепринятым критерием оценки качества сформированного пространства при использовании ПБС являлось максимальное расстояние, получаемое между задней поверхностью железы и передней стенкой прямой кишки. В нашем исследовании он соответствует показателю МРФП. Даже при имплантации 2,4 % СГК в минимальном объеме (4 мл) удалось достигнуть требуемого ( $\geq 1$  см) показателя МРФП у всех 6 (100 %) пациентов. В основе этого результата лежат оптимальные для радиопротективного спейсера реологических свойств исследуемого полимера: вязкость, упругость, а также когезивность (способность гидрогеля противостоять разобщению частиц/агломератов и их последующей миграции).

Было показано, что 2,4 % СГК отечественного производства имеет выраженный положительный статус ФОИ, определяемый временем и степенью водопоглощения (набухания), что связано с высокой концентрацией гиалуроновой кислоты. В течение первых суток после введения наблюдалось увеличение объема имплантата в среднем на 25 % ( $24,4 \pm 1,5$  % (20,7 %–27,3 %)). Таким образом, при введении 8 мл СГК получается ФОИ равный или превышавший  $10 \text{ см}^3$ , что эквивалентно рекомендованному объему введения других зарубежных ПБС. Эта особенность исследуемой СГК отечественного производства дает три важных преимущества относительно имеющих аналоги:

- экономическая выгода;
- высокая степень стабильности размеров и формы сформированного пространства;
- постимплантационная коррективировка *in vivo*.

Феномен «постимплантационной коррективировки *in vivo*» ранее не описан в мировой литературе. Он заключается в том, что 25 % увеличение объема вводимого ПБС, ограниченного задней плотноэластической поверхностью предстательной

железы и давлением в просвете прямой кишки, обусловленным мышечным тонусом её стенки, скоплением газа и каловых масс, идет в направлениях наименьшего сопротивления. Это позволяет достигнуть более равномерного распределения ПБС и компенсировать недостатки первично субоптимальной имплантации.

Эффективность ПБС в снижении дозы на область прямой кишки зависит не только от МРФП, но и симметричности сформированного объёма. Было предложено несколько алгоритмов для оценки качества распределения спейсера между структурами интереса [33, 41, 56, 77]. Наиболее удобным представляется расчёт ИСИС, описанный в 2023 году Grossman С.Е. и соавт. [41]. В данном исследовании показатель симметрии увеличивался прямо пропорционально объёму ПБС: число пациентов с ИСИС равным 2 балла возросло с 14,3 % в I группе до 57,1 % в III группе.

Представленные дозиметрические расчёты указывают на высокую эффективность имплантации отечественного ПБС на основе 2,4 % СГК в аспектах снижения величины радиационной нагрузки на область прямой кишки. По всем оцениваемым переменным удалось достигнуть существенной редукции дозы ( $p < 0,0001$ ), которая в зависимости от показателя была в интервале от 21,5 % до 92,8 %. В мировой рутинной практике, для оценки безопасности гипофракционных режимов облучения РПЖ, в качестве основного показателя используется  $D_{2cc}$  с пороговым значением, равным 75 Гр экв ( $\alpha/\beta = 3$  Гр). Промежностная имплантация 2,4 % СГК позволила снизить значение этой переменной в среднем на 31,5 %. Такое уменьшение дозы практически полностью исключает риски развития клинически значимых поздних лучевых осложнений со стороны прямой кишки. Можно сделать вывод, что величина полученной в данном исследовании снижения радиационной нагрузки на область прямой кишки после введения ПБС, как минимум соответствует результатам зарубежных исследователей, а по ряду показателей даже превосходит их [79, 80, 98].

Результаты ретроспективных и проспективных исследований указывают на положительное влияние промежуточной имплантации ПБС на сохранение

эректильной функции после проведённого облучения РПЖ [48, 102, 127]. Рандомизированный характер этих работ, а также большое число включённых в них пациентов и достаточно длительные сроки наблюдения дают основание считать протективную роль спейсеров относительно эректильной функции доказанной. Вместе с тем, анализ опубликованной литературы указывает на отсутствие четких представлений о механизмах снижения радиационной нагрузки на область ЭрКО при применении ПБС. Это послужило основой для формулирования четвертой задачи в рамках представленного исследования, посвященной изучению вероятных механизмов этого влияния.

Для разработки дизайна этой части работы были сформулированы две основные гипотезы:

1. имплантация ПБС вызывает временное изменение топографии сосудистых ЭрКО относительно предстательной железы;

2. более благоприятная оптимизация радиационной нагрузки на область сосудистых ЭрКО достигается в следствии снижения ограничивающей дозиметрические расчёты величины дозы, подводимой к передней стенке прямой кишки.

Был разработан алгоритм, позволяющий с большой точностью оценить минимальные изменения топографической анатомии в области имплантации ПБС. Он был основан на получении двух наборов КТ- и МРТ-топометрических исследований (до и после имплантации ПБС) и состоял из пяти этапов. Это давало возможность получить финальное изображение, включающего два (до и после имплантации ПБС) набора контуров всех интересующих анатомических структур.

При оценке пространственных изменений, как причины снижения радиационной нагрузки на область сосудистых ЭрКО, было выявлено два крайних варианта смещения анатомических структур в зоне имплантации ПБС — переднее (простатическое) и заднее (ректальное). У подавляющего большинства пациентов (80 %) выявлены переходные варианты, включающие в той или иной степени оба типа описанных изменений. Средние значения изменений расстояния от железы до ВПА составили: на уровне апекса справа  $0,15 \pm 0,2$  (0,0–0,7) см и слева  $0,1 \pm 0,18$  (–

0,2–0,6) см; средней части справа  $0,1\pm 0,17$  (–0,27–0,5) см и слева  $0,14\pm 0,21$  (–0,2–0,6) см; базиса справа  $0,15\pm 0,2$  (–0,47–0,7) см и слева  $0,15\pm 0,3$  (–0,46–1,0) см соответственно. Детальный анализ расстояний выявил фактически полное отсутствие смещения апекса простаты по отношению к базальным структурам полового члена. В этой зоне формирование постимплантационного пространства идет преимущественно по заднему типу. Минимальная подвижность апикальных отделов объясняется прохождением уретры через мочеполовую диафрагму таза, непосредственно прилежащую к верхушке железы. Это имеет большое значение для понимания истинных причин развития постлучевой эректильной дисфункции, так как минимальные расстояния от железы до базальных структур полового члена определяют максимальные риски постлучевых нарушений.

Сравнительный дозиметрический анализ был проведён на группе из 80 дозиметрических планов (по 4 плана для каждого из 20 пациентов: два плана до имплантации ПБС и два после неё). Доказано, что промежуточное введение биополимера само по себе не оказывает существенного влияния на дозное распределение в области базальных структур полового члена и ВПА. Это подтверждает представления о минимальном изменении взаимной топографии мишени и сосудистых ЭрКО после введения ПБС и обосновывает необходимость дополнительной оптимизации лечебного плана для достижения эффективного сосудосбережения.

Значимое снижение радиационной нагрузки на область сосудистых ЭрКО было достигнуто как в случае использования спейсера, так и без него при условии оптимизации подводимой дозы с дополнительным сосудосбережением. Сравнение сосудосберегающих планов до и после имплантации выявило явные преимущества промежуточной имплантации ПБС относительно дозы, подводимой к ВПА ( $p=0,0001$ ), а также базальных структур полового члена.

Таким образом, был сделан вывод о том, что в условиях минимальных изменений пространственных взаимоотношений простаты и сосудистых ЭрКО при промежуточной имплантации ПБС основной причиной снижения величины,

подводимой к ним дозы, является оптимизация лечебного плана за счёт отодвижения прямой кишки от мишени облучения.

Результаты представленного исследования дают основание к первичному внедрению в клиническую практику и дальнейшему развитию новой для российской радиационной онкологии технологии — имплантации радиопротективного спейсера. Проведённый детальный анализ практических аспектов промежуточного введения различных биополимеров у больных РПЖ позволил разработать безопасную и эффективную процедуру, включая выбор оптимального спейсера. Это позволяет значительно расширить число медицинских учреждений, в которых данная методика может применяться, не ограничиваясь рамками специализированных федеральных центров.

26.09.2023 года в ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» начата инициативная научно-исследовательская опытно-конструкторская технологическая работа «Применение вязкоэластичного биodeградируемого имплантируемого геля «EsteFILL intim» на основе гиалуроновой кислоты неживотного происхождения отечественного производства в качестве парапростатического биodeградируемого «спейсера» при различных вариантах лучевого лечения рака предстательной железы» (НИОКТР 124021900026-3).

На основании результатов, полученных в ходе исследования, инициированы регистрационные действия в отношении изделий медицинского назначения «СфероГель» (планируемое коммерческое название «СфероСпейсер») и «EsteFILL intim» (планируемое коммерческое название «EsteFill protect») для регистрации в качестве радиопротективных парапростатических биodeградируемых спейсеров отечественного производства.

## ВЫВОДЫ

1. Оптимальным полимером отечественного производства, для применения в качестве парарепродуктивного биодegradуемого спейсера является 2,4 % стабилизированная гиалуроновая кислота. При введении данного биополимера отмечено практически полное отсутствие осложнений, обусловленных ее составом. Среднее 25 % увеличение объема спейсера определяет высокую стабильность и симметричность формируемого дополнительного пространства между предстательной железой и прямой кишкой.

2. Разработана новая канюльная методика промежуточной имплантации спейсеров, позволяющая полностью исключить непреднамеренную инфильтрацию кишечной стенки, характерную для стандартного промежуточного способа введения (6,6 %) ( $p=0,04$ ).

3. Введение 2,4 % стабилизированной гиалуроновой кислоты даже в минимальном (4 мл) количестве позволило достигнуть требуемого ( $\geq 1$  см) расстояния между предстательной железой и передней стенкой прямой кишки в 100 % случаев. Оптимальная симметричность сформированного пространства определена в интервале от 16,7 до 57 % при имплантации от 4 до 8 мл соответственно. Средняя величина снижения радиационной нагрузки на область стенки прямой кишки при имплантации 6–8 мл 2,4 % стабилизированной гиалуронованной кислоты по показателю  $D_{2cc}$  составила 31,5 % ( $p<0,0001$ ).

4. Имплантация 2,4 % стабилизированной гиалуронованной кислоты не оказывает значительного влияния на взаимную топографию предстательной железы и сосудистых критических органов. Снижение радиационной нагрузки на область сосудистых эректильных структур, главным образом внутренней половой артерии, обусловлено появлением дополнительных возможностей для оптимизации дозиметрического плана, вследствие смещения передней стенки прямой кишки после имплантации спейсера.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При планировании лучевого лечения РПЖ различных групп риска, независимо от метода дистанционного или внутритканевого подведения дозы, следует учесть преимущества применения ПБС и информировать о них пациента. При отсутствии противопоказаний в качестве спейсера целесообразно использовать 2,4 % СГК отечественного производства.

2. Для создания достаточного пространства между предстательной железой и передней стенкой прямой кишки, обеспечивающего эффективное снижение радиационной нагрузки на последнюю, требуется промежуточное введение 6-8 мл 2,4 % СГК отечественного производства. Выбор объёма ПБС зависит от индивидуальной анатомии пациента и окончательно определяется во время процедуры имплантации.

3. Для обеспечения безопасной промежуточной имплантации ПБС необходимо использовать специализированное оборудование (биплановый трансректальный УЗИ-датчик и фиксирующий его степпер). Процедура внутритканевого введения спейсера должна осуществляться при помощи тупоконечной канюльной иглы. Соблюдение этих рекомендаций позволяет существенно снизить риски осложнений, в первую очередь, непреднамеренной инфильтрация стенки прямой кишки биополимером.

4. Необходимо информировать пациента о возможном положительном влиянии имплантации спейсера на сохранение эректильной функции после проведенной лучевой терапии. Планирование лучевой терапии при достаточной для половой жизни эрекции и желании сохранить её после окончания лечения целесообразно осуществлять после промежуточной имплантации ПБС.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Превосходные объёмобразующие характеристики отечественного образца СГК, а также разработка новой безопасной методики имплантации биополимеров в ткани дают основание предполагать значительное расширение показаний к их клиническому использованию в радиационной онкологии в будущем. В качестве наиболее очевидных перспективных направлений дальнейшего научно-практического поиска можно определить следующие:

- оптимизация лучевого лечения рака шейки матки (снижение лучевой нагрузки на стенку прямой кишки и мочевого пузыря);
- оптимизация послеоперационной (адьювантной, спасительной) лучевой терапии РПЖ (снижение лучевой нагрузки на стенку прямой кишки);
- оптимизация нервосберегающего лучевого лечения РПЖ (временное изменение взаимной топографии предстательной железы и сосудисто-нервных пучков (СНП)).

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

|             |   |   |
|-------------|---|---|
| <b>ААР</b>  | — | апикально-артериальное расстояние                 |
| <b>АБР</b>  | — | апикально-бульбарное расстояние                   |
| <b>АКР</b>  | — | апикально-кавернозное расстояние                  |
| <b>БАР</b>  | — | базально-артериальное расстояние                  |
| <b>ВПА</b>  | — | внутренняя половая артерия                        |
| <b>ДЛТ</b>  | — | дистанционная лучевая терапия                     |
| <b>ИСИС</b> | — | индекс симметричности имплантации спейсера        |
| <b>КМЦ</b>  | — | карбоксиметилцеллюлоза                            |
| <b>КТ</b>   | — | компьютерная томография                           |
| <b>КЖП</b>  | — | коллаген животного происхождения                  |
| <b>ЛПЧ</b>  | — | луковица полового члена                           |
| <b>ЛУЭ</b>  | — | линейный ускоритель электронов                    |
| <b>ЛЭК</b>  | — | локальный этический комитет                       |
| <b>МРТ</b>  | — | магнитно-резонансная томография                   |
| <b>МРФП</b> | — | максимальный размер формируемого пространства     |
| <b>НГК</b>  | — | нестабилизированная гиалуроновая кислота          |
| <b>НИКС</b> | — | непреднамеренная инфильтрация кишечной стенки     |
| <b>НКТ</b>  | — | ножки кавернозных тел                             |
| <b>ПАР</b>  | — | простато-артериальное расстояние                  |
| <b>ПБС</b>  | — | парапростатический биodeградируемый спейсер       |
| <b>ПЭГ</b>  | — | полиэтиленгликоль                                 |
| <b>РИЭД</b> | — | радиационно-индуцированная эректильная дисфункция |
| <b>РОД</b>  | — | разовая очаговая доза                             |
| <b>РПЖ</b>  | — | рак предстательной железы                         |
| <b>СГК</b>  | — | стабилизированная (сшитая) гиалуроновая кислота   |
| <b>СНП</b>  | — | сосудисто-нервный пучок                           |
| <b>СОД</b>  | — | суммарная очаговая доза                           |

- СП-1** — первичный стандартный план, до имплантации спейсера, без снижения подводимой дозы на область сосудистых ЭрКО
- ССП-1** — первичный план, до имплантации спейсера, со снижением подводимой дозы на область сосудистых ЭрКО
- СП-2** — повторный стандартный план, после имплантации спейсера, без снижения подводимой дозы на область сосудистых ЭрКО
- ССП-2** — повторный план, после имплантации спейсера, со снижением подводимой дозы на область сосудистых ЭрКО
- СТЛТ** — стереотаксическая лучевая терапия
- ТРУЗИ** — трансректальное ультразвуковое исследование
- ФОИ** — финальный объём имплантации
- ЭрКО** — эректильные критические органы
- ЭФ** — эректильная функция
- CTV** — Clinical Target Volume (клинический объём облучения)
- IMRT** — Intensity-Modulated Radiation Therapy (модулированная по интенсивности лучевая терапия)
- NCCN** — National Comprehensive Cancer Network (Национальная комплексная онкологическая сеть)
- NICE** — National Institute for Health and Care Excellence (Национальный институт здравоохранения и совершенствования медицинской помощи)
- PTV** — Planning Target Volume (планируемый объём облучения)
- RTOG** — Radiation Therapy Oncology Group (радиотерапевтическая онкологическая группа)
- SQS** — Spacer Quality Score (оценка качества спейсера)
- VMAT** — Volume-Modulated Ark Therapy (модулированная по объёму лучевая терапия)

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Жевлакова, М.М. Применение объёмобразующего вещества на основе гиалуроновой кислоты при стрессовом недержании мочи у женщин / М.М. Жевлакова, Е.И. Русина, Е.В. Шелаева, М.И. Ярмолинская // Гинекология. – 2024. – Т. 26, № 1. – С. 59-67. DOI: 10.26442/20795696.2024.1.202623.
2. Замулаева, И.А. Гетерогенная коллагенсодержащая композиция: влияние на клетки рака шейки матки линии HeLa и оценка перспективности применения в онкологической практике / И.А. Замулаева, О.Н. Матчук, Л.С. Мкртчян, А.Д. Каприн // Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). – 2024. – Т. 11, № 3. – С. 8-23. DOI:10.17709/2410-1893-2024-11-3.
3. Канаев, С.В. Влияние биodeградирующего спейсера на распределение дозы при проведении стереотаксической лучевой терапии предстательной железы / С.В. Канаев, С.Н., Новиков Ю.С. Мельник и соавт. // Материалы III-го Российского онкологического научно-образовательного форума с международным участием «Белые Ночи – 2017», Санкт-Петербург, 23-25 июня 2017 г. – СПб. 2017. – С. 42.
4. Каприн, А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова // М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. - 239с.
5. Новиков, Р.В. Анатомо-топографическое обоснование «сосудо-сохраняющей» лучевой терапии рака предстательной железы / Р.В. Новиков, О.И. Пономарева, С.С. Литинский, С.Н. Новиков // Экспериментальная и клиническая урология. – 2020. – № 2. – С. 84-91. DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-2-84-91.
6. Новиков, Р.В. Технологии снижения лучевой токсичности у больных раком предстательной железы: спейсеры – простое и эффективное решение / Р.В. Новиков, С.Н. Новиков // Онкоурология. – 2021. – № 17, Т. 3. – С. 64-77. DOI 10.17650/1726-9776-2021-17-3-64-77.
7. Новиков, Р.В. Методологические аспекты имплантации отечественного парапростатического спейсера на основе стабилизированной гиалуроновой кислоты неживотного происхождения / Р.В. Новиков, Т.В. Живулина, В.В. Сыsoева

и соавт. // Онкоурология, Т. 20, № 1. 2024. – 67-78. DOI. 10.17650/1726-9776-2024-20-1-67-78.

8. Новиков, С.Н. Первый опыт клинического применения спейсера на основе животного коллагена отечественного производства для оптимизации лучевого лечения рака предстательной железы: показания, методика и осложнения / С.Н. Новиков, Р.В. Новиков, Н.Д. Ильин и соавт. // Вопросы онкологии. – 2022. – Т. 68, № 6. – С. 797-804. DOI 10.37469/0507-3758-2022-68-6-797-804.

9. Новиков, С.Н. Применение биodeградируемого гидрогеля на основе животного коллагена для оптимизации лучевого лечения рака предстательной железы: учебное пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования / С.Н. Новиков, Р.В. Новиков, Н.В. Перова и соавт. // Санкт-Петербург: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. 2023. – 84 с.

10. Сивков, А.В. Первый опыт применения имплантируемого объёмобразующего материала «Сферо®ГЕЛЬ» при стрессовом недержании мочи у женщин / А.В. Сивков, В.В. Ромих, Л.Ю. Кукушкина, В.В. Пантелеев // Экспериментальная и клиническая урология. – 2022. – Т. 15Б № 3 – С. 130-141; DOI: 10.29188/2222-8543-2022-15-3-130-141.

11. Солодкий, В.А. Влияние ректальных гелевых спейсеров на основе полиакриламидана распределение дозы и ректальную токсичность при высокомогностной брахитерапии рака предстательной железы / В.А. Солодкий, А.Ю. Павлов, А.Г. Дзидзария и соавт. // Вопросы онкологии. – 2024. – Т. 70, № 2. – С. 299-307. DOI 10.37469/0507-3758-2024-70-2-299-307.

12. Цибульский, А.Д. Внутритканевая радиотерапия рака предстательной железы: автореф... дис. док. мед. наук. – М., 2021. – 44 с.

13. Alsaid, B. Division of autonomic nerves within the neurovascular bundles distally into corpora cavernosa and corpus spongiosum components: immunohistochemical confirmation with three-dimensional reconstruction / B. Alsaid, T. Bessedé, D. Diallo et al. // Eur Urol. – 2011. – Vol. 59, N 6. – P. 902-9. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.02.031.

14. Altman, D. Transanal submucosal polyacrylamide gel injection treatment of anal incontinence: a randomized controlled trial / D. Altman, F. Hjærn, J. Zetterström // Acta

- Obstet Gynecol Scand. – 2016. – Vol. 95, N 5. – P. 528-33. DOI: 10.1111/aogs. 12866.
15. Aminsharifi, A. Major complications and adverse events related to the injection of the SpaceOAR hydrogel system before radiotherapy for prostate cancer: review of the manufacturer and user facility device experience database / A. Aminsharifi, S. Kotamarti, D. Silver, A. Schulman // J Endourol. – 2019. – Vol. 33, N 10. – P. 868-871. DOI: 10.1089/end.2019.0431.
16. Armstrong, N. Bahl A., Pinkawa M. et al. SpaceOAR hydrogel spacer for reducing radiation toxicity during radiotherapy for prostate cancer. A systematic review / N. Armstrong, A. Bahl, M. Pinkawa et al. // Urology. – 2021 – Vol. 156. – E. 74-85. doi: 10.1016/j.urology.2021.05.013.
17. Basu, S. Rectal separation using hydroxypropyl methylcellulose in intracavitary brachytherapy of cervical cancer: an innovative approach / S. Basu, K.S. Manir, A. Basu, K. Ghosh // J Contemp Brachytherapy. – 2016. – Vol. 8, N 5. – P. 399-403. DOI: 10.5114/jcb.2016.62951.
18. Ben-Yosef, R. A novel device for protecting rectum during prostate cancer irradiation: in vivo data on a large mammal model / R. Ben-Yosef, A. Paz, Y. Levy et al. // J Urol. – 2009. – Vol. 181. – N 3. – P. 1401-6. DOI: 10.1016/j.juro.2008.11. 010.
19. Biodegradable spacer insertion to reduce rectal toxicity during radiotherapy for prostate cancer Interventional procedures guidance [IPG590] Published: 23 August 2017 // [www.nice.org.uk/guidance/ipg590/chapter/2-Committee-considerations](http://www.nice.org.uk/guidance/ipg590/chapter/2-Committee-considerations).
20. Biodegradable spacer insertion to reduce rectal toxicity during radiotherapy for prostate cancer Interventional procedures guidance [IPG752] Published: 07 February 2023 // [www.nice.org.uk/guidance/ipg752/chapter/3-Committee-considerations](http://www.nice.org.uk/guidance/ipg752/chapter/3-Committee-considerations).
21. Björelund, U. Hyaluronic acid spacer in prostate cancer radiotherapy: dosimetric effects, spacer stability and long-term toxicity and PRO in a phase II study / Björelund U., Notstam K., Fransson P. et al. // Radiat Oncol. – 2023. – Vol. 18, N 1.:1. DOI: 10.1186/s13014-022-02197-x.
22. Bochner, E. Feasibility and short-term safety of hydrogel spacer before treatment with magnetic resonance imaging-guided transurethral ultrasound ablation for prostate cancer

treatment / E. Bochner, V. Schulte, Y. Lotan et al. // *J Endourol.* – 2025. – Vol. 39 N 1 – P 418-425 DOI: 10.1089/end.2024.0700.

23. Brand, D.H. How low can you go? The radiobiology of hypofractionation / D.H. Brand, A.M. Kirby, J.R. Yarnold, N. Somaiah // *Clin Oncol (R Coll Radiol).* – 2022. – Vol. 34, N 5. – P. 280-287. DOI: 10.1016/j.clon.2022.02.009.

24. Bray, F. 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, N 3. – P. 229-263. DOI: 10.3322/caac.21834.

25. Brierley, J. UICC International Union Against Cancer. TNM classification of malignant tumours (8th edition) 2017 / J. Brierley, M. Gospodarowicz, C. Wittekind – Chichester, West Sussex, UK; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell, 2017. – 253 p.

26. Chao, M. The use of hydrogel spacer in men undergoing high-dose prostate cancer radiotherapy: results of a prospective phase 2 clinical trial / M. Chao, D. Lim Joon, V. Khoo et al. // *World J Urol.* – 2019. – Vol. 37, N 6. – P. 1111-6. DOI: 10.1007/s00345-018-2502-5.

27. Charas, T. Feasibility of balloon rectal spacer implantation in HDR and LDR brachytherapy for prostate cancer treatment / T. Charas, S. Billan // *Brachytherapy.* – 2025. – Vol. 24, N 1. – P. 186-9. doi: 10.1016/j.brachy.2024.10.003.

28. Costa, P. Use of rectal balloon spacer in patients with localized prostate cancer receiving external beam radiotherapy / P. Costa, J. Vale, G. Fonseca et al. // *Tech Innov Patient Support Radiat Oncol.* – 2024. – Vol. 29: 100237. DOI: 10.1016/j.tipsro.2024.100237.

29. Cuccia, F. Impact of hydrogel perirectal spacer insertion on prostate gland intra-fraction motion during 1.5T MR-guided stereotactic body radiotherapy / F. Cuccia, R. Mazzola, L. Nicosia et al. // *Radiat Oncol.* – 2020. – Vol. 15, N 1. – P. 178. DOI: 10.1186/s13014-020-01622-3.

30. Desai, N.B. Point: rectal spacer use is recommended for all prostate cancer radiation therapy fractionation regimens / N.B. Desai, H. Nagar // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2024. – Vol. 120, N 1. – P. 33-5. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2024.04.017.

31. Devereux, D.F. Protection from radiation-associated small bowel injury with the aid of an absorbable mesh / D.F. Devereux // *Semin Surg Oncol.* – 1986. – Vol. 2, N 1. – P. 17-23. DOI: 10.1002/ssu.2980020103.
32. Dürig, M. Prevention of radiation injuries to the small intestine / M. Dürig, U. Steenblock, M. Heberer, F. Harder // *Surg Gynecol Obstet.* – 1984. – Vol. 159, N 2. – P. 162-163. PMID: 6463828.
33. Fischer-Valuck, B.W. Hydrogel spacer distribution within the perirectal space in patients undergoing radiotherapy for prostate cancer: Impact of spacer symmetry on rectal dose reduction and the clinical consequences of hydrogel infiltration into the rectal wall / B.W. Fischer-Valuck, A. Chundury, H. Gay et al. // *Pract Radiat Oncol.* – 2017. – Vol. 7, N 3. – P. 195-202. DOI: 10.1016/j.prro.2016.10.004.
34. Folkert, M.R. A multi-institutional phase 2 trial of high-dose SABR for prostate cancer using rectal spacer / Folkert M.R., Zelefsky M.J., Hannan R. et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2021. – Vol. 111, N 1. – P. 101-9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2021.03.025.
35. Fredman, E. Acute toxicity and early prostate specific antigen response after two-fraction stereotactic radiation therapy for localized prostate cancer using peri-rectal spacing-initial report of the SABR-dual trial / E. Fredman, A. Moore, O. Icht et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2024. – Vol. 120, N 5. – P. 1404-9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2024.06.038.
36. Fried, D.B. Dosimetry for organs at risk with and without use of perirectal hydrogel spacer in prostate cancer patients treated with SBRT / D.B. Fried, R.S. DuBose, K. Johnson et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2017. – Vol. 99, suppl. 2. – e233. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.06.1161.
37. Fukumitsu, N. Separation effect and development of implantation technique of hydrogel spacer for prostate cancers / N. Fukumitsu, M. Mima, Y. Demizu et al. // *Pract Radiat Oncol.* – 2022. – Vol. 12, N 3. – P. 226-35. DOI: 10.1016/j.prro.2021.10.010.
38. Gejerman, G. Barrigel spacer injection technique / G. Gejerman, M. Goldstein, M. Chao et al. // *Pract Radiat Oncol.* – 2022. – Vol. 12, N 3. P. 226-235. DOI: 10.1016/j.prro.2021.10.010.

39. Ghaffari, H. Rectal retractor in prostate radiotherapy: pros and cons / H. Ghaffari, A. Mehrabian // *Radiat Oncol.* – 2022. – Vol. 17, N 1. – P. 204. DOI: 10.1186/s13014-022-02176-2.
40. Giacometti, V. Validation of a quality metric score to assess the placement of hydrogel rectal spacer in patients treated with prostate stereotactic radiation therapy / V. Giacometti, O. McLaughlin, P. Comiskey et al. // *Adv Radiat Oncol.* – 2024. – Vol. 9, N 3. – P. 101396. DOI: 10.1016/j.adro.2023.101396.
41. Grossman, C.E. Quality metric to assess adequacy of hydrogel rectal spacer placement for prostate radiation therapy and association of metric score with rectal toxicity outcomes / C.E. Grossman, M.R. Folkert, S. Lobaugh et al. // *Adv Radiat Oncol.* – 2023. – Vol. 8, N 4. – P. 101070. DOI: 10.1016/j.adro.2022.101070.
42. Grossman, C.E. Depth of hydrogel spacer rectal wall infiltration was not associated with rectal toxicity: results from a randomized prospective trial / C.E. Grossman, O. Akin, A.L. Damato et al. // *Adv Radiat Oncol.* – 2024. – Vol. 9, N 12. – P. 101624. DOI: 10.1016/j.adro.2024.101624.
43. Grzywacz, V.P. Normal tissue integral dose as a result of prostate radiation therapy: a quantitative comparison between high-dose-rate brachytherapy and modern external beam radiation therapy techniques / V.P. Grzywacz, J.D. Arden, N.P. Mankuzhy et al. // *Adv Radiat Oncol.* – 2022. – Vol. 8, N 3. – P. 101160. DOI: 10.1016/j.adro.2022.101160.
44. Haddad, H. Dose distribution of high dose-rate and low dose-rate prostate brachytherapy at different intervals-impact of a hydrogel spacer and prostate volume / H. Haddad, H. Hermani, H. Hanitzsch et al. // *Cancers (Basel).* – 2023. – Vol. 15, N 5. – P. 1396. DOI: 10.3390/cancers15051396.
45. Hadigal, S.R. Application of hydrogel spacer spaceoar vue for prostate radiotherapy / S.R. Hadigal, A.K. Gupta // *Tomography.* – 2022. – Vol. 8, N 6. – P. 2648-61. doi: 10.3390/tomography8060221.
46. Hamdy, F.C. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer / F.C. Hamdy, J.L. Donovan, J.A. Lane et al. // *N Engl J Med.* – 2016. – Vol. 375, N 15. – P. 1415-1424. DOI: 10.1056/NEJMoa1606220.

47. Hamdy, F.C. Fifteen-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer / F.C. Hamdy, J.L. Donovan, J.A. Lane et al. // *N Engl J Med.* – 2023. – Vol. 388, N 17. – P. 1547-1558. DOI: 10.1056/NEJMoa2214122.
48. Hamstra, D.A. Sexual quality of life following prostate intensity modulated radiation therapy (IMRT) with a rectal/prostate spacer: secondary analysis of a phase 3 trial / D.A. Hamstra, N. Mariados, J. Sylvester et al. // *Pract Radiat Oncol.* – 2018. – Vol. 8, N 1. – P. 7-15. DOI: 10.1016/j.prro.2017.07.008.
49. Harvey, M. Comprehensive review of the use of hydrogel spacers prior to radiation therapy for prostate cancer / M. Harvey, W.L. Ong, M. Chao et al. // *BJU Int.* – 2023. – Vol. 131, N 3. – P. 280-287. DOI: 10.1111/bju.15821.
50. Hatiboglu, G. Application technique: placement of a prostate-rectum spacer in men undergoing prostate radiation therapy / G. Hatiboglu, M. Pinkawa, J.P. Vallée et al. // *BJU Int.* – 2012. – Vol. 110(11 Pt B): E647-52. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11373.x.
51. Hirose, K. Risk factors for rectal wall infiltration in hydrogel spacer placement: Influence of biopsy approach / K. Hirose, Y. Nakanishi, R.A. Ogasawara et al. // *Int J Urol.* – 2025. – Vol. 32, N 2. – P. 183-9. doi: 10.1111/iju.15620.
52. Hoe, V. Factors associated with polyacrylamide hydrogel outcomes in women with stress urinary incontinence / V. Hoe, H.H. Yao, K. Gough, H.E. O'Connell // *BJUI Compass.* – 2023. – Vol. 4, N 3. – P. 269-276. DOI: 10.1002/bco2.218.
53. Hong, A. Case report: reversal of hyaluronic acid rectal wall infiltration with hyaluronidase / A. Hong, J. Ischia, M. Chao // *Front Oncol.* – 2022. – Vol. 12: P. 870388. DOI: 10.3389/fonc.2022.870388.
54. Hong, A. Rectal spacer reduces gastrointestinal side effects of radiation post radical prostatectomy / A. Hong, D. Bolton, T. Pham et al. // *Soc Int Urol J.* – 2024. – Vol. 5, N 2. – P. 111-21. DOI: 10.3390/siuj502002.
55. Hooshangnejad, H. Finite element-based personalized simulation of duodenal hydrogel spacer: spacer location dependent duodenal sparing and a decision support system for spacer-enabled pancreatic cancer radiation therapy / H. Hooshangnejad, S.

- Youssefian, A. Narang et al. // *Front Oncol.* – 2022. – Vol. 12: 833231. DOI: 10.3389/fonc.2022.833231.
56. Hwang, M.E. A novel model to correlate hydrogel spacer placement, perirectal space creation, and rectum dosimetry in prostate stereotactic body radiotherapy / M.E. Hwang, P.J. Black, C.D. Elliston et al. // *Radiat Oncol.* – 2018. – Vol. 13, N 1. P. 192. DOI: 10.1186/s13014-018-1135-6.
57. Hwang, M.E. Dosimetric feasibility of neurovascular bundle-sparing stereotactic body radiotherapy with periprostatic hydrogel spacer for localized prostate cancer to preserve erectile function / M.E. Hwang, M. Mayeda, H. Shaish et al. // *Br J Radiol.* – 2021. – Vol. 94, N 1119: 20200433. DOI: 10.1259/bjr.20200433.
58. Iijima, K. Configuration analysis of the injection position and shape of the gel spacer in gynecologic brachytherapy / K. Iijima, N. Murakami, S. Nakamura et al. // *Brachytherapy.* – 2021. – Vol. 20, N 1. – P. 95-103. DOI: 10.1016/j.brachy.2020.08.021.
59. Iinuma, K. Spontaneous healing of rectal penetration by SpaceOAR® hydrogel insertion during permanent iodine-125 implant brachytherapy: a case report / K. Iinuma, K. Mizutani, T. Kato et al. // *Mol Clin Oncol.* – 2019. – Vol. 11, N 6. – P. 580-2. DOI: 10.3892/mco.2019.1937.
60. Jaccard, M. Dose optimization and endorectal balloon for internal pudendal arteries sparing in prostate SBRT / M. Jaccard, G. Lamanna, A. Dubouloz et al. // *Phys Med.* – 2019. – Vol. 61. – P. 28-32. DOI: 10.1016/j.ejmp.2019.04.008.
61. Janoray, G. Long-term evaluation of the safety of a rectal-prostate spacer, the ProSpace® balloon, in patients treated with radiotherapy for prostate cancer / G. Janoray, E. Bruguière, J. Mazurier et al. // *BMC Cancer.* – 2024. – Vol. 24, N 1. – P. 934. DOI: 10.1186/s12885-024-12692-x.
62. Karsh, L.I. Absorbable hydrogel spacer use in prostate radiotherapy: a comprehensive review of phase 3 clinical trial published data / L.I. Karsh, E.T. Gross, C.M. Pieczonka et al. // *Urology.* – 2018. – Vol. 115, N 1. – P. 39-44. DOI: 10.1016/j.urology.2017.11.016.
63. Kashihara, T. Hyaluronate gel injection for rectum dose reduction in gynecologic high-dose-rate brachytherapy: initial Japanese experience / T. Kashihara, N. Murakami, N. Tselis et al. // *J Radiat Res.* – 2019. – Vol. 60, N 4. – P. 501-8. doi: 10.1093/jrr/rrz016.

64. King, M.T. Evaluating the quality-of-life effect of apical spacing with hyaluronic acid prior to hypofractionated prostate radiation therapy: a secondary analysis / M.T. King, M. Svatos, E.W. Chell et al. // *Pract Radiat Oncol.* – 2024. – Vol. 14, N 3. – E. 214-9. DOI: 10.1016/j.prro.2023.11.010.
65. Kishi, K. Eradicative brachytherapy with hyaluronate gel injection into pararectal space in treatment of bulky vaginal stump recurrence of uterine cancer / K. Kishi, Y. Mabuchi, T. Sonomura et al. // *J Radiat Res.* – 2012. – Vol. 53, N 4. – P. 601-7. DOI: 10.1093/jrr/rrs015.
66. Kobayashi, H. An optimal method of hydrogel spacer insertion for stereotactic body radiation therapy of prostate cancer / H. Kobayashi, T. Eriguchi, T. Tanaka et al. // *Jpn J Radiol.* – 2024. – Vol. 42, N 4. – P. 406-14. DOI: 10.1007/s11604-023-01506-y.
67. Kojima, K. A case of migration of a hydrogel spacer for radiotherapy into the pulmonary artery / K. Kojima, Y. Takahashi, S. Sugiyama et al. // *Acta Med Okayama.* – 2023. – Vol. 77, N 6. – P. 647-50. DOI: 10.18926/AMO/66157.
68. Kourambas, J. A histological study of Denonvilliers' fascia and its relationship to the neurovascular bundle / J. Kourambas, D.G. Angus, P. Hosking, S.T. Chou // *Br J Urol.* – 1998. – Vol. 82, N3. – P. 408-10. DOI: 10.1046/j.1464-410x.1998.00749.x.
69. Kubo, K. Hydrogel spacer shrinkage during external-beam radiation therapy following low-dose-rate brachytherapy for high-risk prostate cancer: a case series / K. Kubo, M. Kenjo, H. Kawabata et al. // *J Med Case Rep.* – 2021. – Vol. 15, N 1. – P. 296. DOI: 10.1186/s13256-021-02864-9.
70. Kuperus, J.M. Rectourethral fistula following SpaceOAR gel placement for prostate cancer radiotherapy: A rare complication / J.M. Kuperus, D.G. Kim, T. Shah et al. // *Urol Case Rep.* – 2020. – Vol. 35: 101516. DOI: 10.1016/j.eucr.2020.101516.
71. Langen, K.M. Observations on real-time prostate gland motion using electromagnetic tracking / K.M. Langen, T.R. Willoughby, S.L. Meeks et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2008. Vol. 71, N 4. – P. 1084-90. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.11.054.
72. Lapuz, C. Injectable bio-absorbable spacers in brachytherapy for gynecological cancers: A scoping review / Lapuz, C. M. Kain, M. Chao et al. // *J Contemp Brachytherapy.* – 2024. – Vol. 16, N 6. – P. 467-77. DOI: 10.5114/jcb.2024.146834.

73. Le Guevelou, J. Sexual structure sparing for prostate cancer radiotherapy: a systematic review / J. Le Guevelou, P. Sargos, L. Ferretti et al. // *Eur Urol Oncol.* – 2024. – Vol. 7, N 3. – P. 332-43. DOI: 10.1016/j.euo.2023. 08.003.
74. Lehrich, B.M. Five-year results of post-prostatectomy patients administered a hydrogel rectal spacer implant in conjunction with dose escalated external beam radiation therapy / B.M. Lehrich, H.M. Moyses, J. Ravera et al. // *J Radiat Oncol.* – 2019. – Vol. 8. – P. 31-8. DOI: 10.1007/s13566-018-0369-0.
75. Lehrich, B.M. Long-term toxicity of high dose rate brachytherapy in prostate carcinoma patients with inflammatory bowel disease / B.M. Lehrich, H.M. Moyses, A. Kawakubo et al. // *Clin Oncol (R Coll Radiol).* – 2019. – Vol. 31, N 6. – P. 399-400. DOI: 10.1016/j.clon.2019.01.013.
76. Li, F. Targets for improving prostate tumor response to radiotherapy / F. Li, Y. Yu, M. Jiang, H. Zhang // *Eur J Pharmacol.* – 2025. – Vol. 986: P. 177149. DOI: 10.1016/j.ejphar.2024.177149.
77. Liu, H. Proposed hydrogel-implant quality score and a matched-pair study for prostate radiation therapy / Liu H., Borden L., Wiant D. et al. // *Pract Radiat Oncol.* – 2020. – Vol. 10, N 3. – P. 202-8. DOI: 10.1016/j.prro.2020.02.006.
78. Lukka, H.R. Patient reported outcomes in NRG oncology RTOG 0938, evaluating two ultrahypofractionated regimens for prostate cancer / H.R. Lukka, S.L. Pugh, D.W. Bruner et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2018. – Vol. 102, N 2. – P. 287-95. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.06.008.
79. Mariados, N. Hydrogel spacer prospective multicenter randomized controlled pivotal trial: dosimetric and clinical effects of perirectal spacer application in men undergoing prostate image guided intensity modulated radiation therapy / N. Mariados, J. Sylvester, D. Shah et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2015. – Vol. 92, N 5. – P. 971-7. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.04.030.
80. Mariados, N.F. Hyaluronic acid spacer for hypofractionated prostate radiation therapy: a randomized clinical trial / N.F. Mariados, P.F. 3rd Orto, Z. Schiffman et al. // *JAMA Oncol.* – 2023. – Vol. 9, N 4. – P. 511-8. DOI: 10.1001/jamaoncol.2022. 7592.

81. Mazzola, R. Impact of hydrogel peri-rectal spacer insertion on seminal vesicles intrafraction motion during 1.5 T-MRI-guided adaptive stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer / R. Mazzola, G. Sicignano, F. Cuccia et al. // *Br J Radiol.* – 2021. – Vol. 94, N 1126. – P. 20210521. DOI: 10.1259/bjr.20210521.
82. McLaughlin, M.F. Hydrogel spacer rectal wall infiltration associated with severe rectal injury and related complications after dose intensified prostate cancer stereotactic ablative radiation therapy / M.F. McLaughlin, M.R. Folkert, R.D. Timmerman et al. // *Adv Radiat Oncol.* – 2021. – Vol. 6, N 4. – P. 100713. DOI: 10.1016/j.adro.2021.100713.
83. Meyer, A.R. Perirectal hydrogel spacer placement prior to prostate radiation therapy using a probe-mounted needle guide / A.R. Meyer, D. Dharmaraj, R. Harb et al. // *Clin Transl Radiat Oncol.* – 2021. – Vol. Vol. 13, N 29. – P. 102-5. DOI: 10.1016/j.ctro.2021.05.003.
84. Miller, L.E. Association of the placement of a perirectal hydrogel spacer with the clinical outcomes of men receiving radiotherapy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis / L.E. Miller, J.A. Efstathiou, S.K. Bhattacharyya et al. // *JAMA Netw Open.* – 2020. – Vol. 3, N 6. – E. 208221. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8221.
85. Mohler, J.L. Prostate cancer, version 2.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology / J.L. Mohler, E.S. Antonarakis, A.J. Armstrong et al. // *J Natl Compr Canc Netw.* – 2019. – Vol. 17, N 5. – P. 479-505. DOI: 10.6004/jnccn.2019.0023.
86. Morancy, T.J. Use of a bloodpatch technique to reduce rectal dose during cesium-131 prostate brachytherapy / T.J. Morancy, K.M. Winkfield, C.A. Karasiewicz et al. // *Int J Radiat Oncol.* – 2008. – Vol. 72: S331–2. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.06.1127.
87. Morisaka, H. Hydrogel spacer migration into periprostatic venous plexus / H. Morisaka, K. Marino // *AJR Am J Roentgenol.* – 2022. – Vol. 218, N 4. – P. 757. DOI: 10.2214/AJR.21.27049.
88. Müller, A.C. Interdisciplinary consensus statement on indication and application of a hydrogel spacer for prostate radiotherapy based on experience in more than 250 patients / A.C. Müller, J. Mischinger, T. Klotz, et al. // *Radiol Oncol.* – 2016. – Vol. 50, N 3. – P. 329-36. DOI: 10.1515/raon-2016-0036.

89. Murakami, N. Hyaluronic gel injection into the vesicovaginal septum for high-dose-rate brachytherapy of uterine cervical cancer: an effective approach for bladder dose reduction / N. Murakami, S. Shima, T. Kashihara et al. // *J Contemp Brachytherapy*. – 2019. – Vol. 11, N 1. – P. 1-7. DOI: 10.5114/jcb.2019.82612.
90. Murakami, N. Now is it time to implement spacers in cervical cancer brachytherapy? / N. Murakami, K. Okuma, T. Kato, H. Igaki // *J Radiat Res*. – 2022. – Vol. 63, N 4. – P. 696-8. doi: 10.1093/jrr/rrac031.
91. Muramoto, Y. MucoUp<sup>®</sup> as a spacer in brachytherapy for uterine cervical cancer: A first-in-human experience / Y. Muramoto, N. Murakami, T. Karino et al. // *Clin Transl Radiat Oncol*. – 2023. – Vol. 42: 100659. DOI: 10.1016/j.ctro.2023. 100659.
92. Nakai, Y. Efficacy of a hydrogel spacer for improving quality of life in patients with prostate cancer undergoing low-dose-rate brachytherapy alone or in combination with intensity-modulated radiotherapy: An observational study using propensity score matching / Y. Nakai, N. Tanaka, I. Asakawa et al. // *Prostate*. – 2024. – Vol. 84, N 12. – P. 1104-11. DOI: 10.1002/pros.24744.
93. Narukawa, T. New modified technique of hydrogel spacer implantation for prostate cancer: a novel method for separation at the prostate apex level under real-time ultrasound guidance / T. Narukawa, T. Shiraishi, N. Aibe et al. // *J Med Ultrason (2001)*. – 2022. – Vol. 49, N 4. – P. 751-2. DOI: 10.1007/s10396-022-01254-y.
94. Narukawa, T. Role of hydrogel spacer to protect the rectum from thermal injury in focal therapy of prostate cancer: preclinical study in cadaver model / T. Narukawa, A. Fujihara, A. Ochiai et al. // *Int J Urol*. – 2023. – Vol. 30, N 1. – P. 116-8. DOI: 10.1111/iju.15062.
95. Narukawa, T. Increasing rectum-prostate distance using a hydrogel spacer to reduce radiation exposure during proton beam therapy for prostate cancer / T. Narukawa, N. Aibe, M. Tsujimoto et al. // *Sci Rep*. - 2023. – Vol. 13, N 1. – P. 18319. DOI: 10.1038/s41598-023-45557-7.
96. Niwa, K. Usefulness of a radiolucent spacer in radiation therapy for cancer of the tongue / K. Niwa, K. Morita, H. Kanazawa, M. Yokoi // *Gan. No Rinsho*. – 1984. – Vol. 30, N 15. – P. 1861-5. PMID: 6441853.

97. Noyes, W.R. Human collagen injections to reduce rectal dose during radiotherapy / W.R. Noyes, C.C. Hosford, S.E. Schultz // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2012. – Vol. 82, N 5. – P. 1918-22. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.02.034.
98. Ogita, M. Phase II study of stereotactic body radiotherapy with hydrogel spacer for prostate cancer: acute toxicity and propensity score-matched comparison / Ogita M., Yamashita H., Nozawa Y. et al. // *Radiat Oncol.* – 2021. – Vol. 16, N 1. – P. 107. DOI: 10.1186/s13014-021-01834-1.
99. Opbroek, T. Focal salvage high-dose-rate brachytherapy with implantable rectum spacer for locally recurrent prostate cancer after initial low-dose-rate with grade 3 rectal toxicity / T. Opbroek, A. Cobussen, E.J. Van Limbergen, B.G.L. Vanneste // *J Contemp Brachytherapy.* – 2023. – Vol. 15, N 2. – P. 154-8. DOI: 10.5114/jcb.2023.126051.
100. Payne, H.A. SpaceOAR hydrogel spacer injection prior to stereotactic body radiation therapy for men with localized prostate cancer: a systematic review / H.A. Payne, M. Pinkawa, C. Peedell et al. // *Medicine (Baltimore).* – 2021. – Vol. 100, N 49. – E. 28111. DOI: 10.1097/MD.00000000000028111.
101. Payne, H.A. Delphi study to identify consensus on patient selection for hydrogel rectal spacer use during radiation therapy for prostate cancer in the UK / H.A. Payne, S. Jain, C. Peedell et al. // *BMJ Open.* – 2022. – Vol. 12, N 7. – E. 060506. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-060506.
102. Pepe, P. Erectile dysfunction following hydrogel injection and hypofractionated radiotherapy for prostate cancer: our experience in 56 cases / P. Pepe, M. Tamburo, P. Panella et al. // *Arch Ital Urol Androl.* – 2022. – Vol. 94, N 2. – P. 166-8. DOI: 10.4081/aiua.2022.2.166.
103. Pieczonka, C.M. Hydrogel spacer application technique, patient tolerance and impact on prostate intensity modulated radiation therapy: results from a prospective, multicenter, pivotal randomized controlled trial / C.M. Pieczonka, N. Mariados, J.E. Sylvester et al. // *Urol Pract.* – 2016. – Vol. 3, N 2. – P. 141-6. DOI: 10.1016/j.urpr.2015.04.002.
104. Pinkawa, M. Application of a spacer gel to optimize three-dimensional conformal and intensity modulated radiotherapy for prostate cancer / M. Pinkawa, N.E. Corral, M.

Caffaro et al. // *Radiother Oncol.* – 2011. – P. 100, N 3. – P. 436-41. DOI: 10.1016/j.radonc.2011.09.005.

105. Pinkawa, M. Learning curve in the application of a hydrogel spacer to protect the rectal wall during radiotherapy of localized prostate cancer / M. Pinkawa, J. Klotz, V. Djukic et al. // *Urology.* – 2013. – Vol. 82, N 4. – P. 963-8. DOI: 10.1016/j.urology.2013.07.014.

106. Pinkawa, M. Application of a hydrogel spacer for postoperative salvage radiotherapy of prostate cancer / M. Pinkawa, C. Schubert, N. Escobar-Corral et al. // *Strahlenther Onkol.* – 2015. – Vol. 191, N 4. – P. 375-9. DOI: 10.1007/s00066-014-0769-z.

107. Pinkawa, M. Quality of life after radiation therapy for prostate cancer with a hydrogel spacer: 5-year results / M. Pinkawa, V. Berneking, M. Schlenter et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2017. – Vol. 99, N 2. – P. 374-7. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.05.035.

108. Pinkawa, M. Focal injection of a radiopaque viscous spacer before focal brachytherapy as re-irradiation for locally recurrent prostate cancer / M. Pinkawa, H. Hermani, P. Bischoff et al. // *Brachytherapy.* – 2022. – Vol. 21, N 6. – P. 848-52. DOI: 10.1016/j.brachy.2022.07.009.

109. Poon, D.M.C. One-year clinical outcomes of MR-guided stereotactic body radiation therapy with rectal spacer for patients with localized prostate cancer / D.M.C. Poon, J. Yuan, O.L. Wong et al. // *World J Urol.* – 2024. – Vol. 42, N 1. – P. 97. DOI: 10.1007/s00345-024-04784-x.

110. Prada, P.J. Transperineal injection of hyaluronic acid in anterior perirectal fat to decrease rectal toxicity from radiation delivered with intensity modulated brachytherapy or EBRT for prostate cancer patients / P.J. Prada, J. Fernández, A.A. Martínez et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2007. – Vol. 69, N 1. – P. 95-102. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.02.034.

111. Prada, P.J. Transperineal injection of hyaluronic acid in the anterior perirectal fat to decrease rectal toxicity from radiation delivered with low-dose-rate brachytherapy for

- prostate cancer patients / P.J. Prada, H. Gonzalez, C. Menéndez et al. // *Brachytherapy*. – 2009. – Vol. 8, N 2. – P. 210-7. DOI: 10.1016/j.brachy. 2008.11.010.
112. Prada, P.J. High-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy in one fraction and transperineal hyaluronic acid injection into the perirectal fat for the treatment of favorable stage prostate cancer: treatment description and preliminary results / P.J. Prada, I. Jimenez, H. González-Suárez et al. // *Brachytherapy*. – 2012. – Vol. 11, N 2. – P. 105-10. DOI: 10.1016/j.brachy.2011.05.003.
113. Qian, B. Comprehensive management of breast augmentation with polyacrylamide hydrogel injection based on 15 years of experience: a report on 325 cases / B. Qian, L. Xiong, K. Guo et al. // *Ann Transl Med*. – 2020. – Vol. 8, N 7. – P. 475. DOI: 10.21037/atm.2020.03.68.
114. Qiao, Y. A case report: retrograde arterial embolization of locally-injected SpaceOAR hydrogel material into the right common iliac artery bifurcation / Y. Qiao, S. Patel, I. Burney et al. // *Radiology Case Reports*. – 2023. – Vol. 18, N 2. – P. 719-26. DOI:10.1016/j.radcr.2022.02.042.
115. Quinn, T.J. Who benefits from a prostate rectal spacer? secondary analysis of a phase III trial / T.J. Quinn, S. Daignault-Newton, W. Bosch et al. // *Pract Radiat Oncol*. – 2020. – Vol. 10, N 3. – P. 186-94. DOI: 10.1016/j.prro.2019.12.011.
116. Ramot, Y. Assessment of Bioprotect's biodegradable balloon system as a rectal spacer in radiotherapy: an animal study on tissue response and biocompatibility / Y. Ramot, T. Levin-Harrus, A. Ezratty et al. // *Pharmaceutics*. – 2023. – Vol. 15, N 12. – P. 2744. DOI: 10.3390/pharmaceutics15122744.
117. Ramsay, S. Polyacrylamide hydrogel as a bulking agent for the endoscopic treatment of vesicoureteral reflux: long-term results and safety / S. Ramsay, A.S. Blais, F. Morin et al. // *J Urol*. – 2017. – Vol. 197, N 3. – P. 963-7. DOI: 10.1016/j.juro.2016.08.093.
118. Rezaee, M.E. Effect of transperineal versus transrectal prostate biopsy on the quality of hydrogel spacer placement in men prior to radiation therapy for prostate cancer / M.E. Rezaee, U. Gardner, M.N. Alshak et al. // *Urology*. – 2023. – Vol. 182. – P. 27-32. DOI: 10.1016/j.urology.2023.09.031.

119. Roach, D. Multi-observer contouring of male pelvic anatomy: highly variable agreement across conventional and emerging structures of interest / D. Roach, L.C. Holloway, M.G. Jameson et al. // *J Med Imaging Radiat Oncol.* – 2019. – Vol. 63, N2. – P. 264-71. DOI: 10.1111/1754-9485.12844.
120. Rodier, J.F. Prévention chirurgicale des radio-lésions du grêle [Surgical prevention of radiation injuries of the small intestine] / J.F. Rodier, J.C. Janser, D. Rodier // *Ann Chir.* – 1990. – Vol. 44, N 7. – P. 499-505. PMID: 2241071.
121. Saigal, K. SpaceOAR hydrogel improves neurovascular bundle dosimetry in MRI guided HDR brachytherapy / K. Saigal, D. Schofield, N. Nguyen et al. // *Brachytherapy.* – 2019. – Vol. 18, Suppl. 3. – S. 63-4. DOI: 10.1016/j.brachy.2019. 04.134.
122. Saito, M. Comparison of rectal dose reduction by a hydrogel spacer among 3D conformal radiotherapy, volumetric-modulated arc therapy, helical tomotherapy, CyberKnife and proton therapy / M. Saito, T. Suzuki, Y. Sugama et al. // *J Radiat Res.* – 2020. – Vol. 61, N 3. – P. 487-93. DOI: 10.1093/jrr/rraa013.
123. Sanei, M. Effectiveness of rectal displacement devices during prostate external-beam radiation therapy: a review / M. Sanei, H. Ghaffari, M.A. Ardekani et al. // *J Cancer Res Ther.* – 2021. – Vol. 17, N 2. – P. 303-310. DOI: 10.4103/jcrt.JCRT\_841\_9.
124. Sato, H. Preliminary analysis of prostate positional displacement using hydrogel spacer during the course of proton therapy for prostate cancer / H. Sato, T. Kato, T. Motoyanagi et al. // *J Radiat Res.* – 2021. – Vol. 62, N 2. – P. 294–9. DOI: 10.1093/jrr/rraa115.
125. Schaeffer, E.M. Prostate Cancer, Version 3.2024 / E.M. Schaeffer, S. Srinivas, N. Adra et al. // *J Natl Compr Canc Netw.* – 2024. – Vol. 22, N 3. – P. 140-50. DOI: 10.6004/jnccn.2024.0019.
126. Seymour, Z.A. Long-term follow-up after radiotherapy for prostate cancer with and without rectal hydrogel spacer: a pooled prospective evaluation of bowel-associated quality of life / Z.A. Seymour, D.A. Hamstra, S. Daignault-Newton et al. // *BJU Int.* – 2020. – Vol. 126, N 3. – P. 367-72. DOI: 10.1111/bju.15097.
127. Seymour, Z.A. A pooled long-term follow-up after radiotherapy for prostate cancer with and without a rectal hydrogel spacer: impact of hydrogel on decline in sexual quality

- of life / Z.A. Seymour, M. Pinkawa, S. Daignault-Newton et al. // *Front Oncol.* – 2023. – Vol. 13: 1239104. DOI: 10.3389/fonc.2023. 1239104.
128. Sezeur, A. New surgical procedure for the protection of the small intestine before postoperative pelvic irradiation / A. Sezeur, C. Abbou, P. Rey et al. // *Ann. Chir.* – 1990. – Vol. 44, № 5. – P. 352-355. PMID: 2372197.
129. Sezeur, A. Small intestine protection from radiation by means of a removable adapted prosthesis / A. Sezeur, L. Martella, C. Abbou et al. // *Am. J. Surg.* – 1999. – Vol. 178, № 1. – P. 22-5; DOI: 10.1016/s0002-9610(99)0112-9.
130. Shah, Y.B. Rectourethral fistula after perirectal spacer placement requiring pelvic exenteration / Y.B. Shah, S.D. Lokeshwar, N. Brutus, J. Sterling // *BMJ Case Rep.* – 2024. – Vol. 17, N 12. – e263333. doi: 10.1136/bcr-2024-263333.
131. Shamsesfandabadi, P. CT vs. MRI: which is more accurate in grading rectal wall infiltration after hydrogel spacer placement for prostate cancer patients? / P. Shamsesfandabadi, S. Ponnappalli, K. Spencer et al.// *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2023. – Vol. 117, N 2. – E. 436-7. DOI.10.1016/j.ijrobp.2023.06. 1608.
132. Siegel, R.L. Cancer statistics, 2023 / R.L. Siegel, K.D. Miller, N.S. Wagle, A. Jemal // *CA Cancer J Clin.* – 2023. – Vol. 73, N 1. – P. 17-48. DOI:10.3322/caac. 21763.
133. Song, D.Y. A multi-institutional clinical trial of rectal dose reduction via injected polyethylene-glycol hydrogel during intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: analysis of dosimetric outcomes / D.Y. Song, K.K. Herfarth, M. Uhl et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2013. – Vol. 87, N 1. – P. 81-7. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.12.019.
134. Song, D. Prospective, randomized controlled pivotal trial of biodegradable balloon rectal spacer for prostate radiation therapy / D. Song, M. Dabkowski, P. Costa et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2024. – Vol. 120, N 5. – P. 1410-20. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2024.07.2145.
135. Strom, T.J. A dosimetric study of polyethylene glycol hydrogel in 200 prostate cancer patients treated with high-dose rate brachytherapy ± intensity modulated radiation therapy / T.J. Strom, R.B. Wilder, D.C. Fernandez et al. // *Radiother Oncol.* – 2014. – Vol. 111, N 1. – P. 126-31. DOI: 10.1016/j.radonc.2014.02.011.

136. Struik, G.M. Subcutaneous spacer injection to reduce skin toxicity in breast brachytherapy: A pilot study on mastectomy specimens / G.M. Struik, J.P. Pignol, I.K. Kolkman-Deurloo et al. // *Brachytherapy*. – 2019. – Vol. 18, N 2. – P. 204-10. DOI: 10.1016/j.brachy.2018.11.003.
137. Sturt, P. The dosimetric advantages of perirectal hydrogel spacer in men with localized prostate cancer undergoing stereotactic ablative radiotherapy (SABR) / P. Sturt, Y.E. Suh, V. Khoo // *Med Dosim*. – 2022. – Vol. 47, N 2. – P. 173-6. DOI: 10.1016/j.meddos.2022.02.003.
138. Sugarbaker, P. Intrapelvic prosthesis to prevent injury of the small intestine  
139. with high dosage pelvic irradiation / P.H. Sugarbaker // *Surg Gynecol Obstet*. – 1983. – Vol. 157, N 3. – P. 269-271. PMID: 6612575.
140. Suzuki, T. Effect of a hydrogel spacer on the intrafractional prostate motion during CyberKnife treatment for prostate cancer / T. Suzuki, M. Saito, H. Onishi et al. // *J Appl Clin Med Phys*. – 2020. – Vol. 21, N 10. – P. 63-8. DOI: 10.1002/acm2.13005.
141. Svatos, M. Symmetry, separation, and stability: physical properties for effective dosimetric space with a stabilized hyaluronic acid spacer / M. Svatos, E. Chell, D.A. Low et al. // *Med Phys*. – 2024. – Vol. 51, N 9. – P. 6231-45. DOI: 10.1002/mp.17292.
142. Takatsu, J. Safe dose escalation and reduction of the fraction number of uterine cervical brachytherapy using a gel spacer in the rectovaginal and vesicouterine septum: A planning study / J. Takatsu, N. Murakami, Y. Muramoto et al. // *Brachytherapy*. – 2024. – Vol. 23, N 2. – P. 115-22. DOI: 10.1016/j.brachy. 2023. 10.003.
143. Thompson, A. Rectal spacer usage with proton radiation therapy for prostate cancer / A. Thompson, D.A. Hamstra // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2020. – Vol. 108, N 3. – P. 644-8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2020.05.034.
144. Uhl, M. Absorbable hydrogel spacer use in men undergoing prostate cancer radiotherapy: 12 month toxicity and proctoscopy results of a prospective multicenter phase II trial / M. Uhl, K. Herfarth, M.J. Eble et al. // *Radiat Oncol*. – 2014. – Vol. 9: 96. DOI: 10.1186/1748-717X-9-96.
145. Vaggers, S. Polyethylene glycol-based hydrogel rectal spacers for prostate brachytherapy: a systematic review with a focus on technique / S. Vaggers, B.P. Rai,

- E.C.P. Chedgy et al. // *World J Urol.* – 2021. – Vol. 39, N 6. – P. 1769-80. DOI: 10.1007/s00345-020-03414-6.
146. Vanneste, B.G.L. Implantation of a biodegradable rectum balloon implant: tips, tricks and pitfalls / B.G.L. Vanneste, K. van De Beek, L. Lutgens et al. // *Int Braz J Urol.* – 2017. – Vol. 43, N. 6. – P. 1033-42. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU. 2016. 0494.
147. Vanneste, B.G.L. Is prostate cancer radiotherapy using implantable rectum spacers safe and effective in inflammatory bowel disease patients? / B.G.L. Vanneste, E.J. Van Limbergen, T. Marcelissen et al. // *Clin Transl Radiat Oncol.* – 2021. – Vol. 27: 121-125. DOI: 10.1016/j.ctro.2021.01.007.
148. Vanneste, B.G.L. Evaluation of hyaluronic acid gel dissolution with hyaluronidase in an in-vitro prostate cancer model / B.G.L. Vanneste, L. Lutgens, E.J. Van Limbergen // *Clin Transl Radiat Oncol.* – 2022. – Vol. 33: P. 53-56. DOI: 10.1016/j.ctro.2021.12.009.
149. Wang, Y. A phase I clinical trial evaluating the application of hydrogel in reducing rectal dose during cervical cancer brachytherapy / Y. Wang, H. Zhen, K. Hu et al. // *Clin Transl Radiat Oncol.* – 2024. – Vol. 21; 49: 100867. DOI: 10.1016/j.ctro.2024.100867.
150. Xiong, C. A review of complications of polyacrylamide hydrogel injection / C. Xiong, Y. Chen, Y. Xu et al. // *C J Plast Rec Surg.* – 2023. – Vol. 5, N 2. – P. 86-95. DOI: 10.1016/j.cjprs.2022.11.003.
151. Yagi, S. A rectal ulcer caused by hydrogel spacer insertion: A case report and review of the literature / S. Yagi, M. Kawano, K. Kawasaki et al. // *DEN Open.* – 2024. – Vol. 5, N 1. – E. 70036. DOI: 10.1002/deo2.70036.

## СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

|              |  |    |
|--------------|--|----|
| Таблица 1 —  | Характеристики биополимеров, применяемых в лучевой терапии РПЖ .....                                       | 20 |
| Таблица 2 —  | Сравнительная характеристика зарегистрированных ПБС .....  | 21 |
| Рисунок 1 —  | Промежностная имплантация биодegradируемого баллона .....  | 22 |
| Рисунок 2 —  | Связь величины дозы ионизирующего излучения с выраженностью поздней прямокишечной лучевой токсичности..... | 30 |
| Рисунок 3 —  | Общий дизайн исследования .....  | 40 |
| Таблица 3 —  | Разрешительная документация к отобранным для исследования биополимерам .....                               | 41 |
| Таблица 4 —  | Характеристика материалов исследования .....   | 43 |
| Таблица 5 —  | Клиническая характеристика пациентов.....  | 43 |
| Рисунок 4 —  | Методики промежуточной имплантации ПБС .....   | 45 |
| Рисунок 5 —  | Методики имплантации спейсера относительно срединной линии .....   | 46 |
| Рисунок 6 —  | Игла-канюля для промежуточной имплантации ПБС .....  | 47 |
| Рисунок 7 —  | Определение пространственных параметров для расчёта ИСИС .....   | 49 |
| Таблица 6 —  | Значения основных дозиметрических переменных СТЛТ РПЖ .....  | 51 |
| Рисунок 8 —  | Результаты промежуточной имплантации КМЦ в объёме 10 мл, оцененные на следующие после введения сутки ..... | 56 |
| Рисунок 9 —  | Непреднамеренная инфильтрация стенки кишки НГК .....   | 59 |
| Рисунок 10 — | Примеры промежуточной имплантации НГК .....  | 60 |

|              |   |    |
|--------------|---|----|
| Таблица 7 —  | Характеристики вариантов исполнения Сферо®ГЕЛЬ .....  | 62 |
| Рисунок 11 — | Непреднамеренная инфильтрация стенки кишки КЖП ....   | 63 |
| Рисунок 12 — | Осложнения имплантации КЖП .....  | 64 |
| Таблица 8 —  | Распределение пациентов в зависимости от варианта исполнения КЖП .....  | 64 |
| Таблица 9 —  | Распределение пациентов в зависимости от объёма имплантации КЖП .....   | 65 |
| Рисунок 13 — | Результаты имплантации КЖП в исполнении LIGHT по данным МРТ на следующие после процедуры сутки .....  | 65 |
| Рисунок 14 — | Результаты имплантации КЖП в исполнении MEDIUM по данным МРТ на следующие после процедуры сутки .....   | 66 |
| Рисунок 15 — | Примеры успешной промежуточной имплантации КЖП в исполнении LONG .....  | 67 |
| Рисунок 16 — | Погрешности техники имплантации КЖП .....   | 68 |
| Рисунок 17 — | Пример формирования параспейсерного фиброза после имплантации КЖП (пациент С.) .....  | 69 |
| Рисунок 18 — | Пример постепенной биодеградации КЖП в исполнении LONG имплантированного в объёме 15 мл.....  | 70 |
| Таблица 10 — | Основные характеристики гидрогеля «EsteFILL intim» ....   | 72 |
| Рисунок 19 — | Примеры биодеградации имплантированной СГК.....   | 75 |
| Рисунок 20 — | Показатель гидратации 2,4 % СГК.....  | 76 |
| Рисунок 21 — | Постимплантационная корректировка in vivo формируемого парарепродуктивного пространства, наблюдаемая при использовании в качестве ПБС 2,4 % СГК отечественного производства ..... | 77 |

|              |   |    |
|--------------|---|----|
| Таблица 11 — | Пространственные характеристики формируемого пространства.....  | 78 |
| Рисунок 22 — | Примеры успешной промежуточной имплантации СГК (топометрическая МРТ, выполненная на следующие после введения биополимера сутки).....              | 79 |
| Рисунок 23 — | Погрешности техники имплантации СГК: а. правосторонняя латерализация спейсера с формированием субоптимального пространства (аксиальный скан)..... | 80 |
| Таблица 12 — | Общий счёт баллов для каждого из уровней измерения ...  | 80 |
| Таблица 13 — | Итоговое значение ИСИС .....  | 81 |
| Рисунок 24 — | Дизайн исследования по оценке изменений величины радиационной нагрузки на область прямой кишки за счёт имплантации ПБС.....                       | 82 |
| Таблица 14 — | Качество покрытия мишени (PTV) предписанной дозой ..  | 83 |
| Таблица 15 — | Радиационная нагрузка на прямую кишку .....   | 83 |
| Таблица 16 — | Снижение величины радиационной нагрузки на область прямой кишки за счёт имплантации ПБС .....   | 84 |
| Рисунок 25 — | Роль имплантации ПБС в снижении величины радиационной нагрузки на область прямой кишки (пациент Д.) .....   | 85 |
| Рисунок 26 — | Оцениваемые пространственные параметры .....  | 97 |
| Рисунок 27 — | Алгоритм получения финального изображения для оценки изменений топографии в области имплантации ПБС .....   | 88 |
| Рисунок 28 — | Влияние промежуточной имплантации ПБС на топографию органов в зоне интереса (топометрическая КТ) .....  | 90 |
| Таблица 17 — | Расстояние от предстательной железы до ЭрКО .....   | 91 |

|              |  |    |
|--------------|--|----|
| Таблица 18 — | Качество покрытия мишени (PTV) предписанной дозой...   | 92 |
| Таблица 19 — | Радиационная нагрузка на прямую кишку .....  | 93 |
| Рисунок 29 — | Средние значения переменной $D_{2cc}$ на область прямой кишки в сравниваемых планах .....  | 94 |
| Таблица 20 — | Радиационная нагрузка на область сосудистых ЭрКО .....   | 95 |
| Рисунок 29 — | Средние значения переменной $D_{2\%}$ на область правой ВПА в сравниваемых планах .....  | 96 |
| Рисунок 30 — | Гистограмма доза-объём, описывающая величину радиационной нагрузки на область правой ВПА при различных дозиметрических планах..... | 97 |



**Общество с ограниченной ответственностью «Линтекс»  
(ООО «Линтекс»)**

Лифляндская ул., дом 6, литера К, Санкт-Петербург, 190020  
Тел. (812) 313-39-19; Тел./факс (812) 385-44-30  
e-mail: info@linterex.ru; http://www.linterex.ru  
ОКПО 56257679; ОГРН 1037851036167; ИНН 7826083684; КПП 783901001

Утверждена Приказом Росздравнадзора  
от 14.10.2021 г. № 9791

**Инструкция  
по применению медицинского изделия  
Гель противоспаечный рассасывающийся стерильный МЕЗОГЕЛЬ®  
по ТУ 9393-009-56257679-2010**

Регистрационное удостоверение № ФСР 2010/08895 от 14.10.2021 г.

Торговое название медицинского изделия. МЕЗОГЕЛЬ®.

Аналоги. Intercoat, Oxiplex®/AP, Protacel, Алтиндекс.

**Описание медицинского изделия.** Гель противоспаечный рассасывающийся стерильный МЕЗОГЕЛЬ® по внешнему виду представляет собой прозрачный (бесцветный или бледно-желтый), однородный, вязкий раствор. Основной гелем противоспаечного является водорастворимая производная целлюлозы – карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ). МЕЗОГЕЛЬ® содержит (6 ± 2) % натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, растворенной в воде для инъекций, имеет pH (водородный показатель) в пределах от 6,0 до 7,5.

**Назначение медицинского изделия.** Медицинское изделие МЕЗОГЕЛЬ® применяется в медицинских учреждениях врачами-специалистами, владеющими необходимыми медицинскими технологиями в хирургии, акушерстве и гинекологии, нейрохирургии, онкологии, оториноларингологии, торакальной хирургии, травматологии и ортопедии, урологии, челюстно-лицевой хирургии, сердечно-сосудистой хирургии, детской хирургии. МЕЗОГЕЛЬ® предназначен для использования в условиях биологической среды организма человека в качестве профилактического средства спаибообразования при открытых и местно-раздражающего действия в отношении поверхности органов и тканей способствует сохранению нормальной анатомии и препятствует образованию спаечной (спайки). При нанесении на здоровые участки тканей (при энтеростомии, внутренних органов и т.д.) МЕЗОГЕЛЬ® образует защитную гидрофильную пленку, препятствующую их высыханию. МЕЗОГЕЛЬ® можно применять в сочетании с общепринятой лекарственной, инфузионной и антибактериальной терапией.

Показания к применению медицинского изделия МЕЗОГЕЛЬ® – показан к применению для профилактики и снижения риска возникновения послеоперационного спаечного процесса или риска рубцевания мягких тканей при хирургических операциях на внутренних органах:

- брюшинная полость (органы желудочно-кишечного тракта, брюшина);
- органы малого таза (матка, яичники, маточные трубы);
- полость матки, маточных труб и влагалища;
- полости суставов и сухожильных влагалищ;
- плевральная полость и органы грудной клетки;
- оболочки спинного и головного мозга, корешки нервов;
- полости уха и носа;
- полости и протрострива шеи;
- полости и карманы в мягких тканях при установке имплантатов;
- полость перикарда.

**Порядок работы с медицинским изделием.** МЕЗОГЕЛЬ® наносится после завершения основного этапа хирургической операции. Перед введением геля в зону хирургического вмешательства хирург должен удалить избыток жидкости вокруг раны и убедиться в отсутствии кровотока. Барьерную систему (индивидуальную упаковку) медицинского изделия МЕЗОГЕЛЬ® вскрывают непосредственно перед использованием. Удаляют крышку с контейнера или шприца. При проведении открытых операций МЕЗОГЕЛЬ® наносит путем выдавливания из контейнера или шприца непосредственно на ткани. При эндоскопических операциях МЕЗОГЕЛЬ® выдавливают из шприца и наносят на ткань с помощью прилагаемой принадлежности – трубки полимерной Т10 или Т20.

В некоторых случаях по решению врача МЕЗОГЕЛЬ® из шприца может быть введен с помощью инъекционной иглы, рекомендуемый наружный диаметр иглы от 1,2 мм до 1,6 мм (инъекционная игла не поставляется с гелем противоспаечным МЕЗОГЕЛЬ®). В случае необходимости МЕЗОГЕЛЬ® после имплантации может быть частично извлечен путем повторного хирургического вмешательства. Наличие геля противоспаечного в организме может быть определено посредством сканирующей процедуры. По окончании операции необходимо ввести в индивидуальным характеристикам исполнения медицинского изделия МЕЗОГЕЛЬ®.

**Противопоказания для применения медицинского изделия.** Не применять МЕЗОГЕЛЬ® при повышенной чувствительности организма к эфиром целлюлозы. Не использовать для пациентов с заражением или инфекцией в месте хирургического вмешательства в данный момент. Не наносить на открытые участки раневых повреждений.

**Меры предосторожности при применении медицинского изделия.** МЕЗОГЕЛЬ® используется только в стерильном виде, при неповрежденной барьерной системе (индивидуальной упаковке) и только врачами-специалистами, имеющими соответствующее образование и опыт, действующие дипломы и сертификаты, при строгом соблюдении правил асептики и антисептики. Количество вводимого геля определяется конкретной ситуацией и областью применения, но не должно превышать 200 г. Повторной стерилизации не подлежит. Вскрытая барьерная система (индивидуальная упаковка) и неиспользованные остатки геля должны быть уничтожены. Не рекомендуется использовать МЕЗОГЕЛЬ® при беременности. После использования рекомендуется избегать беременности до окончания первого менструального цикла. МЕЗОГЕЛЬ® не вводить внутривенно и не допускать его попадание в кровеносные сосуды. МЕЗОГЕЛЬ® не был исследован на пациентов:

- с нарушенными свертываемости крови;
- получающих коагулянты;
- получающих гипотензивные средства внутривенно или парентерально;
- с иммуносупрессией или с аутоиммунными заболеваниями.

**Побочные реакции при применении медицинского изделия.** В крайне редких случаях у пациентов при индивидуальной непереносимости карбоксиметилцеллюлозы возможны кратковременные ирритационные реакции, требующие симптоматической терапии. МЕЗОГЕЛЬ® в первые несколько дней может увеличиваться в объеме за счет своей гидрофильности. Если МЕЗОГЕЛЬ® попадает в мягкие ткани, в подкожную клетчатку, то клинически это проявляется в виде отека, самостоятельно исчезающего в течение 24-48 часов, специального лечения не требуется, здоровью пациента вреда не наносится.

**Комплектность медицинского изделия.**

- МЕЗОГЕЛЬ® определенной формы выпуска и масса исполнения в стерильной барьерной системе – 1 шт.;
- трубка полимерная (принадлежность) в стерильной барьерной системе – 1 шт. (при необходимости);
- идентификационная этикетка – 2 шт.;
- инструкция по применению – 1 экз.;
- защитная упаковка – 1 шт.

Гель противоспаечный рассасывающийся стерильный МЕЗОГЕЛЬ® массой 100,0 г; 150,0 г; 200,0 г выпускается в полимерных контейнерах. Гель противоспаечный рассасывающийся стерильный МЕЗОГЕЛЬ® массой 1,5 г; 2,0 г; 3,0 г; 4,0 г; 5,0 г; 10,0 г; 20,0 г; 50,0 г; 100 г выпускается в полимерных шприцах. Для доставки геля в необходимую область организма полимерные шприцы могут быть укомплектованы принадлежностями – трубкой полимерной Т10 длиной (10,5 ± 1,0) см и внешним диаметром (2,6 ± 0,3) мм или трубкой полимерной Т20 длиной (20,0 ± 1,0) см, с внешним и внутренним диаметрами (5,0 ± 0,5) мм и (4,0 ± 0,5) мм соответственно.

**Упаковка медицинского изделия.** Барьерная система (индивидуальная упаковка) медицинского изделия МЕЗОГЕЛЬ® определенной исполнения состоит из внутренней упаковки – полимерного контейнера или полимерного шприца, и внешней упаковки – пакета полимерно-бумажного или полимерно-полимерного. Барьерная система (индивидуальная упаковка) трубки полимерной (принадлежность) состоит из внутренней и внешней упаковки – пакетов полимерно-бумажного или полимерно-полимерного. В защитную упаковку (картонную коробку) укладываются МЕЗОГЕЛЬ® в барьерной системе (индивидуальной упаковке), две идентификационные этикетки, инструкция по применению и, при необходимости, принадлежность к барьерной системе (индивидуальной упаковке). Защитная упаковка должна быть оснащена отрывной лентой, гарантирующей контроль первого вскрытия.

**Маркировка медицинского изделия.** На барьерную систему медицинского изделия МЕЗОГЕЛЬ® нанесена следующая информация:

- товарный знак предприятия-производителя;
- наименование медицинского изделия;
- символ [E] «Номер по каталогу» (при наличии);
- символ [D] «Двухмерный код» (при наличии);
- масса исполнения медицинского изделия, г;
- символ [LOT] «Код партии» (номер партии);
- символ [M] «Дата изготовления» дата стерилизации (год, месяц);
- символ [U] «Использовать до» дата окончания срока годности (год, месяц);
- символ [S] «Стерилизация паром» или [S2] «Стерилизация оксидом этилена»;
- символ [X] «Апирогенно»;
- символ [N] «Не стерилизовать повторно»;
- символ [Z] «Запрет на повторное применение»;
- символ [O] «Осторожно!» – Обратитесь к инструкции по применению;
- символ [P] «Не использовать при повреждении упаковки»;
- символ [L] «Не допускать воздействия солнечного света»;
- символ [W] «Бережь от влаги»;
- символ [T] «Предел температуры» с указанием диапазона температуры хранения;
- символ [I] «Изготовитель» (производитель) – наименование предприятия-производителя, адрес места производства, контактная информация;

- номер технических условий;
- номер и дата регистрационного удостоверения;
- знак обращения на территории государств-членов ЕАЭС (в случае регистрации в системе ЕАЭС).
- Маркировка может быть нанесена непосредственно на внешний пакет барьерной системы или на этикетку, которая приклеивается на внешний пакет барьерной системы. При необходимости на внешний пакет наносится надпись или приклеивается стикер с надписью «вскрывать по насечке».
- На барьерную систему трубки полимерной (принадлежность) нанесена следующая информация:
- товарный знак предприятия-производителя;
- наименование медицинского изделия;
- надпись: «Трубка полимерная» и цвет и условное обозначение трубки;
- надпись: «Принадлежность для медицинского изделия г/л/протиспаяющийся рассасывающийся стерильный МЕЗОГЕЛЬ®»;
- двухмерный код (при наличии);
- символ [LOT] «Код партии» (номер партии);
- символ [M] «Дата изготовления» дата стерилизации (год, месяц);
- символ [U] «Использовать до» дата окончания срока годности (год, месяц);
- символ [S] «Стерилизация паром» или [S2] «Стерилизация оксидом этилена»;
- символ [X] «Апирогенно»;
- символ [N] «Не стерилизовать повторно»;
- символ [Z] «Запрет на повторное применение»;
- символ [O] «Осторожно!» – Обратитесь к инструкции по применению;
- символ [P] «Не использовать при повреждении упаковки»;
- символ [L] «Не допускать воздействия солнечного света»;
- символ [W] «Бережь от влаги»;
- символ [T] «Предел температуры» с указанием диапазона температуры хранения;
- символ [I] «Изготовитель» (производитель) наименование предприятия-производителя, адрес места производства, страна, город, контактная информация;
- номер технических условий на медицинское изделие «Гель противоспаечный рассасывающийся стерильный МЕЗОГЕЛЬ®»;
- номер и дата регистрационного удостоверения на медицинское изделие «Гель противоспаечный рассасывающийся стерильный МЕЗОГЕЛЬ®».
- Маркировка может быть нанесена непосредственно на внешний пакет барьерной системы или на этикетку, которая приклеивается на внешний пакет барьерной системы. При необходимости на внешний пакет наносится надпись или приклеивается стикер с надписью «вскрывать по насечке».
- На идентификационной этикетке медицинского изделия МЕЗОГЕЛЬ® нанесено:
- товарный знак предприятия-производителя;
- наименование медицинского изделия;
- символ [E] «Номер по каталогу» (при наличии)\*;
- двухмерный код (при наличии);
- форма выпуска и масса исполнения медицинского изделия;
- надпись: «Трубка полимерная» и условное обозначение трубки (при наличии);
- символ [LOT] «Код партии» (номер партии)\*;
- символ [M] «Дата изготовления» дата стерилизации (год, месяц)\*;
- символ [U] «Использовать до» дата окончания срока годности (год, месяц)\*;
- символ [S] «Стерильно»;
- символ [I] «Изготовитель» (производитель) – наименование предприятия-производителя, адрес места производства, контактная информация;
- номер технических условий;
- номер и дата регистрационного удостоверения;
- знак обращения на территории государств-членов ЕАЭС (в случае регистрации в системе ЕАЭС).
- \* При комплектации Изделия, выпускаемого в шприце, полимерной трубкой (принадлежность) на этикетке указывается номер партии, дата изготовления и дата окончания срока годности геля противоспаечного рассасывающегося МЕЗОГЕЛЬ® и объединенный номер по каталогу (шприц и трубка полимерная). На лицевую сторону защитной упаковки нанесены:
- товарный знак предприятия – производителя;
- товарный знак медицинского изделия;
- надпись «Разработано и изготовлено в России»;
- символ [X] «Апирогенно»;
- символ [N] «Не стерилизовать повторно»;
- символ [Z] «Запрет на повторное применение»;
- символ [O] «Осторожно!» – Обратитесь к инструкции по применению;
- символ [P] «Не использовать при повреждении упаковки»;
- символ [L] «Не допускать воздействия солнечного света»;
- символ [W] «Бережь от влаги»;
- символ [T] «Предел температуры» с указанием диапазона температуры хранения;
- На лицевую сторону защитной упаковки нанесена маркировка:
- наименование медицинского изделия;
- товарный знак предприятия-производителя;
- символ [E] «Номер по каталогу» (при наличии)\*;
- двухмерный код (при наличии);
- форма выпуска и масса исполнения медицинского изделия;
- надпись: «Трубка полимерная» и условное обозначение трубки (при наличии);
- символ [LOT] «Код партии» (номер партии)\*;
- символ [M] «Дата изготовления» дата стерилизации (год, месяц)\*;
- символ [U] «Использовать до» дата окончания срока годности (год, месяц)\*;
- символ [S] «Стерильно»;
- символ [I] «Изготовитель» (производитель) – наименование предприятия-производителя, адрес места производства, контактная информация;
- номер технических условий;
- номер и дата регистрационного удостоверения;
- знак обращения на территории государств-членов ЕАЭС (в случае регистрации в системе ЕАЭС).
- \* При комплектации Изделия, выпускаемого в шприце, полимерной трубкой (принадлежность) на этикетке указывается номер партии, дата изготовления и дата окончания срока годности геля противоспаечного рассасывающегося МЕЗОГЕЛЬ® и объединенный номер по каталогу (шприц и трубка полимерная). На лицевую сторону защитной упаковки может быть нанесена голограмма предприятия-производителя. На обратную сторону защитной упаковки нанесена маркировка:
- наименование медицинского изделия и в соответствии с регистрационным удостоверением;
- номер и дата регистрационного удостоверения;
- область применения медицинского изделия;
- способ утилизации медицинского изделия;
- срок годности медицинского изделия;
- информация о сертификации систем менеджмента качества предприятия (при наличии сертификата);
- символ [I] «Изготовитель» (производитель) – наименование предприятия-производителя, адрес места производства, контактная информация.
- На внешнюю поверхность транспортной упаковки должен быть нанесен лист с адресами получателя и отправителя. Допускается нанесение манипуляционных знаков, выполненных типографским способом и имеющих значение: «Бережь от влаги», «Хрупкое. Осторожно», «Верх», «Ограничение температуры» транспортирования (от - 50 °С до + 50 °С), и скопья с наименованием производителя.
- Стерилизация медицинского изделия.** МЕЗОГЕЛЬ® простерилизован влажным теплом (автоклавированием). Трубки полимерные (принадлежность) простерилизованы влажным теплом (автоклавированием) или оксидом этилена (ЕО) (газовым методом). Стерилизации геля противоспаечного и трубки полимерной (принадлежность) осуществлены в пределах одного календарного месяца. Неупомянутая повторная стерилизация.
- Условия транспортирования медицинского изделия.** МЕЗОГЕЛЬ® транспортируется всеми видами крытых транспортных средств в соответствии с правилами, действующими на каждом виде транспорта, при температуре от - 50 °С до + 50 °С.
- Условия хранения медицинского изделия.** При температуре от + 5 °С до + 40 °С в месте, защищенном от влаги и прямых солнечных лучей. Не размещать вблизи источников тепла. В транспортной таре Изделие должно храниться на стеллажах не более 2-х рядов в высоту.
- Срок годности медицинского изделия.** При соблюдении условий хранения в упаковке производителя – 3 года. Не использовать после истечения срока годности.
- Гарантия производителя медицинского изделия.** Производитель принимает на себя гарантийные обязательства перед конечным пользователем в отношении заявленных свойств медицинского изделия МЕЗОГЕЛЬ® в соответствии с условиями транспортирования, хранения, целостности упаковки и использования медицинского изделия в соответствии с инструкцией его применения. Ответственность производителя за непрямо, случайный или косвенный ущерб ограничивается перед применением медицинского изделия, что обязывает врача определять, в соответствии с клиническими рекомендациями, пригодность и возможность использования данного изделия во время предстоящего хирургического вмешательства, принять на себя все риски и нести ответственность за ущерб, возникающий вследствие неправильного использования медицинского изделия.
- Утилизация и уничтожение медицинского изделия.** В соответствии с СанПиН 2.1.3.684-21 исполнения медицинского изделия «Гель противоспаечный рассасывающийся стерильный МЕЗОГЕЛЬ®», имеющие контакт с биологически жидкостями пациентов, уничтожаются как медицинские отходы класса Б, а поврежденные или с истекшим сроком годности изделия медицинского изделия «Гель противоспаечный рассасывающийся стерильный МЕЗОГЕЛЬ®», не имеющие контакта с биологическими жидкостями пациентов, уничтожаются как бытовые отходы класса А.
- Техническое обслуживание медицинского изделия.** Гель противоспаечный рассасывающийся стерильный МЕЗОГЕЛЬ® является медицинским изделием однократного использования. Ремонту и техническому обслуживанию не подлежит.
- Сведения о производителе медицинского изделия.** ООО «Линтекс», Россия, 190020, г. Санкт-Петербург, Лифляндская ул., дом 6, литера К.  
Тел./факс: (812) 313-39-19, 385-44-30; http://www.linterex.ru, e-mail: info@linterex.ru.
- Система менеджмента качества предприятия сертификационная на соответствие требованиям стандартов ГОСТ ISO 13485 и ISO 13485.**

# Bellarti Lift

## Инструкция по применению медицинского изделия Имплантат внутривдермальный Белларти (Bellarti), по ТУ 32.50.50-015-64260974-2019 вариант исполнения: Bellarti Lift

Регистрационное удостоверение РЗН 2020/12181 от 07.10.2020

### Описание и состав

Имплантат внутривдермальный Белларти (Bellarti) (далее – гель, изделие) представляет собой прозрачный бесцветный гель.

### Вариант исполнения: Bellarti Lift

Состав на 1 мл: натрия гиалуронат – 18,0 мг (1,8 %), натрия хлорид – 4,5 мг, глицерол – 4,9 мг, натрия гидрофосфат безводный – 2,0 мг, натрия дигидрофосфата моногидрат – 0,45 мг, вода для инъекций – до 1 мл. pH – 6,8 – 7,6; динамическая вязкость – от 20 000 до 100 000 мПа·с (при температуре 25 °С и скорости сдвига 1 с<sup>-1</sup>); осмоляльность – 239 – 376 мОсм/кг.

### Область применения и назначение

Область применения – эстетическая медицина. Имплантат внутривдермальный Белларти (Bellarti) является медицинским изделием, предназначенным для повышения увлажненности и упругости кожи.

### Свойства и эффективность

Основной компонент данного изделия – это гиалуроновая кислота, которая является естественным полисахаридом нашего организма. Гиалуроновая кислота имеет свойство связывать и длительно удерживать воду в месте инъекции. Тем самым она и увлажняет кожу, и создает вязкую упругую среду, удерживая основные компоненты соединительной ткани в правильном положении. Гель с гиалуроновой кислотой вводится в основание каждой морщинки при помощи шприца, создавая, таким образом, депо гиалуроновой кислоты. Такое депо с одной стороны выступает как подкладочный материал, который разглаживает морщины, а с другой стороны происходит интенсивное увлажнение кожи и улучшение ее внешнего вида. Гиалуроновая кислота способствует восстановлению соединительных, эпителиальных тканей, нормализации pH баланса. Функциональное преимущество кислоты – регидратация поврежденных клеток, насыщение биологических жидкостей.

Натрия гиалуронат получен путем ферментации бактерий *Streptococcus equi* и тщательно очищен.

Bellarti Lift содержит в составе глицерол, который обеспечивает длительное сохранение геля в верхних слоях кожи.

Bellarti Lift сочетает в себе филлинговые свойства и свойства биоревитализанта одновременно. Bellarti Lift на основе гиалуроновой кислоты, стабилизированной глицеролом, обеспечивает уникальное двойное действие:

Коррекция – заполнение тонких поверхностных морщин.

Профилактика – повышение тонуса кожи и поддержание баланса влаги (глубокая гидратация). Этот наполнитель используется для коррекции самых мелких и деликатных морщин и обеспечивает кожному покрову восстановление водного баланса и повышение тонуса. Этот мягкий наполнитель был адаптирован к тому, чтобы использоваться при вводе инъекций поверхностно.

Время нахождения имплантата в слоях кожи составляет более 30 дней. Степень деградации Bellarti Lift во времени зависит от состояния кожи пациента. Имплантат утилизируется окружающими тканями под воздействием группы тканевых ферментов, называемых гиалуронидазами. Продукты деградации полностью выводятся из тканей естественным метаболическим путем.

### Показания к применению

Bellarti Lift представляет собой гель для восполнения потерь гиалуроновой кислоты, связанных с возрастными изменениями. Предназначен для введения интрадермально в целях повышения тонуса и эластичности кожи, и/или в качестве наполнителя для мелких морщин, таких как «гусиные лапки» вокруг глаз, мимические морщинки вокруг рта.

**Применение при беременности и в период грудного вскармливания**  
Не применять гель во время беременности и в период грудного вскармливания.

### Противопоказания

Склонность к образованию гипертрофических рубцов.

Аутоиммунные заболевания в анамнезе.

Прием иммуномоделирующих препаратов.

Повышенная чувствительность к компонентам состава.

Беременность и лактация.

Возраст до 18 лет.

Прием антикоагулянтов или ингибиторов агрегации тромбоцитов (например, ASS).

Не следует вводить гель без предварительной консультации у лечащего врача.

Следует исключить введение геля в местах наличия воспалительных или инфекционных процессов (например, акне, герпес и т.д.).

Гель не должен использоваться одновременно с проведением лазерной терапии, глубокого химического пилинга или процедур дермабразии. Введение геля не рекомендуется в случае возникновения выраженного воспаления кожи после проведения ее поверхностного отшелушивания.

### Способ применения и дозы

Гель Bellarti Lift должен вводиться врачом, имеющим на это право в со-

ответствии с действующим местным законодательством. С целью минимизации рисков возникновения возможных осложнений и ввиду того, что для успешности процедуры очень важна точность, гель должен вводить только врач, прошедший соответствующее обучение, имеющий соответствующий опыт и хорошо разбирающийся в анатомических особенностях места инъекций.

Перед началом процедуры врач должен проинформировать пациента о показаниях и противопоказаниях к применению геля Bellarti Lift, его несовместимости с рядом других препаратов и о возможных побочных эффектах/рисках, связанных с введением геля, а также удостовериться, что пациенту известны признаки и симптомы возможных осложнений. При хранении геля Bellarti Lift в холодильнике перед началом применения охлажденный гель следует выдержать при комнатной температуре около 40 мин.

Перед началом инъекции геля следует тщательно продезинфицировать место его введения. В частности, при обработке значительной поверхности следует учитывать необходимость дезинфекции всего обрабатываемого участка (например, всего лица).

Рекомендуется проводить инъекции при помощи иглы 27G или 30G.

### Порядок работы со шприцем

1. Вскройте контурную яичковую упаковку/пакет в асептических условиях.
2. Открутите колпачок с кончика шприца (колпачок насажен плотно).
3. Выдавите воздух через кончик шприца, держа одной рукой цилиндр, а другой плавно нажимая на поршневой шток. Следите за тем, чтобы не выдавить гель.
4. Плотно насадите иглу на шприц. Накрутите иглу на шприц до тех пор, пока она не пройдет путь резьбы и не сядет плотно.
5. Визуально убедитесь, что игла прошла путь резьбы до конца.
6. Снимите колпачок с иглы прямым движением. Следите за тем, чтобы не открутить иглу.

Выдавите остатки воздуха из системы, держа одной рукой цилиндр шприца, а другой плавно нажимая на поршневой шток, пока на кончике иглы не появится гель.

Гель следует вводить медленно, оказывая минимально необходимое давление.

В случае закупорки иглы не следует усиливать давление на поршневой шток. Вместо этого следует прекратить введение геля и заменить иглу. Несоблюдение этих предосторожностей может повлечь отсоединение иглы и/или утечку геля, и/или повышение риска повреждения сосудов.

Если в какой-либо момент во время инъекции происходит резкое побледнение кожи, следует прекратить введение геля и предпринять целесообразные действия, например, помассировать соответствующий участок кожи до восстановления ее естественного цвета.

Количество вводимого геля зависит от обрабатываемых участков с учетом опыта врача и применяемой им техники инъекционного введения. Введение слишком большого объема геля может стать причиной развития некоторых побочных эффектов, таких как некроз тканей и отек.

После выполнения инъекции важно помассировать область введения геля для того, чтобы обеспечить его равномерное распределение.

Не рекомендуется повторять процедуру ранее, чем через 15 дней.

*Неиспользованный до конца гель не подлежит хранению.*

### Меры предосторожности при применении

Bellarti Lift предназначен только для внутривдермальных инъекций. Следует соблюдать стандартные меры предосторожности, связанные с работой с инъекционными материалами.

Не следует использовать гель с поврежденной или вскрытой упаковкой. При введении геля рекомендуется использовать только одноразовую иглу. В случае повышенной болевой чувствительности возможно использование местных анестезирующих средств.

Не допускается введение геля в кожу век.

Не допускается введение геля в кровеносные сосуды (внутрисосудистое введение). Внутрисосудистое введение геля может привести к эмболизации, закупорке сосудов, ишемии или инфаркту.

Исключено введение геля в кости, сухожилия, связки или мышцы, родимые пятна.

Не рекомендуется вводить гель в участки кожи, содержащие постоянный имплантат.

Не нарушать целостность шприца.

Не рекомендуется использовать автоматические инъекционные системы для введения геля Bellarti Lift.

Следует исключить использование декоративной косметики в течение 12 часов после процедуры. Избегайте длительного нахождения на солнце, пребывания под воздействием УФ-лучей, температур ниже 0 °С, посещения сауны или бани в течение двух недель после введения геля. Состав геля обеспечивает его совместимость с физическими полями, используемыми при проведении магнитно-резонансной томографии.

### Возможные побочные действия при использовании медицинского изделия

Пациент должен быть предупрежден о возможности возникновения побочных реакций, связанных с введением данного инъекционного геля и способных развиваться немедленно или спустя некоторое время. Побочные эффекты включают следующее (приведенный список не является исчерпывающим):

- После инъекции существует вероятность развития различных видов воспалительной реакции кожи (покраснение, отек, эритема и др.), которые могут сопровождаться зудом и/или болезненностью при надавливании и/или парестезией. Подобная воспалительная реакция может сохраняться в течение одной недели.

- Возникновение кровоподтеков.

- Проходящая боль или депигментация в месте инъекции.

- Возникновение уплотнений или узелков в месте инъекции.

- Может наблюдаться окрашивание или обесцвечивание тканей в месте введения геля, особенно при введении геля на основе гиалуроновой кислоты недостаточно глубоко и/или в тонкую кожу (эффект Тиндала).

- Эритема без отечности, которая проходит на протяжении одной недели или в крайних случаях сохраняется до двух месяцев.

- Недостаточная эффективность или слабо выраженный эффект процедуры.

Обзор изделий аналогичного состава показал, что имеются сообщения о редких, но серьезных нежелательных явлениях, связанных с внутрисосудистым введением гиалуроновой кислоты в ткани лица и со сдавливанием тканей, а именно: временное или необратимое ухудшение зрения, слепота, ишемия головного мозга или кровоизлияние в мозг, приводящие к инсульту, некрозу кожи и повреждению подлежащих тканей. Следует немедленно прекратить введение геля в случае проявления у пациента какого-либо из следующих симптомов: изменение зрения, признаки инсульта, побледнение кожи или необычная боль во время или непосредственно после процедуры. В случае внутрисосудистого введения геля пациенты должны получить немедленную медицинскую помощь и, возможно, пройти обследование у врача соответствующего профиля. Также имеются сообщения о случаях возникновения абсцессов, гранулем и аллергических реакций немедленного или замедленного типа после инъекции гиалуроновой кислоты. Поэтому рекомендуется учитывать возможный риск развития таких побочных эффектов. При этом врач должен обеспечить проведение пациенту соответствующего лечения. Пациент должен в кратчайшие сроки известить врача обо всех случаях сохранения у него местной воспалительной реакции или случаях возникновения любых других побочных эффектов. При этом врач должен обеспечить проведение пациенту соответствующего лечения. Обо всех случаях возникновения других нежелательных побочных эффектов, связанных с инъекционным введением геля Bellarti Lift, необходимо сообщить производителю.

#### Взаимодействие с другими средствами

Натрия гиалуронат несовместим с четвертичными соединениями аммония (растворы бензалкония хлорида), поэтому гель не должен контактировать с этими веществами или с медицинскими хирургическими инструментами, обработанными этими растворами.

#### Особые указания

Отсутствуют доступные клинические данные, касающиеся переносимости изделий аналогичного состава при инъекционном применении у пациентов, проходящих иммуносупрессивную терапию, у пациентов с указаниями в анамнезе на тяжелые аллергические реакции и/или полиаллергическую реакцию.

В каждом конкретном случае врач должен решить вопрос о возможности применения геля в зависимости от характера заболевания/проводимого лечения/имеющейся аллергии, а также обеспечить особое наблюдение за такими пациентами. В частности, может быть предложено выполнение кожного теста на гиперчувствительность или проведение соответствующего профилактического лечения перед каждым введением геля, а также отказаться от применения геля у лиц в активной стадии заболевания. Не рекомендуется вводить гель пациентам с указаниями в анамнезе на анафилактический шок.

Пациентам, имеющим указания в анамнезе на стрептококковую инфекцию (повторные ангины, острый ревматизм), перед каждым инъекционным введением геля необходимо провести кожный тест на гиперчувствительность. В случаях острого суставного ревматизма с поражением сердца рекомендуется отказаться от введения геля.

Пациенты, получающие лечение противосвертывающими средствами или использующие вещества, которые могут увеличить продолжительность кровотечения (варфарин, ацетилсалициловая кислота, нестероидные противовоспалительные препараты или другие вещества, известные своим эффектом увеличения времени свертывания крови, например, растительные добавки с содержанием чеснока или гинкго билоба и т.п.), должны быть предупреждены о повышенной опасности возникновения у них кровотечения или образования кровоподтеков при введении геля. Не рекомендуется применять Bellarti Lift в сочетании с препаратами, тормозящими или блокирующими метаболические процессы в печени (симетидин, бета-блокаторы и т.д.). Bellarti Lift должен использоваться с осторожностью у пациентов с нарушениями сердечной проводимости.

Не используйте шприц в случае, если у его содержимого есть признаки расслоения и/или помутнения. Только для однократного применения. Не стерилизовать повторно. Повторное использование геля может представлять опасность для пациента (перекрестное инфицирование).

Обязательно обращайте внимание на срок годности иглы, указанный на ее упаковке. Для безопасного использования и утилизации соблюдайте общегосударственные и региональные правила и нормы.

#### Форма выпуска

По 1, 2 или 3 мл в шприце.

По 1 шприцу в пакете или контурной ячейковой упаковке.

Допускается вложение 1 или 2 игл в пакет или контурную ячейковую упаковку.

По 1 пакету или контурной ячейковой упаковке и 1 или 2 иглы инъекционные одноразовые стерильные (если иглы не вкладываются в пакет или контурную ячейковую упаковку) или без них или по 2 пакета или контурные ячейковые упаковки и 2 или 4 иглы инъекционные одноразовые стерильные (если иглы не вкладываются в пакет или контурную ячейковую упаковку) или без них вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

Допускается вложение в пачку из картона этикетки слежения в количестве 3, 6 или 12 шт.

#### Маркировка



Не стерилизовать повторно.



Не использовать при повреждении упаковки.



Запрет на повторное применение.



Осторожно! Обратитесь к инструкции по применению.



Стерилизация с применением методов асептической обработки.



Стерилизация паром или сухим теплом.



Знак соответствия при декларировании соответствия.



Температурный диапазон с указанием интервала температур от + 2 °C до + 25 °C.

#### Условия хранения

Хранить при температуре от + 2 °C до + 25 °C.

Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

#### Срок годности

3 года.

Не применять после окончания срока годности!

#### Условия транспортировки

Всеми видами крытого транспорта в соответствии с правилами перевозок грузов, действующими на этих видах транспорта, при температуре от + 2 °C до + 25 °C.

Не замораживать. Держать вдали от источников тепла.

#### Производитель/Организация, принимающая претензии/Владелец регистрационного удостоверения

ООО «Гротекс», Россия

195279, Санкт-Петербург, Индустриальный пр., д. 71, корп. 2, лит. А

Тел.: +7 812 385 47 87

Факс: +7 812 385 47 88

www.solopharm.com

www.bellarti.ru

#### Основные технические и функциональные характеристики медицинского изделия

Имплантат внутридермальный Белларти (Bellarti) выпускается по ТУ 32.50.50-015-64260974-2019 с соблюдением международных и национальных стандартов.

Первичная упаковка геля состоит из шприца стеклянного стерильного с комплектующими (ФСЗ 2011/11237 от 26.12.2011 г.; ФСЗ 2011/10770 от 28.02.2013 г.; РЗН 2013/764 от 26.03.2018 г.; ФСЗ 2009/04195 от 05.09.2012 г.; ФСЗ 2012/12068 от 29.05.2017 г.).

В комплект может входить игла инъекционная одноразовая стерильная 27G или 30G (РЗН 2018/7086 от 26.04.2018 г.; ФСЗ 2007/00712 от 03.12.2007 г.; ФСЗ 2008/03143 от 03.12.2008 г.; ФСЗ 2008/01139 от 17.03.2008 г.; ФСЗ 2011/09452 от 27.08.2019 г.).

По биологической безопасности гель удовлетворяет требованиям ГОСТ ISO 10993. Гель биологически безопасен.

Изделие стерильно. Гель разливают в асептических условиях в соответствии с ГОСТ Р ИСО 13408-1. Гель в первичной упаковке подвергается стерилизации паром в соответствии с ГОСТ Р ИСО 17665-1. Не допускается повторная стерилизация. Гель должен сохранять работоспособность при температуре от + 32 °C до + 42 °C по ГОСТ Р 50444.

#### Требования к применению и эксплуатации медицинского изделия

Гель относится к изделиям индивидуального и однократного применения. Проведение процедур с данным медицинским изделием требует специальной подготовки и специальных навыков и предназначено для использования в лечебных и лечебно-профилактических учреждениях.

#### Гарантийные обязательства

Данное изделие разработано, произведено, испытано и упаковано при соблюдении всех соответствующих требований. Производитель гарантирует качество медицинского изделия до истечения срока годности при соблюдении целостности упаковки и условий хранения.

#### Порядок осуществления утилизации

Утилизировать медицинское изделие (в том числе неиспользованный гель, шприц, иглу) в соответствии с СанПиН 2.1.7.2790-2010 как отходы класса Б (эпидемиологически опасные отходы). Упаковочные материалы, пачка из картона подлежат утилизации в соответствии с СанПиН 2.1.7.2790-2010 как отходы класса А (эпидемиологически безопасные отходы, приближенные по составу к твердым бытовым отходам).

R-KB01-05/O

## ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ



Варианты исполнения LIGHT, MEDIUM, LONG по ТУ № 9398-001-54969743-2006.  
Регистрационное удостоверение № ФСР 2012/13033 от 26.11.2021 г. Впервые зарегистрирован 26.12.2006 г.

Торговое название «*Сферо*<sup>®</sup>ГЕЛЬ»

### ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Изделие предназначено для реконструктивной хирургии, тканевой инженерии и регенеративной медицины тканей.

### ВНЕШНИЙ ВИД

Прозрачный, слегка опалесцирующий, однородный гель, с желтоватым оттенком, без запаха.

### СОСТАВ

Композиция изготовлена на основе коллагена сельскохозяйственных животных (сшитая и микронизированная фракция -70%) и коллагенсодержащего экстракта (30%). «*Сферо*<sup>®</sup>ГЕЛЬ» производится из высокоочищенных компонентов и протестирован на наличие прионовых инфекций.

### ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

Регенеративная, восстановительная, заместительная и эстетическая хирургия, а также в качестве матрикса для клеточных технологий. Изделие оригинально по широкому спектру применения для оказания высокотехнологичной медицинской помощи.

### СВОЙСТВА И ЭФФЕКТИВНОСТЬ

«*Сферо*<sup>®</sup>ГЕЛЬ» относится к резорбируемым имплантатам, имеет высокие биосовместимые свойства. При резорбции полностью утилизируется. Создает в зоне введения оптимальные условия для регенерации поврежденных тканей. Объем вводимого имплантата «*Сферо*<sup>®</sup>ГЕЛЬ» зависит от величины заполняемого дефекта. Среднее время резорбции вариантов исполнения композиции LIGHT, MEDIUM, LONG в организме составляет от нескольких недель до 1 года в зависимости от размера частиц шитой фракции коллагена.

### СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗИРОВКА

Показания к введению инъекционного геля зависят от патологии. Объем вводимого геля, вариант исполнения и место введения определяет хирург или квалифицированный обученный специалист. Применение в детском возрасте, у беременных и в период лактации не является противопоказанием. Перед имплантацией температура композиции «*Сферо*<sup>®</sup>ГЕЛЬ» должна быть не ниже комнатной.

### ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

«*Сферо*<sup>®</sup>ГЕЛЬ» изготовлен из высокоочищенных компонентов и не обладает иммуногенностью, однако, во избежание нежелательных реакций, стоит быть осторожными при наличии индивидуальной непереносимости белков животного и птичьего происхождения. С осторожностью применять «*Сферо*<sup>®</sup>ГЕЛЬ» после недавно перенесенных вирусных инфекций или после иммунизации. Лечащий врач должен быть осведомлен обо всех иммунологических и других возможных последствиях применения биологических препаратов.

### ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

При инъекционном применении имплантата «*Сферо*<sup>®</sup>ГЕЛЬ» возможно кратковременное проявление боли в зоне введения. При возникновении побочных реакций введение медицинского изделия следует немедленно прекратить.

### МЕРЫ БЕЗОПАСНОСТИ

«*Сферо*<sup>®</sup>ГЕЛЬ» предназначен только для одноразового использования.  
Изделие «СТЕРИЛЬНО» (стерилизуется радиационным способом). Повторная стерилизация не допускается. Необходимо соблюдать условия хранения и не использовать изделие после истечения срока годности, который указан на этикетке.  
Не допускается применять «*Сферо*<sup>®</sup>ГЕЛЬ» в случае нарушения целостности упаковки, при видимых повреждениях шприца, при отсутствии колпачка или его не плотном закрытии на шприце.

**ФОРМА ВЫПУСКА**

«Сферо®ГЕЛЬ» выпускается в шприцах (извлекаемый объем композиции не менее 0,5 мл, 1,0 мл, 2,0 мл, 4,5 мл, 9,5 мл, 19,5 мл), помещенных в контурные ячейковые (блистерные) упаковки или двойные комбинированные пакеты. Шприц закрыт пластмассовым колпачком.

На блистерные упаковки или двойные комбинированные пакеты наклеена этикетка с сопроводительной информацией. Упакованный шприц с композицией вместе с инструкцией по применению и 2-мя самоклеящимися листками-вкладышами помещен в потребительскую коробку из картона. Допускается вложение игл одинакового или различного размера.

Информация о размере вложенной иглы (игл), наличия или отсутствия вложенной иглы или канюли или адаптера указана на коробке картонной (потребительской упаковке).

Допускается упаковка игл, канюли и адаптера в пакет ZipLock.

**ХРАНЕНИЕ**

Условия хранения изделия по группе 1 ГОСТ 15150 при температуре не выше 25 °С.

При транспортировке в заводской упаковке не боится замораживания. Допускается размораживание при комнатной температуре, после размораживания не теряет своих свойств. Избегать воздействия прямых солнечных лучей.

Гарантийный срок хранения композиции в упаковке – 2 года со дня стерилизации.

**УТИЛИЗАЦИЯ**

Данное медицинское изделие и его части подлежат утилизации, как медицинские отходы класса Б «Эпидемиологически опасные отходы» в соответствии с СанПиН 2.1.3684-21, поскольку в процессе эксплуатации контактируют и загрязняются биологическими жидкостями и выделениями тканей организма (кровь и/или другие биологические жидкости).

Упаковочные материалы, пачка из картона данного изделия подлежат утилизации в соответствии с СанПиН 2.1.3684-21, как отходы класса А (эпидемиологически безопасные отходы, приближенные по составу к твердым бытовым отходам).

«Сферо®ГЕЛЬ» подлежит утилизации в случае нарушения целостности потребительской упаковки, либо в случае окончания срока годности в стерильной упаковке.

Утилизация изделия и его упаковки должна проводиться согласно инструкции (или другого документа), регламентирующей обращение с медицинскими отходами в конкретном лечебном учреждении, разработанной в соответствии с требованиями СанПиН 2.1.3684-21.

**ИЗГОТОВИТЕЛЬ**

АО «БИОМИР сервис»:

### Знаки маркировки и их расшифровка



Запрет на повторное применение



Не допускать воздействия солнечного света



Обратитесь к инструкции по применению



Хранить в сухом месте



Годен к употреблению до:



Температура хранения



Номер партии



Не стерилизовать повторно



Радиационная стерилизация



Не использовать при повреждении упаковки

# EsteFILL®

HYALURONIC ACID SODIUM SALT

## ИНСТРУКЦИЯ

по применению медицинского изделия  
Имплантат гиалуроновый вязкоэластичный для инъекционной контурной пластики Эстефилл (EsteFILL)

## ОПИСАНИЕ

Имплантат гиалуроновый вязкоэластичный для инъекционной контурной пластики Эстефилл (EsteFILL) представляет собой стерильный прозрачный апиrogenный биосовместимый биодеградируемый гиалуроновый гель.

Для производства изделия используется гиалуронат натрия (гиалуроновая кислота) животного происхождения, полученный методом микробной ферментации с молекулярной массой от 1,5 МДа до 3,0 МДа.

Гиалуроновая кислота - естественный полисахарид, высокомолекулярный гликозаминогликан, присутствующий в организме животных. Является одним из основных компонентов внеклеточного матрикса. Принимает значительное участие в пролиферации и миграции клеток, играет очень важную роль в поддержании равновесия внеклеточного матрикса, заживлении ран и тканевой регенерации. Благодаря уникальному свойству гиалуроновой кислоты притягивать воду, она эффективно гидратирует кожу, таким образом, обеспечивая тонус кожи, активизирует дренаж и предотвращая образование морщин, уменьшает потерю воды кожей.

Изделие предназначено для применения в условиях клиник и больниц.

Условия применения изделия в лечебных учреждениях соответствуют нормальным климатическим условиям по ГОСТ 15150.

Имплантат гиалуроновый вязкоэластичный для инъекционной контурной пластики Эстефилл (EsteFILL) обеспечивает увеличение объема ткани в месте введения. Как естественный метаболит, идентичный гиалуроновой кислоте животных, встраивается в окружающие ткани и с течением времени распадается под воздействием ферментов, оставляя объем ткани прежним.

Имплантат гиалуроновый вязкоэластичный для инъекционной контурной пластики Эстефилл (EsteFILL) по ТУ 32.50.22.190-001-21791916-2016, выпускается в составе:

## I. Эстефилл ревитал (EsteFILL revital):

- шприц наполненный 2,0 мл - 1 шт.,
- игла инъекционная 30G1/2 (Иглы (канюли) медицинские одноразовые стерильные и нестерильные MICROLANCE 3 производства Бектон Дикинсон С.А., Испания, РУ ФСЗ 2011/08975, либо Иглы медицинские инъекционные СФМ Хоспиталь Продакт ГмбХ, Германия, РУ ФСЗ 2008/01139, либо Иглы одноразовые «Neolus» производства ТСК Лаборатори, Япония, РУ ФСЗ 2011/10609) - 2 шт.,
- инструкция по применению - 1 шт.,
- стикер-вкладыш с номером партии и сроком годности - 2 шт.

## II. Эстефилл софт (EsteFILL soft):

- шприц наполненный 1,0 мл - 1 шт.,
- игла инъекционная 30G1/2 (Иглы (канюли) медицинские одноразовые стерильные и нестерильные MICROLANCE 3 производства Бектон Дикинсон С.А., Испания, РУ ФСЗ 2011/08975, либо Иглы медицинские инъекционные СФМ Хоспиталь Продакт ГмбХ, Германия, РУ ФСЗ 2008/01139, либо Иглы одноразовые «Neolus» производства ТСК Лаборатори, Япония, РУ ФСЗ 2011/10609) - 2 шт.,
- инструкция по применению - 1 шт.,
- стикер-вкладыш с номером партии и сроком годности - 2 шт.

## III. Эстефилл медиум (EsteFILL medium):

1. - шприц наполненный 1,0 мл - 1 шт.,
- игла инъекционная 30G1/2 (Иглы (канюли) медицинские одноразовые стерильные и нестерильные MICROLANCE 3 производства Бектон Дикинсон С.А., Испания, РУ ФСЗ 2011/08975, либо Иглы медицинские инъекционные СФМ Хоспиталь Продакт ГмбХ, Германия, РУ ФСЗ 2008/01139, либо Иглы одноразовые «Neolus» производства ТСК Лаборатори, Япония, РУ ФСЗ 2011/10609) - 2 шт.,
- инструкция по применению - 1 шт.,
- стикер-вкладыш с номером партии и сроком годности - 2 шт.
2. - шприц наполненный 2,0 мл - 1 шт.,
- игла инъекционная 30G1/2 (Иглы (канюли) медицинские одноразовые стерильные и нестерильные MICROLANCE 3 производства Бектон Дикинсон С.А., Испания, РУ ФСЗ 2011/08975, либо Иглы медицинские инъекционные СФМ Хоспиталь Продакт ГмбХ, Германия, РУ ФСЗ 2008/01139, либо Иглы одноразовые «Neolus» производства ТСК Лаборатори, Япония, РУ ФСЗ 2011/10609) - 2 шт.,
- инструкция по применению - 1 шт.,
- стикер-вкладыш с номером партии и сроком годности - 2 шт.

## IV. Эстефилл ультра (EsteFILL ultra):

1. - шприц наполненный 1,0 мл - 1 шт.,
- игла инъекционная 27G1/2 (Иглы (канюли) медицинские одноразовые стерильные и нестерильные MICROLANCE 3 производства Бектон Дикинсон С.А., Испания, РУ ФСЗ 2011/08975, либо Иглы медицинские инъекционные СФМ Хоспиталь Продакт ГмбХ, Германия, РУ ФСЗ 2008/01139, либо Иглы одноразовые «Neolus» производства ТСК Лаборатори, Япония, РУ ФСЗ 2011/10609) - 2 шт.,
- инструкция по применению - 1 шт.,
- стикер-вкладыш с номером партии и сроком годности - 2 шт.

- Иглы одноразовые «Neolus» производства ТСК Лаборатори, Япония, РУ ФСЗ 2011/10609) - 2 шт.,
- инструкция по применению - 1 шт.,
  - стикер-вкладыш с номером партии и сроком годности - 2 шт.
2. - шприц наполненный 2,0 мл - 1 шт.,
  - игла инъекционная 27G1/2 (Иглы (канюли) медицинские одноразовые стерильные и нестерильные MICROLANCE 3 производства Бектон Дикинсон С.А., Испания, РУ ФСЗ 2011/08975, либо Иглы медицинские инъекционные СФМ Хоспиталь Продакт ГмбХ, Германия, РУ ФСЗ 2008/01139, либо Иглы одноразовые «Neolus» производства ТСК Лаборатори, Япония, РУ ФСЗ 2011/10609) - 2 шт.,
  - инструкция по применению - 1 шт.,
  - стикер-вкладыш с номером партии и сроком годности - 2 шт.

## V. Эстефилл интим (EsteFILL intim):

1. - шприц наполненный 1,0 мл - 1 шт.,
- игла инъекционная 27G1/2 (Иглы (канюли) медицинские одноразовые стерильные и нестерильные MICROLANCE 3 производства Бектон Дикинсон С.А., Испания, РУ ФСЗ 2011/08975, либо Иглы медицинские инъекционные СФМ Хоспиталь Продакт ГмбХ, Германия, РУ ФСЗ 2008/01139, либо Иглы одноразовые «Neolus» производства ТСК Лаборатори, Япония, РУ ФСЗ 2011/10609) - 2 шт.,
- инструкция по применению - 1 шт.,
- стикер-вкладыш с номером партии и сроком годности - 2 шт.
2. - шприц наполненный 2,0 мл - 1 шт.,
- игла инъекционная 27G1/2 (Иглы (канюли) медицинские одноразовые стерильные и нестерильные MICROLANCE 3 производства Бектон Дикинсон С.А., Испания, РУ ФСЗ 2011/08975, либо Иглы медицинские инъекционные СФМ Хоспиталь Продакт ГмбХ, Германия, РУ ФСЗ 2008/01139, либо Иглы одноразовые «Neolus» производства ТСК Лаборатори, Япония, РУ ФСЗ 2011/10609) - 2 шт.,
- инструкция по применению - 1 шт.,
- стикер-вкладыш с номером партии и сроком годности - 2 шт.

Регистрационное удостоверение № 2019/8924.  
ТУ 32.50.22.190-001-21791916-2016

## НАЗНАЧЕНИЕ

Имплантат гиалуроновый вязкоэластичный для инъекционной контурной пластики Эстефилл (EsteFILL) предназначен для интрадермального, гиподермального, супраперистального и подслизистого введения с целью коррекции возрастных изменений кожи.

## Органолептические показатели

Таблица 1

| Вид   | Прозрачное, однородное, студенистое вещество |
|-------|--|
| Цвет  | От бесцветного до светло-желтого             |
| Запах | Отсутствует                                  |

## Физико-химические показатели

Таблица 2

|   |                    |
|---|--------------------|
| Содержание сухого остатка, %  | 2,1 ± 0,5          |
| Показатель преломления $n_{20}$   | 1,344 ± 0,16       |
| Значение pH вытязки   | 7,2±0,4            |
| Номинальный объем имплантатов/отклонение от номинального объема/извлекаемый объем | 2,0/+0,2/2,0-0,2   |
| Эстефилл ревитал (EsteFILL revital) (шприц наполненный 2,0 мл)                    | 2,0/+0,2/2,0-0,2   |
| Эстефилл софт (EsteFILL soft) (шприц наполненный 1,0 мл)                          | 1,0/+0,15/1,0-0,15 |
| Эстефилл медиум (EsteFILL medium) (шприц наполненный 1,0 мл)                      | 1,0/+0,15/1,0-0,15 |
| Эстефилл медиум (EsteFILL medium) (шприц наполненный 2,0 мл)                      | 2,0/+0,2/2,0-0,2   |
| Эстефилл ультра (EsteFILL ultra) (шприц наполненный 1,0 мл)                       | 1,0/+0,15/1,0-0,15 |
| Эстефилл ультра (EsteFILL ultra) (шприц наполненный 2,0 мл)                       | 2,0/+0,2/2,0-0,2   |
| Эстефилл интим (EsteFILL intim) шприц наполненный 1,0 мл)                         | 1,0/+0,15/1,0-0,15 |
| Эстефилл интим (EsteFILL intim) шприц наполненный 2,0 мл)                         | 2,0/+0,2/2,0-0,2   |
| Вязкость при нулевом сдвиге   | (25000±5000) мПа/с |
| Осмотическая концентрация   | 310±50 мОсм/л      |
| Остаточное содержание   | ≤ 0,1 %            |
| Бактериальные эндотоксины   | <0,5 ЕЭ/мг         |
| Среднее инъекционное  | От 15 Н до 20 Н    |
| Остаточное содержание сшивающего агента   | <0,0002%           |

## СОСТАВ

Таблица 3

|                                   | Эстефилл ревитал (EsteFILL revital) | Эстефилл софт (EsteFILL soft) | Эстефилл медиум (EsteFILL medium) | Эстефилл ультра (EsteFILL ultra) | Эстефилл интим (EsteFILL intim) |
|-----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| Натрия гиалуронат, мг/мл          | 15                                  | 18                            | 24                                | 25                               | 24                              |
| Натрия хлорид, мг/мл              | 8,8                                 | -                             | -                                 | -                                | -                               |
| Натрия фосфат 1-замещенный, мг/мл | 0,4                                 | -                             | -                                 | -                                | -                               |
| Натрия фосфат 2-замещенный, мг/мл | 3,7                                 | -                             | -                                 | -                                | -                               |
| Натрия гидроксид, мг/мл           | -                                   | 1,35                          | 1,85                              | 2,0                              | 1,85                            |
| BDDE, мг/мл                       | -                                   | 3,3                           | 3,7                               | 4,65                             | 4,2                             |
| Вода для инъекций                 | q.s до 1,0 мл                       | q.s до 1,0 мл                 | q.s до 1,0 мл                     | q.s до 1,0 мл                    | q.s до 1,0 мл                   |

## СТЕПЕНЬ РЕТИКУЛЯЦИИ ГИАЛУРОНАТА НАТРИЯ

Таблица 4

| Наименование                        | Степень ретикуляции гиалуроната натрия |
|-------------------------------------|--|
| Эстефилл ревитал (EsteFILL revital) | Не считый                              |
| Эстефилл софт (EsteFILL soft)       | Низкая степень                         |
| Эстефилл медиум (EsteFILL medium)   | Средняя степень                        |
| Эстефилл ультра (EsteFILL ultra)    | Высокая степень                        |
| Эстефилл интим (EsteFILL intim)     | Высокая степень                        |

## КОМПЛЕКТАЦИЯ

Таблица 5

| № п/п | Наименование                        | Состав комплекта   |
|-------|-------------------------------------|--|
| 1.    | Эстефилл ревитал (EsteFILL revital) | Шприц наполненный 2,0 мл - 1 шт., игла инъекционная 30G1/2 - 2 шт., инструкция по применению - 1 шт., стикер-вкладыш с номером партии и сроком годности - 2 шт.  |
| 2.    | Эстефилл софт (EsteFILL soft)       | Шприц наполненный 1,0 мл - 1 шт., игла инъекционная 30G1/2 - 2 шт., инструкция по применению - 1 шт., стикер-вкладыш с номером партии и сроком годности - 2 шт.  |
| 3.    | Эстефилл медиум (EsteFILL medium)   | 1. Шприц наполненный 1,0 мл - 1 шт., игла инъекционная 30G1/2 - 2 шт., инструкция по применению - 1 шт., стикер-вкладыш с номером партии и сроком годности - 2 шт.<br>2. Шприц наполненный 2,0 мл - 1 шт., игла инъекционная 30G1/2 - 2 шт., инструкция по применению - 1 шт., стикер-вкладыш с номером партии и сроком годности - 2 шт. |
| 4.    | Эстефилл ультра (EsteFILL ultra)    | 1. Шприц наполненный 1,0 мл - 1 шт., игла инъекционная 27G1/2 - 2 шт., инструкция по применению - 1 шт., стикер-вкладыш с номером партии и сроком годности - 2 шт.<br>2. Шприц наполненный 2,0 мл - 1 шт., игла инъекционная 27G1/2 - 2 шт., инструкция по применению - 1 шт., стикер-вкладыш с номером партии и сроком годности - 2 шт. |
| 5.    | Эстефилл интим (EsteFILL intim)     | 1. Шприц наполненный 1,0 мл - 1 шт., игла инъекционная 27G1/2 - 2 шт., инструкция по применению - 1 шт., стикер-вкладыш с номером партии и сроком годности - 2 шт.<br>2. Шприц наполненный 2,0 мл - 1 шт., игла инъекционная 27G1/2 - 2 шт., инструкция по применению - 1 шт., стикер-вкладыш с номером партии и сроком годности - 2 шт. |

## ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Таблица 6

| Наименование                        | Показания к применению  |
|-------------------------------------|---|
| Эстефилл ревитал (EsteFILL revital) | Фото- и хроностарение лица, шеи, области декольте и рук; регидратация кожи; коррекция атрофических рубцов; пролонгация действия филлеров на основе гиалуроновой кислоты; применение между курсами лазерной терапии. |
| Эстефилл софт (EsteFILL soft)       | Биоармирование; коррекция мелких поверхностных морщин в области губ, глаз, лба и межбровья.   |
| Эстефилл медиум (EsteFILL medium)   | Коррекция морщин средней глубины, область носогубных складок и межбровья, увеличение объема губ и скул.   |
| Эстефилл ультра (EsteFILL ultra)    | Коррекция глубоких морщин и складок; объемное моделирование мягких тканей   |
| Эстефилл интим (EsteFILL intim)     | Коррекция и увеличение объема мягких тканей в урогенитальной области.   |

## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Не допускается применение изделия:

- в местах расположения кровеносных сосудов (внутрисосудистое попадание препарата);
- у пациентов с аутоиммунными болезнями;
- у пациентов с наличием перманентных филлеров;
- у пациентов с воспалительными процессами и склонностью к воспалению и/или инфицированию (акне, герпес и т.д.) в местах предполагаемых инъекций;
- у пациентов со склонностью к развитию гипертрофических рубцов;
- у пациентов с повышенной чувствительностью к компонентам изделия;
- у беременных и кормящих грудью женщин;
- у несовершеннолетних до 18 лет.

## СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ

Имплантат гиалуроновой вязкоэластичный для инъекционной контурной пластики Эстефилл (EsteFILL) предназначен для интрадермального, гиподермального, супрапериаостального и подслизистого введения

## МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Запрещается использовать изделие с истекшим сроком годности, а также в случае нарушения целостности блистерной упаковки.

Блистерная упаковка, содержащая шприц с гиалуроновым гелем, должна быть вскрыта непосредственно перед использованием, после тщательной обработки области введения антисептическим раствором, для того чтобы избежать возможного заражения.

Не использовать, если какой-либо компонент изделия поврежден или не стерильен.

Не предназначено для введения в область подвижного века. Не использовать медицинское изделие повторно, а также не допускать использование содержимого одного шприца на нескольких пациентах.

Не следует выпрямлять изогнутую иглу, ее необходимо заменить на новую.

В случае закупорки инъекционной иглы не следует увеличивать силу давления на поршень. В данной ситуации необходимо произвести замену иглы. Не подлежит повторной стерилизации.

*Данное медицинское изделие предназначено для внутримышечного, супрапериаостального введения и инфильтрации в слизистую оболочку врачом, имеющим на это право в соответствии с действующим законодательством. Врачебная квалификация является решающим фактором, обеспечивающим эффективность и безопасность процедуры. Изделие должно использоваться только медицинским персоналом, прошедшим специальную подготовку по контурной и объемной пластике с использованием биодеградируемых имплантатов.*

*Перед началом процедуры необходимо проинформировать пациента о показаниях и противопоказаниях к проведению процедуры, его совместимости с другими медицинскими изделиями и возможности возникновения побочных реакций, факторах, от которых зависит длительность эффекта от процедуры, а также дать необходимые рекомендации после процедуры.*

*Производитель не несет ответственности за последствия неправильного и невалифицированного использования медицинского изделия.*

## ВАЖНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Деления на шприце для инъекций служат ориентиром для лица, выполняющего процедуру, и относятся к конечному объему. Они не служат для измерения, а только указывают на использованное количество материала.

## РЕКОМЕНДАЦИИ ПАЦИЕНТАМ

После введения гиалуронового геля пациенту не рекомендуется наносить макияж в течение 24 часов, а также следует избегать

| Наименование                        | Глубина инъекции                                   | Рекомендуемый курс                                       | Средний период биодеградации |
|-------------------------------------|--|--|------------------------------|
| Эстефилл ревитал (EsteFILL revital) | Поверхностные слои дермы                           | 1-4 процедуры  | 1-2 мес.                     |
| Эстефилл софт (EsteFILL soft)       | Поверхностные и средние слои дермы, подслизисто    | Однократно, при необходимости докоррекция через 2 недели | 5-7 мес.                     |
| Эстефилл медиум (EsteFILL medium)   | Средние и глубокие слои дермы, подслизисто         | Однократно, при необходимости докоррекция через 2 недели | 7-12 мес.                    |
| Эстефилл ультра (EsteFILL ultra)    | Глубокие слои дермы, подкожно и супрапериаостально | Однократно, при необходимости докоррекция через 2 недели | 10-12 мес.                   |
| Эстефилл интим (EsteFILL intim)     | Глубокие слои дермы, подслизисто                   | Однократно, при необходимости докоррекция через 2 недели | 7-12 мес.                    |

Место инъекции необходимо обработать антисептическим раствором. Техника введения - мультипунктурная, линейно-ретроградная, боковая. Материал распространяется в коже за счет расслабления окружающих тканей. При введении гиалуронового геля в мышцу время сохранения имплантата будет сокращено за счет быстрого ферментативного распада гиалуроната натрия. Для снижения болезненных ощущений можно проводить местную анестезию в области введения материала, предварительно выяснив переносимость к используемым анестетикам.

Инфильтрационная анестезия области введения материала НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ, так как сама инфильтрация анестетика приводит к деформации кожи и искажает клиническую картину.

Перед применением следует подержать изделие при комнатной температуре 30 минут.

Для безопасного введения геля, выпускаемого в шприцах, важно правильно собрать систему введения, представляющую собой шприц с иглой.

прямого попадания ультрафиолетовых лучей, посещения бани, сауны, солярия и приема алкоголя в течение 2 недель. Избегать сильного переохлаждения места инъекции, по крайней мере, до исчезновения первоначального отека и покраснения. Рекомендуется обрабатывать места инъекций антисептиком (хлоргексидин и др.) 2-3 раза в день в течение 1-2 дней. Следует иметь в виду, что у лиц, принимающих цитостатики, глюкокортикоиды, L-тироксин, сроки биодеградации геля ускоряются.

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ

Гиалуроновая кислота несовместима с солями четвертичного аммония, такими, например, как хлорид бензалкония.

Не следует допускать контакта изделия с данными соединениями, в частности, с местными антисептиками, в состав которых входит хлорид бензалкония.

## ВОЗМОЖНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Пациент должен быть предупрежден о возможности возникновения побочных реакций, связанных с введением данного инъекционного имплантата, и способных развиваться немедленно или спустя некоторое время.

Побочные эффекты включают:

- после инъекции гиалуронового геля возможно возникновение гематом, эритемы, отека, болезненности при надавливании, чувство инородного тела, нарушение пигментации в месте введения, которые проходят самостоятельно в течение 1 недели и не требуют назначения дополнительной терапии.
  - Возникновение уплотнений или узелков в месте инъекции при поверхностном введении материала, которые могут сохраняться в течение нескольких месяцев;
  - аллергические реакции на компоненты изделия;
- Приведенный список не является исчерпывающим.

Учитывая данные о возможности возникновения некроза кожи в области переноски, абсцессов, гранулем и аллергических реакций немедленного и замедленного типа после инъекций гиалуроновой кислоты, необходимо принимать во внимание потенциальную возможность развития подобных осложнений.

Пациент должен в кратчайшие сроки известить врача обо всех случаях возникновения побочных эффектов, в том числе не указанных в данной инструкции, сохраняющихся более одной недели после проведения процедуры. В свою очередь врач должен назначить соответствующее лечение пациенту. Обо всех случаях возникновения других нежелательных побочных реакций, связанных с введением медицинского изделия, необходимо известить дистрибьютора и/или производителя медицинского изделия.

## УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И УТИЛИЗАЦИЯ

Только для однократного использования. Хранить материал рекомендуется при t +5°C + 25°C. Изделия следует хранить в

## Сборка шприца с иглой

Шаг 1. Осторожно снимите винтовой колпачок шприца.



Шаг 2. Неплотно сжимая узкую часть колпачка иглы, укрепите иглу в леворловом наконечнике вращением до ощущения слабого сопротивления



Шаг 3. Закрепление иглы. Плотно сожмите широкую часть колпачка иглы. Нажмите и поверните еще на 90° (четверть оборота), до положения указанного на рисунке 1. На рисунке 2 игла задета не полностью. Продолжайте затягивать, пока игла не встанет в правильное положение, как показано на рисунке 1.



Рисунок 1.

Рисунок 2.

Шаг 4. Снимите колпачок с иглы. Для этого держите корпус шприца в одной руке, а колпачок иглы в другой. Без скручивания, тяните в противоположном направлении, чтобы удалить колпачок с иглы, как показано на рисунке



При проведении инъекции просвет иглы должен быть обращен вверх. Инъекция осуществляется путем равномерного давления на поршень и медленного вытягивания иглы в обратном направлении. Важно, чтобы введение геля было прекращено прежде, чем игла будет выведена из кожи или слизистой оболочки, чтобы предотвратить утечку материала. Количество вводимого материала варьируется в зависимости от зоны коррекции и дефицита объема ткани. После проведения манипуляции рекомендуется легко помассировать область введения для более равномерного распределения материала. Шприц, иглу и остаток неиспользованного вещества следует удалить в отходы немедленно после выполнения процедуры в соответствии с СанПиН 2.1.3684-21 "Санитарно-эпидемиологические требования к содержанию территорий городских и сельских поселений, к водным объектам, питьевой воде и питьевому водоснабжению, атмосферному воздуху, почвам, жилым помещениям, эксплуатации производственных, общественных помещений, организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий".

чистом, сухом месте. Хранить в недоступном для детей месте!

Предохранять от действия солнечного света. Транспортировка любым видом крытого транспорта с соблюдением температурного режима t +5°C + 25°C. Утилизация проводится в соответствии с СанПиН 2.1.7.2790-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к обращению с медицинскими отходами» для отходов класса Б.

## ГАРАНТИИ ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Производитель гарантирует соответствие продукции требованиям ТУ 32.50.22.190-001-21791916-2016 на всем протяжении срока годности изделия при соблюдении правил хранения и транспортирования. Гарантийный срок годности изделия - 18 месяцев с даты стерилизации, указанной на упаковке.

## ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

ООО «Терзаурра»  
350020, Россия, г. Краснодар, ул. Коммунаров, 225/1.  
Телефон: +7 (988) 240-53-93

## МЕСТО ПРОИЗВОДСТВА

ООО «АЕДЕРА»  
117105, г. Москва, ул. Нагатинская, д. 3А, стр. 1, 5, 11.  
Телефон: +7 (499) 678-83-23

## Символы на упаковке

- Выполняйте требования инструкции по применению
- Хранить при температуре 5°C - 25°C
- В случае нарушения герметичности блистерной упаковки использование запрещено
- Беречь от света
- Содержимое шприца стерильно, метод стерилизации паровой
- Для однократного применения

## РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



## ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2805644

СПОСОБ СНИЖЕНИЯ ЛУЧЕВОЙ НАГРУЗКИ НА ПРЯМУЮ  
КИШКУ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ  
ЖЕЛЕЗЫ

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Новиков Сергей Николаевич (RU), Новиков Роман Владимирович (RU), Пономарева Ольга Игоревна (RU), Ильин Николай Дмитриевич (RU), Самарцева Екатерина Евгеньевна (RU), Канаев Сергей Васильевич (RU), Протощак Владимир Владимирович (RU), Карандашов Василий Кириллович (RU)*

Заявка № **2022129805**

Приоритет изобретения **16 ноября 2022 г.**

Дата государственной регистрации  
в Государственном реестре изобретений

Российской Федерации **23 октября 2023 г.**

Срок действия исключительного права  
на изобретение истекает **16 ноября 2042 г.**

*Руководитель Федеральной службы  
по интеллектуальной собственности*

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ  
Сертификат 429b6a0fe3853164ba96f83b73b4aa7  
Владелец **Зубов Юрий Сергеевич**  
Действителен с 10.06.2023 по 02.08.2024

*Ю.С. Зубов*





## Отчет о проведенной промежуточной имплантации ПБС

| Размеры сформированного пространства              |                 |
|---|-----------------|
| Кранио-каудальный размер                          | см              |
| Максимальный переднезадний размер (базис)         | см              |
| Максимальный переднезадний размер (средняя часть) | см              |
| Максимальный переднезадний размер (апекс)         | см              |
| Финальный объем имплантации                       | см <sup>3</sup> |
| Качество имплантации                              |                 |
| Оптимальная                                       | да/нет          |
| Субоптимальная                                    | да/нет          |
| — латерализация                                   | да/нет          |
| — краниальная миграция биополимера                | да/нет          |
| Индекс симметричности имплантации спейсера        | балл            |
| Осложнения  |                 |
| Инфильтрация стенки прямой кишки                  | да/нет          |
| Прочие осложнения                                 | да/нет          |
| Примечания  |                 |