

Гистологическое обоснование сроков фаллоэндопротезирования после радикальной простатэктомии

П.С. Кызласов¹, М.М. Соколычик¹, О.В. Паклина², А.Г. Мартов¹, Г.Р. Сетдикова², Т.М. Топузов³, Е.А. Гринь³, И.Н. Орлов³

¹ ИППО ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России,

² ГКБ им. С.П. Боткина,

³ СПб ГБУЗ Клиническая больница "Святителя Луки"

Сведения об авторах:

Кызласов П.С. – к.м.н., доцент кафедры урологии и андрологии ИППО ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России; e-mail: dr.kyzlasov@mail.ru

Kyzlasov P.S. – PhD, Associate Professor at the Department of Urology and Andrology, IPPE of A.I. Burnazyan SSC FMBC of FMBA of Russia; e-mail: dr.kyzlasov@mail.ru

Соколычик М.М. – д.м.н., профессор кафедры урологии и андрологии ИППО ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России; e-mail: 7203331@gmail.com

Sokol'shchik M.M. – Dr.Sc., Professor, head of the Department of Urology and Andrology, IPPE of A.I. Burnazyan SSC FMBC of FMBA of Russia; e-mail: 7203331@gmail.com

Паклина О.В. – д.м.н., заведующая патологоанатомическим отделением ГКБ им. С.П. Боткина; e-mail: dr.oxanapaklina@mail.ru

Pakhlina O.V. – Dr.Sc., Professor, head of the pathology Department of the clinical hospital of S. P. Botkin; e-mail: dr.oxanapaklina@mail.ru

Мартов А.Г. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и андрологии ИППО ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России; e-mail: martovalex@mail.ru

Martov A.G. – Dr.Sc., Professor, head of the Department of Urology and Andrology, IPPE of A.I. Burnazyan SSC FMBC of FMBA of Russia; e-mail: martovalex@mail.ru

Сетдикова Г.Р. – к.м.н., врач патологоанатомического отделения ГКБ им. С.П. Боткина; e-mail: dr.setdikova@mail.ru

Setdikova G.R. – PhD, doctor pathologist Department of the clinical hospital of S. P. Botkin; e-mail: dr.setdikova@mail.ru

Топузов Т.М. – врач-уролог в урологическом отделении СПб ГБУЗ Клиническая больница "Святителя Луки"; e-mail: ttopuzov@gmail.com

Topuzov T.M. – doctor-urologist at urology Department of hospital "St. Luke"; e-mail: ttopuzov@gmail.com

Гринь Е.А. – врач-уролог СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки; e-mail: sv.lukaendouro@gmail.com

Grin E.A. – doctor-urologist at urology Department of hospital "St. Luke"; e-mail: sv.lukaendouro@gmail.com

Орлов И.Н. – к.м.н., заведующий урологическим отделением СПб ГБУЗ Клиническая больница "Святителя Луки"; e-mail: www.endourocenter.ru

Orlov I.N. – PhD, head of the urology Department of hospital "St. Luke"; e-mail: www.endourocenter.ru

Число пациентов со стойкой утратой эрекции после радикальной простатэктомии (РПЭ) может достигать 28%. Патогенез эректильной дисфункции (ЭД) является многокомпонентным и сложным. С морфофункциональной точки зрения ключевой механизм ЭД состоит в интраоперационном повреждении нервных стволов, которое вызывает локальную ишемию, ведущую к апоптозу эндотелия кровеносных сосудов. В результате снижается выработка оксида азота (NO) и ингибируется высвобождение простагландина, который, в свою очередь, ингибирует процессы аккумуляции коллагена I и III типов в гладкой мускулатуре и соответственно, интенсифицируется развитие соединительной ткани, развивается фиброз. Отсутствие спонтанных эрекций в послеоперационном периоде только усугубляет выраженность патологического процесса, усиливая процессы ишемии и апоптоза в

кавернозных телах [1]. В целом, патогенез и патоморфология ЭД изучены достаточно тщательно, базовые исследования проведены еще 7-10 лет назад [2,3,4]. Доказано, что денервация при РПЭ запускает механизм развития стресс-реакции всех клеточных пулов в кавернозной ткани, в результате развивается кавернозный фиброз, эндотелиальная дисфункция и нарушается клеточная пролиферация. Апоптоз и фиброз гладких мышечных волокон, в свою очередь, запускает механизм вено-окклюзионной эректильной дисфункции [3]. Можно утверждать, что относительно необходимости комплексной и максимально ранней пенильной реабилитации достигнут консенсус. В многочисленных источниках убедительно показано, что тщательное выполнение программы пенильной реабилитации ускоряет время восстановления эректильной функции и увеличивает количество пациентов, способных к сексуальной активности спустя 12 месяцев после

операции РПЭ. Основными задачами пенильной реабилитации в период 1-2 лет после простатэктомии считают обеспечение оксигенации кавернозной ткани и замедление процессов фиброза [1,5,6]. Показано, что восстановление уровня оксида азота в кавернозной ткани сдерживает развитие стресс-реакции клеток и может являться методом профилактики ремоделирования кавернозной ткани и эректильной дисфункции после РПЭ [1]. Также среди подавляющего большинства ученых и врачей сложилось общее восприятие следующей последовательности лечебных мероприятий: медикаментозная терапия, интракавернозные инъекции и аппаратные методы, хирургическое лечение; при этом фаллопротезирование рассматривается как «третья линия обороны», финальный, необратимый метод [7-12].

Однако в настоящее время практически полностью отсутствуют какие-либо обоснованные подходы к определению оптимального вре-

менного диапазона и условий для выполнения фаллопротезирования. Так, по данным ряда публикаций интервал между основной операцией и протезированием составляет от 2 месяцев до 10 лет (в среднем – 2,5-3 года) [13-15]. При этом исследователи не приводят данные, которые хотя бы субъективно поясняли выбор срока проведения хирургического лечения ЭД.

Сторонники максимально раннего выполнения фаллопротезирования основывают свои подходы на анализе функциональных исходов. В исследование G. Megas и соавт. было включено 153 пациента, перенесших нервосберегающую РПЭ; через 6 месяцев после операции у 69 (45%) зафиксирована ЭД. Из этой группы 44 пациента приняли участие в дальнейшем исследовании. В первой группе (n=25) пациентам было выполнено фаллопротезирование, во второй (n=29) – больным назначен пероральный прием тадалафила. Демографически и медицински группы были стандартизированы. Для оценки функциональных результатов использовалась общепризнанная шкала «International Index of Erectile Function (IIEF)». Анкетирование пациентов проводилось в сроки 6, 12 и 24 месяца после начала лечения ЭД. В итоге, по всем показателям, характеризующим эректильную функцию, в группе фаллопротезирования зафиксированы более высокие статистически достоверные результаты. Эти данные авторы работы использовали для обоснования концепции раннего фаллопротезирования после нервосберегающей РПЭ [16]. Вместе с тем, явных указаний об оптимальных сроках восстановительной хирургии в статье не приводится. Лишь косвенно можно понять, что показанием к операции служил факт диагностики ЭД через 6 месяцев после РПЭ.

Достаточно убедительным контраргументом служат данные, полученные в результате ряда экспериментов на животных. Согласно ис-

следованиям K. Hatzimouratidis и соавт. ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа обладают выраженной способностью к торможению процессов апоптоза и фиброза. Показана нормализация выработки и соотношения I и III типов коллагена под действием тадалафила и силденафила и их антипролиферативный эффект относительно фибробластов. Вместе с тем тадалафил не оказывает значимого влияния на уровень трансформирующего фактора роста бета-1, синтазы оксида азота, ксантина оксидоредуктазы. Все приведенные результаты подтверждены иммуногистохимически и гистологически [17-19]. Более современные исследования, базирующиеся на анализе экспрессии генов, факторов роста, металлопротеиназ, в целом подтверждают уже известные данные о влиянии силденафила [20]. Сторонники концепции раннего фаллопротезирования апеллируют к отсутствию сведений об аналогичных эффектах у людей, в основном обусловленных отсутствием единых подходов и протоколов медикаментозной пенильной реабилитации [16]. Однако еще в 2008 г. F. Iacono и соавт. были опубликованы результаты гистопатологического исследования кавернозных тел по результатам биопсии. В группу (n= 21) вошли пациенты, перенесшие РПЭ и регулярно получавшие силденафил в течение двух месяцев после операции. Биопсия кавернозных тел проводилась до и после РПЭ. В результате не было обнаружено достоверных различий в удельном весе соединительной ткани в кавернозных телах до и после радикальной простатэктомии на фоне терапии ингибиторами фосфодиэстеразы 5 типа [21]. Более современные исследования подтверждают приведенные результаты. Инструментально и гистологически показано, что ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа способны оказывать положительный эффект на клеточном уровне на фоне ЭД после РПЭ [22].

Определенным ограничением данных исследований является длительность наблюдения. Остается неясным наличие динамического изменения «восприимчивости» кавернозной ткани к ингибиторам фосфодиэстеразы 5 типа в отдаленном периоде после РПЭ. Таким образом, приходится констатировать, что за практически полувековую историю применения фаллопротезирования как метода восстановления эректильной функции после РПЭ так и не сложились обоснованные критерии выбора оптимального срока для его применения [23]. Фаллопротезирование дает хорошие функциональные результаты. Но применение необратимого метода в ситуации, когда возможности для медикаментозной терапии еще полностью не исчерпаны, представляется неправильным. В связи с этим важной научной задачей является обоснование сроков для фаллопротезирования, точнее – разработка методов объективизации состояния кавернозной ткани, после РПЭ. M.C. Cho и соавт. показано, что иммуногистохимические исследования потенциально могут быть использованы для оценки степени фиброза кавернозной ткани [24]. Следовательно, эти методы могут объективизировать состояние тканей, выявить «необратимый фиброз» как четкое и однозначное показание к фаллопротезированию. Однако значимых научных исследований в этой сфере нет.

Полагаем, что наличие четких критериев планирования сроков фаллопротезирования может положительно сказаться на финансовых аспектах (сокращение расходов на диагностические вмешательства, на уже заведомо неэффективную консервативную терапию), морально-психологическом состоянии пациентов (сокращение периода пребывания в состоянии выраженной ЭД), уровне послеоперационных осложнений (проведение протезирования в максимально безопасные периоды с позиций течения ■

основного заболевания, его терапии и т.д.), устойчивости достигнутых функциональных результатов. Необходимо дальнейшее изучение вопроса формирования подходов к выбору оптимальных сроков фаллопротезирования после радикальной простатэктомии. Реализация сказанного может быть достигнута только путем углубленного исследования состояния кавернозной ткани на клеточном и молекулярном уровне с применением арсенала современных гистологических и иммуногистохимических методов.

Целью исследования явилось изучение состояния кавернозной ткани в разные сроки после РПЭ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России и ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России. В исследование были включены пациенты, перенесшие РПЭ с 2011 по 2016 годы. В течение трех месяцев после операции все пациенты принимали малые дозы ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа. При отсутствии эффекта в течение трех месяцев (стойкая ЭД) пациенты включались в исследование (n=96). Все пациенты были разделены на 2 группы: основная группа (n=53) – пациенты, которым фаллоэндопротезирование проводилось через 3-4 месяца после РПЭ; контрольная группа (n=43) – пациенты, которым фаллоэндопротезирование проводилось через 12 и более месяцев после РПЭ.

Возраст пациентов колебался от 47 до 70 лет в обеих группах, средний возраст составил 60±6 лет. Критерии включения в исследование:

- наличие эрекции до РПЭ;

- отсутствие заболеваний соединительной ткани;
- желание вести регулярную половую жизнь;
- отсутствие эрекции в течение трех месяцев после РПЭ.

Критерии исключения из исследования:

- длительная эректильная дисфункция до РПЭ;
- заболевания соединительной ткани;
- наличие эрекции после РПЭ.

Для оценки состояния кавернозной ткани проводилось ее морфологическое исследование на основании материала, полученного при выполнении фаллоэндопротезирования. Материал фиксировали в 10% забуференном растворе формалина, затем заливали в парафин по обычной методике. Серийные парафиновые срезы толщиной 3 мкм депарафинировали по стандартной схеме, затем окрашивали гематоксилином и эозином по Малори, применяли метод серебрения. В качестве первичных антител для иммуногистохимии использовали актин гладкомышечных клеток, коллагены I, III. Интенсивность реакций оценивали полуколичественным методом: (-/0) – отрицательная, (+/1) – слабая, (++)/2 – средняя, (+++)/3 – интенсивная. Статистический анализ проводили при помощи программы STATISTICA 6.0 с вычислением среднего отклонения, коэффициента корреляции Пирсона и критерия Стьюдента.

Оценка выраженности степени фиброзных изменений проводилась полуколичественным методом: 1 балл – минимальные фиброзные изменения, 2 балла – умеренные фиброзные изменения, 3 балла – выраженные фиброзные изменения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования обнаружено, что на светоптическом уровне во всех наблюдениях фиброзные изменения кавернозной ткани полового члена носили неравномерный характер. Так, в основной группе больных в большинстве случаев (83,0%) фиброзные изменения расценены как минимальные, проявляющиеся в виде небольших прослоек ретикулиновых и тонких коллагеновых волокон с обильным переплетением мышечных волокон (рис. 1, рис. 2). Фиброзные изменения умеренного и выраженного характера обнаружены в 11,3% и 3,7% случаев, соответственно. Напротив, по мере увеличения сроков протезирования после РПЭ отмечалось нарастание фиброзной массы и заметное уменьшение мышечных волокон. При этом была выявлена прямая корреляционная зависимость между выраженностью фиброзных изменений и сроком протезирования после РПЭ ($r=0,80$ $p=0,0001$) (рис. 1, рис. 3). Статистически значимой корреляционной зависимости выраженности фиброзных изменений от возраста пациента выявлено не было ($p>0,05$) (табл. 1).

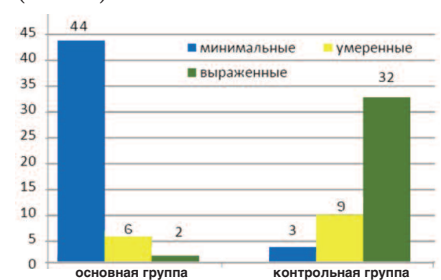


Рис.1. Выраженность фиброзных изменений в основной и контрольной группах

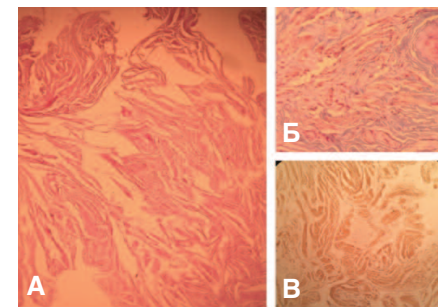


Рис.2. Основная группа, кавернозная ткань. А - коллагеновые и мышечные волокна, Окр.: гематоксилин-эозин, ув. x200; Б - Тонкие прослойки коллагеновых волокон. Окр.: по Малори, ув. x400; В - ИГХ, гладкомышечный актив в мышечных волокнах, ув. x400

Таблица 1. Выраженность фиброзных изменений (ФИ) в разных возрастных группах после РПЭ

	Минимальные ФИ	Умеренные ФИ	Выраженные ФИ
>50 лет	5	1	2
51-60 лет	12	9	16
61-70 лет	30	5	16

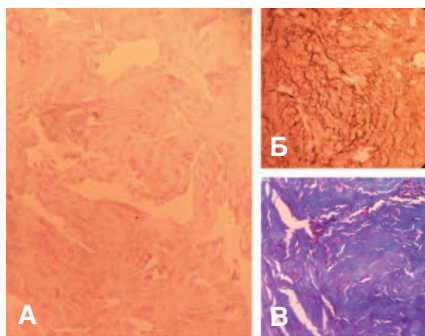


Рис.3. Контрольная группа, кавернозная ткань. А - коллагеновые волокна, кавернозная ткань. Окр.: гематоксилин-эозн, ув. x200; Б - ИГХ, коллаген I типа, ув. x400; В - Коллагеновые волокна. Окр.: по Малори, ув. x400

При иммуногистохимическом изучении фибриллярных коллагенов кавернозной ткани были обнаружены различия, связанные с изменением, как количественного, так и качественного состава коллагенового матрикса в зависимости от степени выраженности фиброзных изменений. Так, при минимальной степени изменений отмечалось усиление экспрессии коллагена III

типа (+++), а при выраженной степени – ее снижение. Так же, по мере нарастания склеротических изменений заметно накапливался коллаген I типа, который более характерен для необратимых изменений (рис.4).

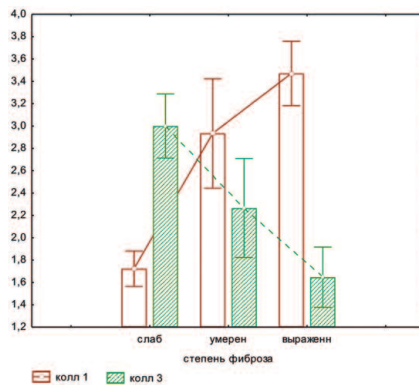


Рис.4. Зависимость количества содержания коллагена I и III типа от степени фиброзных изменений

Очевидно, что в ранние сроки после РПЭ (до 4 мес.) фиброзные изменения кавернозной ткани минимальны и представлены ретикулярными волокнами и коллагеном III типа, в дальнейшем происходит

увеличение объема и площади фиброзных изменений и замещение обратимого коллагена III типа на необратимый коллаген I типа, что подтверждается статистически: отмечена обратная зависимость между коллагенами I и III типов ($r=-0,49$ $p=0,0012$), и коллагеном III типа и степенью фиброзных изменений ($r=-0,58$ $p=0,0001$), а также прямая зависимость между коллагеном I типа и степенью фиброзных изменений ($r=0,75$ $p<0,05$).

ВЫВОДЫ

Учитывая прогрессивное нарастание фиброзных изменений в кавернозной ткани полового члена после РПЭ и увеличение содержания необратимого коллагена I типа, мы считаем, что при отсутствии эрекции после радикальной простатэктомии протезирование полового члена целесообразно выполнять в срок 3-4 месяца после РПЭ. ■

Ключевые слова: фаллоэндопротезирование, рак предстательной железы, реабилитация, копулятивная дисфункция, импотенция, эректильная дисфункция.

Key words: : phalloendoprosthesis, prostate cancer, rehabilitation, copulative dysfunction, impotence, erectile dysfunction.

Резюме:

Радикальная простатэктомия является золотым стандартом лечения рака предстательной железы, при этом уровень пациентов со стойкой утратой эрекции после радикальной простатэктомии может достигать 28%. В многочисленных источниках убедительно показано, что тщательное выполнение программы пенильной реабилитации ускоряет время восстановления эректильной функции и увеличивает удельный вес пациентов, способных к сексуальной активности спустя 12 месяцев после операции радикальной простатэктомии. Однако практически полностью отсутствуют какие-либо обоснованные подходы к определению оптимального временного диапазона и условий для выполнения фаллопротезирования. В статье приведены обуславливающие актуальность исследования состояния кавернозной ткани в разные сроки после радикальной простатэктомии. Приведены данные собственного исследования. В ходе исследования пациенты были разделены на 2 группы: одним выполнялось фаллоэндопротезирование через 3-4 месяца после радикальной простатэктомии; другим – через 12 и более месяцев после радикальной простатэктомии. По результатам морфологического исследования были получены следующие данные: при изучении кавернозной ткани у пациентов с ранними сроками фаллопротезирования в большинстве случаев фиброзные изменения расценены как минимальные, проявляющиеся в виде небольших прослоек ретикулиновых и тонких коллагеновых волокон с обильным переплетением мышечных волокон; у пациентов с поздними сроками – отмечалось нарастание фиброзной массы и заметное

Summary:

Histological substantiation of terms of phalloendoprosthesis after radical prostatectomy

Kyzlasov P. S., Sokol'shchik M. M., Pakhlina O. V., Martov A. G., Setdikova G. R., Topuzov T. M., Grin E. A., Orlov I. N.

Radical prostatectomy is the gold standard treatment for prostate cancer, the level of patients with persistent loss of erection after radical prostatectomy can reach 28%. Numerous sources have convincingly shown that careful implementation of the program of penile rehabilitation speeds up recovery time of erectile function, and increases the proportion of patients capable of sexual activity at 12 months after surgery radical prostatectomy. However, almost completely lacks any reasonable approaches to the determination of the optimal time range and conditions for the execution of the penile prosthesis. The article describes determining the relevance of the study of the state of the cavernous tissue at different times after radical prostatectomy. Given the results of the study. In the course of the study, the patients were divided into 2 groups: one performed phalloendoprosthesis 3-4 months after radical prostatectomy; the other after 12 months or more after radical prostatectomy. According to the results of morphological studies the following data were obtained: in the study of cavernous tissue in patients with an early penile prosthesis, in most cases, fibrosis is regarded as the minimum, which is manifested in the form of a small interlayer retikulinovye and thin collagen fibers with abundant interlacing muscle fibers

уменьшение мышечных волокон. При иммуногистохимическом исследовании фибриллярных коллагенов кавернозной ткани были обнаружены различия, связанные с изменением, как количественного, так и качественного состава коллагенового матрикса в зависимости от степени выраженности фиброзных изменений. Учитывая результаты прогрессивного нарастания фиброза, а также увеличения содержания коллагена I типа авторы делают вывод о целесообразности выполнения протезирования полового члена на сроке 3-4 месяца после операции.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

in patients with late deadlines – it was noted the growth of the fibrous mass and a marked decrease in muscle fibers. Immunohistochemical study of fibrillar collagen cavernous tissue were found differences related to the change, both quantitative and qualitative composition of the collagen matrix, depending on the severity of fibrous changes. Given the results of the progressive increase of fibrosis, but also increase the content of collagen type I. the authors conclude on the appropriateness of prosthetic penis for the period of 3-4 months after surgery.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Bratu O, Oprea I, Marcu D. Erectile dysfunction post-radical prostatectomy – a challenge for both patient and physician. *J Med Life* 2017; 10(1):13-8.
- Велиев Е.И., Ванин А.Ф., Котов С.В., Шишло В.К. Современные аспекты патофизиологии и профилактики эректильной дисфункции и кавернозного фиброза после радикальной простатэктомии. *Урология* 2009; (2):46-51.
- Ciancio SJ, Kim ED. Penile fibrotic changes after radical retropubic prostatectomy. *BJU Int* 2000;85(1):101-6. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2000.00364.x
- User NM, Hairston JH, Zelner DJ. Penile weight and cell subtype specific changes in a post-radical prostatectomy model of erectile dysfunction. *J Urol* 2003 Mar. 169(3):P.1175-79. DOI: 10.1097/01.ju.0000048974.47461.50
- Пушкарь Д.Ю., Раднаев Л.Г., Прилепская Е.А. Состояние оргазмической функции после радикальной простатэктомии. *Онкоурология* 2011; (1):45-50.
- Saleh A, Abboudi H, Ghazal-Aswad MB. Management of erectile dysfunction post-radical prostatectomy. *Res Rep Urol* 2015. 7: 19–33. DOI: 10.2147/RRU.S58974
- Юдовский С.О., Пушкарь Д.Ю. Коррекция эректильной дисфункции у пациентов, перенесших радикальную простатэктомию. *Урология* 2014; (2): 66-71.
- Матвеев В.Б., Гриднева Я.В. Хирургическая реабилитация больных с эректильной дисфункцией после радикальных простатэктомий и цистэктомий. *Онкоурология* 2010; (4): 65-70.
- Мягков Ю.А., Мельник К.П. Восстановительное хирургическое лечение эректильной дисфункции у больных после радикальной простатэктомии. *Медицинский вестник МВД* 2016; 5(84): 52-4.
- Capogrosso P, Salonia A, Briganti A, Montorsi F. Postprostatectomy Erectile Dysfunction: A Review. *World J Mens Health* 2016. 34(2):73-88. DOI: 10.5534/wjmh.2016.34.2.73
- Montague DK. Penile prosthesis implantation for end-stage erectile dysfunction after radical prostatectomy. *Rev Urol* 2005;7 (2):51-7.
- Salonia A, Burnett AL, Graefen M, Hatzimouratidis K. Prevention and management of postprostatectomy sexual dysfunctions part 2: recovery and preservation of erectile function, sexual desire, and orgasmic function. *Eur Urol* 2012;62(2):273-86. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.04.047.
- Menard J, Tremereaux JC, Faix A, Pierrelvein J, Staerman F. Erectile function and sexual satisfaction before and after penile prosthesis implantation in radical prostatectomy patients: a comparison with patients with vasculogenic erectile dysfunction. *J Sex Med* 2011; 8(12):3479-86. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2011.02466.x.
- Choi HM, Choi HK, Lee HY. Urinary Incontinence Could Be Controlled by an Inflatable Penile Prosthesis. *World J Mens Health* 2016;34(1):34-9. DOI: 10.5534/wjmh.2016.34.1.34
- Martínez-Salamanca JJ, La Fuente JM, Fernández A. Nitric oxide function is lost but endothelial function is preserved in the corpus cavernosum and penile resistance arteries of men after radical prostatectomy. *J Sex Med* 2015;12(3):590-99. DOI: 10.1111/jsm.12801
- Megas G, Papadopoulos G, Stathouros G, Moschonas D, Gkialas I, Ntoumas K. Comparison of efficacy and satisfaction profile, between penile prosthesis implantation and oral PDE5 inhibitor tadalafil therapy, in men with nerve-sparing radical prostatectomy erectile dysfunction. *BJU Int* 2013; 112(2):169–76. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11561.x
- Hatzimouratidis K, Burnett AL, Hatzichristou D, McCullough AR, Montorsi F, Mulholland JP. Phosphodiesterase type 5 inhibitors in postprostatectomy erectile dysfunction: a critical analysis of the basic science rationale and clinical application. *Eur Urol* 2009; 55:334–47. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.10.028
- Hu WL, Hu LQ, Song J et al. Fibrosis of corpus cavernosum in animals following cavernous nerve ablation. *Asian J Androl* 2004; 6(2):111-6.
- Kovanecz I, Rambhatla A, Ferrini MG. Chronic daily tadalafil prevents the corporal fibrosis and veno-occlusive dysfunction that occurs after cavernosal nerve resection. *BJU Int* 2008; 101(2):203-10. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2007.07223.x
- Sirad F, Hlaing S, Kovanecz I, Artaza JN. Sildenafil promotes smooth muscle preservation and ameliorates fibrosis through modulation of extracellular matrix and tissue growth factor gene expression after bilateral cavernosal nerve resection in the rat. *J Sex Med* 2011. Apr.; 8(4):1048-60. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2010.02195.x
- Iacono F, Prezioso D, Somma P. Histopathologically proven prevention of post-prostatectomy cavernosal fibrosis with sildenafil. *Urol Int* 2008; 80(3): 249-52. DOI: 10.1159/000127335
- Martínez-Salamanca JJ, Espinós EL, Moncada I, Portillo LD, Carballido J. Management of end-stage erectile dysfunction and stress urinary incontinence after radical prostatectomy by simultaneous dual implantation using a single trans-scrotal incision: surgical technique and outcomes. *Asian J Androl* 2015; 17(5): 792-96. DOI: 10.4103/1008-682X.143757
- Kim JK, Cho MC, Ku JH, Paick JS. Preperitoneal placement of an inflatable penile prosthesis reservoir for postoperative erectile dysfunction after radical cystoprostatectomy with orthotopic neobladder. *Investig Clin Urol* 2016; 57(5): 364-66. DOI: 10.4111/icu.2016.57.5.364
- Cho MC, Park K, Chai JS et al. Involvement of sphingosine-1-phosphate/RhoA/Rho-kinase signaling pathway in corporal fibrosis following cavernous nerve injury in male rats. *J Sex Med* 2011; 8(3): 712-21. DOI: 10.1016/j.juro.2011.02.709

REFERENCES (2, 5, 7-9)

- Veliev E.I., Vanin A.F., Kotov S.V., Shishlo V.K. Sovremennye aspekty patofiziologii i profilaktiki erektil'noi disfunktsii i kavernoznogo fibroza posle radikal'noi prostatektomii. [Modern aspects of pathophysiology and prevention of erectile dysfunction and cavernous fibrosis after radical prostatectomy] *Urologiya* 2009; (2):46-51. (in Russian)
- Pushkar' D.Yu., Radnaev L.G., Prilepskaya E.A. Sostoyanie orgazmicheskoy funktsii posle radikal'noy prostatektomii. [As the orgasmic function after radical prostatectomy.] *Onkourologiya* 2011; (1):45-50. (in Russian)
- Yudovskiy S.O., Pushkar' D.Yu. Korrektsiya erektil'noy disfunktsii u patsientov, perenesshikh radikal'nyuy prostatektomiyu. [Correction of erectile dysfunction in patients undergoing radical prostatectomy]. *Urologiya* 2014; (2):66-71. (in Russian)
- Matveev V.B., Gridneva Ya.V. Khirurgicheskaya reabilitatsiya bol'nykh s erektil'noy disfunktsiy posle radikal'nykh prostatektomiy i tsistektomiy. [Surgical rehabilitation of patients with erectile dysfunction after radical prostatectomy and cystectomy.] *Onkourologiya* 2010; (4):65-70. (in Russian)
- Myagkov Yu.A., Mel'nik K.P. Vosstanovitel'noe khirurgicheskoe lechenie erektil'noy disfunktsii u bol'nykh posle radikal'noy prostatektomii. [Reconstructive surgical treatment of erectile dysfunction in patients after radical prostatectomy]. *Meditsinskiy vestnik MVD* 2016; 5 (84):52-4. (in Russian)