

# Методологические аспекты имплантации отечественного парапростатического спейсера на основе стабилизированной гиалуроновой кислоты неживотного происхождения

Р.В. Новиков<sup>1,2</sup>, Т.В. Живулина<sup>3</sup>, В.В. Сысоева<sup>3</sup>, В.В. Протошак<sup>2</sup>, В.К. Карандашов<sup>2</sup>, С.М. Гозалишвили<sup>2</sup>, С.Н. Новиков<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

<sup>2</sup>ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6;

<sup>3</sup>ООО «Терлазура»; Россия, 350020 Краснодар, ул. Коммунаров, 225/1

**Контакты:** Роман Владимирович Новиков [novikov-spb@mail.ru](mailto:novikov-spb@mail.ru)

Российский опыт клинического применения спейсеров в целях оптимизации лучевого лечения рака предстательной железы невелик и ограничивается отдельными исследованиями. Промежностная имплантация биодеградируемого спейсера – инвазивная процедура, которая требует привлечения специалиста, обладающего соответствующими мануальными навыками. Поэтому ознакомление урологов, онкоурологов и интервенционных радиологов с ее методологическими аспектами имеет важное практическое значение.

В статье описана методика использования в качестве биодеградируемого спейсера нового отечественного изделия медицинского назначения – имплантируемого геля на основе стабилизированной (сшитой) гиалуроновой кислоты неживотного происхождения (EsteFILL intim), позволяющего снижать лучевую нагрузку на переднюю стенку прямой кишки и оказывать другие положительные эффекты (повышение точности подведения дозы, уменьшение рисков развития радиационно-индуцированной эректильной дисфункции) при различных вариантах лучевого лечения рака предстательной железы. Процедура была разработана и апробирована специалистами отделения радиотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург). Дизайн исследования, подразумевающий промежуточное парапростатическое введение биополимера, одобрен локальным этическим комитетом (протокол № 16 от 21.09.2023) и утвержден в качестве перспективной научно-исследовательской работы на заседаниях проблемной комиссии (протокол № 125 от 25.09.2023) и ученого совета НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (протокол № 8 от 26.09.2023).

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, лучевая терапия, спейсер, гиалуроновая кислота

**Для цитирования:** Новиков Р.В., Живулина Т.В., Сысоева В.В. и др. Методологические аспекты имплантации отечественного парапростатического спейсера на основе стабилизированной гиалуроновой кислоты неживотного происхождения. Онкоурология 2024;20(1):67–78. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-1-67-78>

## Methodological aspects of implantation of a Russian prostate-rectum spacer based on stabilized hyaluronic acid of non-animal origin

R.V. Novikov<sup>1,2</sup>, T.V. Zhivolina<sup>3</sup>, V.V. Sysoeva<sup>3</sup>, V.V. Protoshchak<sup>2</sup>, V.K. Karandashov<sup>2</sup>, S.M. Gozalishvili<sup>2</sup>, S.N. Novikov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia;

<sup>2</sup>S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia; 6 Akademika Lebedeva St., Saint Petersburg 194044, Russia;

<sup>3</sup>Terlazurra LLC; 225/1 Kommunarov St., Krasnodar 350000, Russia

**Contacts:** Roman Vladimirovich Novikov [novikov-spb@mail.ru](mailto:novikov-spb@mail.ru)

Over the past few years, the use of spacers to optimize radiation treatment of prostate cancer has become increasingly popular in radiotherapy practice. In Russia, the experience of clinical application of this technology is small and limited

to few trials at federal centers. The technique of perineal implantation of a biodegradable spacer is invasive and requires the participation of specialists with appropriate manual skills. Therefore, informing urologists, urologic oncologists, and interventional radiologists on the methodological aspects of this procedure has significant practical importance.

The purpose of this work is to describe the methodology of using a new Russian medical device as a biodegradable spacer – a monophasic implantable gel (hydrogel) based on stabilized (cross-linked) hyaluronic acid of non-animal origin (EsteFILL intim), which makes it possible to reduce radiation exposure to the anterior wall of the rectum and has other positive effects (increased accuracy of radiation delivery, reduced risks of radiation-induced erectile dysfunction) in different radiotherapy methods of prostate cancer treatment. The described procedure was developed and approved at the Department of Radiotherapy of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology. The design of the study implying implantation of the stabilized non-animal hyaluronic acid (EsteFILL intim) was approved by the local ethics committee (protocol No. 16 dated 21.09.2023) and approved as a promising research work at the meetings of the Problem Commission (protocol No. 125 dated 25.09.2023) and the Academic Council of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (protocol No. 8 dated 26.09.2023).

**Keywords:** prostate cancer, radiation therapy, spacer, hyaluronic acid

**For citation:** Novikov R.V., Zhivulina T.V., Sysoeva V.V. et al. Methodological aspects of implantation of a Russian prostate-rectum spacer based on stabilized hyaluronic acid of non-animal origin. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(1):67–78. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-1-67-78>

## Введение

За последние несколько лет в зарубежной радиотерапевтической практике использование спейсеров в целях оптимизации лучевого лечения рака предстательной железы (РПЖ) приобретает все большую популярность. Российский опыт клинического применения этой технологии невелик и ограничивается отдельными исследованиями [1, 2].

Применение спейсеров и современного оборудования для лучевого лечения РПЖ практически полностью нивелирует проблему клинически значимых постлучевых осложнений со стороны прямой кишки [3]. Кроме этого, опубликованы результаты исследований, указывающие на благоприятное влияние биодеградируемого спейсера (БДС) на половую функцию в постлучевом периоде, в основе которого лежит временное изменение взаимной топографии облучаемой предстательной железы и критических эректильных структур [4].

В мировой практике задача снижения радиационной нагрузки на окружающие предстательную железу нормальные ткани решается за счет имплантации 3 зарегистрированных в США, Австралии, Израиле и странах Европы БДС: SpaceOAR (полиэтиленгликоль (ПЭГ)), Barrigel (стабилизированная гиалуроновая кислота (СГК)) и биодеградируемые баллоны BioProtect (L-лактид-ко-эпсилонкапролактон) [3]. Наибольшее распространение получили «жидкие» БДС, в первую очередь SpaceOAR, который рассматривается в качестве своеобразного «золотого стандарта» в этой категории медицинских изделий. Разрешенный к использованию в Евросоюзе и США в конце 2020 г. Barrigel продемонстрировал высокую эффективность, а по показателю «осложнения, ассоциированные с процедурой имплантации» даже превзошел результаты, полученные с SpaceOAR [5, 6].

На территории России указанные БДС не используются. Кроме этого, они имеют высокую стоимость (1000–2500 долларов США), что ограничивает их широкое применение даже в случае получения соответствующего разрешения.

Практический опыт имплантации различных типов БДС и опубликованные результаты зарубежных исследований позволяют предположить, что исследуемый биополимер российского производства, зарегистрированный и применяемый в гинекологии и урологии как гиалуроновый филлер для интимной пластики, может с успехом использоваться в качестве спейсера.

## Показания к имплантации спейсера

Консенсусом специалистов в 2016 г. определено, что использование БДС у больных РПЖ целесообразно при подведении суммарной очаговой дозы, равной или превышающей 76 Гр [7]. Под этот критерий попадает подавляющее большинство клинических сценариев лучевого лечения РПЖ (конформная дистанционная лучевая терапия в режиме стандартного фракционирования и умеренного гипофракционирования, стереотаксическая лучевая терапия, высоко- и низкоэнергетическая брахитерапия, протонная лучевая терапия). Опубликованы данные, свидетельствующие о преимуществах промежуточного введения БДС при всех современных технологиях облучения простаты [8].

Фактически полное отсутствие ультразвуковых (УЗ) артефактов от имплантированного БДС на основе СГК дает возможность выполнять брахитерапию источниками различной мощности как в монорежиме, так и в сочетании с конформной дистанционной лучевой терапией. Использование БДС может показаться чрезмерным при монотерапевтических режимах, так как резкий градиент снижения дозы, присущий

внутриклеточному облучению, обуславливает незначительную раннюю и позднюю лучевую токсичность со стороны прямой кишки независимо от используемого радионуклидного источника. Однако дополнительная редукция лучевой нагрузки при брахитерапии РПЖ может существенно снизить риски развития отдаленных вторично индуцированных опухолей прямой кишки. В большей степени это актуально при проведении дистанционной лучевой терапии.

Пациенты с местным прогрессированием РПЖ после различных вариантов первичного облучения — особая категория, в стратегии оказания помощи таким больным наблюдаются кардинальные изменения. До недавнего времени стандартом спасительного лечения этих пациентов была радикальная простатэктомия, являющаяся вынужденной мерой с часто неудовлетворительными функциональными результатами. Накопленный опыт повторного облучения РПЖ, показавший достаточную эффективность и приемлемые профили постлучевой токсичности, позволил предлагать большему числу этих больных в качестве методов выбора спасительную брахитерапию или стереотаксическую лучевую терапию [9, 10]. Подобное облучение представляет определенные сложности, так как требует учета ряда факторов, среди которых наиболее важной является величина ранее подведенной дозы на область прямой кишки. Ионизирующее воздействие оказывает долгосрочное влияние на нормальные ткани, снижая исходный порог толерантности к повторной радиационной нагрузке. Таким образом, имплантация спейсера значительно расширяет терапевтические возможности независимо от очередности лучевой терапии (первичная или спасительная).

Описан опыт применения БДС для оптимизации спасительной лучевой терапии на область ложа удаленной предстательной железы [11, 12]. Такой подход осуществим, однако его реализация сопряжена с повышенными рисками травматизации прямой кишки из-за рубцовых изменений в зоне введения спейсера, особенно при использовании для имплантации классической острой иглы-интродьюсера. Также вызывают интерес опубликованные недавно результаты исследования возможности использования для предотвращения термального повреждения прилежащего участка кишечной стенки при проведении «классических» фокальных методов лечения РПЖ [13].

#### **Противопоказания к имплантации спейсера**

Противопоказания к имплантации отечественного спейсера схожи с таковыми при использовании других БДС и носят абсолютный и относительный характер [14].

**Абсолютные противопоказания** (риски и осложнения превышают возможные преимущества):

- клинически значимые коагулопатии (прием антикоагулянтов);
- аллергические реакции на компоненты спейсера в анамнезе;
- невозможность укладки пациента в литотомическую позицию;
- активный воспалительный процесс кожи промежности в зоне выполнения инъекции;
- активный инфекционный процесс в области малого таза (простатит, воспалительные заболевания аноректальной зоны);
- наличие фистулы, кровотечения в зоне введения спейсера;
- признаки вовлечения стенки прямой кишки при местно-распространенном РПЖ.

#### **Относительные противопоказания:**

- хронический инфекционный процесс в области малого таза (простатит, воспалительные заболевания аноректальной зоны, язвенный колит, болезнь Крона), повышающий риск формирования язвенного дефекта прямой кишки;
- предшествующее воздействие на предстательную железу, повышающее риски «подпаивания» стенки прямой кишки (фокусированный ультразвук высокой интенсивности (HIFU), криотерапия и др.).

#### **Характеристики спейсера**

Исследуемый филлер на основе гиалуроновой кислоты — инновационный продукт, обладающий характеристиками, которые позволяют рассматривать его в качестве полноценного аналога зарубежного спейсера Baitigel. В основе высокой эффективности и безопасности российского изделия лежит методика получения СГК неживотного происхождения с помощью микробной ферментации, схожая с запатентованной за рубежом технологией NASHA (non-animal stabilized hyaluronic acid). Для производства изделия используется гиалуронат натрия с молекулярной массой от 1,5 до 3,0 МДа.

Биополимер представляет собой стерильный прозрачный апирогенный биосовместимый биодеградируемый гиалуроновый гель, имеющий вязкоэластичную консистенцию. Гиалуроновая кислота — естественный полисахарид, высокомолекулярный гликозаминогликан, присутствующий в организме животных. Является одним из основных компонентов внеклеточного матрикса. С течением времени введенная в ткани СГК распадается под воздействием ферментов, оставляя неизменной исходную анатомию.

В настоящее время применение исследуемого медицинского изделия одобрено для введения в урогенитальную область, включая подслизистую имплантацию (решение на использование медицинского изделия для инъекционного введения № РЗН 2019/8924). Основные характеристики биополимера представлены в табл. 1.

Таблица 1. Основные характеристики используемого биополимера

Table 1. Main characteristics of the biopolymer

Показатель Characteristic	Значение Value
Состав: Composition: натрия гиалуронат sodium hyaluronate натрия гидроксид sodium hydroxide BDDE  остаточное содержание BDDE residual BDDE content	24 мг/мл (2,4 %) 24 mg/mL (2.4 %) 1,85 мг/мл 1.85 mg/mL 4,2 мг/мл 4.2 mg/mL <0,0002 %
G' (модуль вязкости) G' (viscous modulus)	440,4 Па 440.4 Pa
G'' (модуль упругости) G'' (elastic modulus)	43,3 Па 43.3 Pa
pH	7,2
Средняя продолжительность биодеградации Mean biodegradation time	7–12 мес (максимальная до 18 мес) 7–12 months (maximal up to 18 months)
Степень ретикуляции гиалуроната натрия Sodium hyaluronate reticulation grade	Очень высокая Very high
Степень стабилизации Stabilization grade	++
Эндотоксины Endotoxins	<0,5 ЕЭ/мг <0.5 UE/mg
Показатель когезивности Cohesion grade	Высокий Very high

**Примечание.** BDDE – бутандиолдиглицидиловый эфир, применяемый для стабилизации (сшивания) гиалуроновой кислоты.  
**Note.** BDDE – butanediol glycidyl ether used for stabilization (linking) of hyaluronic acid.

Возможность имплантации биополимера любого состава (ПЭГ, SGK, коллаген и др.) в качестве спейсера определяется следующими основными параметрами: биоинертность, стабильность и биодеградируемость. БДС на основе SGK имеют оптимальные показатели по перечисленным параметрам, сопоставимым с ПЭГ, имеющим наибольший мировой опыт клинического применения.

Гиалуроновая кислота относится к классу гидрогелей, т. е. обладает гидрофильными свойствами (связывает и удерживает в своей структуре молекулы воды). Компьютерное 3D-моделирование на основе магнитно-резонансных изображений показало, что в первые сутки после имплантации отечественной SGK ее объем увеличивается в среднем на 25–30 % за счет гидратации. Это позволяет достигать требуемых пространственных параметров между предстательной железой и прямой кишкой при небольших объемах биополимера (в среднем 6–8 мл), делая процедуру имплантации экономически более привлекательной.

Важным преимуществом БДС на основе SGK является возможность значительного ускорения процессов естественной биодеградации гидрогеля за счет введения в его объем фермента гиалуронидазы. Такая необходимость может возникнуть в случае непреднамеренной инфильтрации стенки прямой кишки препаратом, наличия жалоб на выраженный дискомфорт в области его введения или возникновения других, более редких видов осложнений. Местное применение гиалуронидазы широко используется в косметологии при неудовлетворительных результатах имплантации филлеров в мягкие ткани. Первоначально эффективность такого подхода у больных РПЖ продемонстрирована в исследованиях *in vitro* [15], а затем подтверждена наблюдениями из реальной клинической практики [16]. При использовании ПЭГ (SpaceOAR) коррекция серьезных осложнений имплантации возможна только хирургическим способом. БДС на основе SGK имеют ряд других важных преимуществ (табл. 2).

Таблица 2. Сравнительная характеристика различных видов спейсеров

Table 2. Comparative characteristics of various types of spacers

Коммерческое название Commercial name	Материал Material	Год регистрации (опыт использования) Year of registration (application experience)	Вводимый объем, мл Introduced volume, mL	Способ введения Way of introduction	Заявленные сроки нахождения в тканях, мес Stated time of presence in the tissues, months	Необходимость гидродиссекции тканей перед имплантацией Necessity of tissue hydrodissection prior to implantation	Возможность коррекции объема Ability to correct volume	
							во время имплантации during implantation	после имплантации after implantation
SpaceOAR	Полиэтиленгликоль Polyethylene glycol	2010 (Европа) 2015 (США) 2010 (Europe) 2015 (USA)	10	Трансперинеально Transperineal	6	Да Yes	Нет No	Нет No
Barrigel	2 % гиалуроновая кислота 2 % hyaluronic acid	2020 (Европа) Процедура одобрения в США 2020 (Europe) Pending approval in the USA	6–10	Трансперинеально Transperineal	6–12	Нет No	Да Yes	Да Yes
EsteFILL intim	2,4 % гиалуроновая кислота 2.4 % hyaluronic acid	2019 (Россия) процедура регистрируется 2019 (Russia) the procedure is under registration	6–10	Трансперинеально Transperineal	7–12	Нет No	Да Yes	Да Yes

Наиболее значимым из них представляется возможность изменения окончательного объема и формы вводимой субстанции без учета временного фактора, так как четкого вхождения в так называемый слой между фасцией Денонвилле и прямой кишкой изначально удается достигнуть не всегда. Спейсер на основе ПЭГ (SpaceOAR) состоит из 2 прекурсоров, размещенных в разных шприцах, которые, смешиваясь во время имплантации, подвергаются процессу полимеризации в течение 5–10 с и быстрому загустению. Такая характеристика этого БДС обуславливает необходимость очень быстрой (болусной) имплантации, что, в свою очередь, ведет к частому формированию несимметричного пространства или случайной травматизации стенки кишки.

#### Методика имплантации спейсера

Антибактериальная профилактика проводится посредством однократного внутривенного введения антибиотика широкого спектра действия перед процедурой имплантации (за 30 мин).

После предварительной очистительной клизмы пациента укладывают в литотомическую позицию. Укладке пациента необходимо уделить достаточное внимание, поскольку она может помочь в преодолении так называемой трудной анатомии, под которой подразумевается узкий вход в прямокишечно-простатический промежуток на уровне апекса железы. Увеличению этого пространства способствует фиксация ног в позиции умеренного поднятия (угол 45–70°), тогда как их чрезмерное запрокидывание ведет к ротации таза в краниальном направлении и затруднению доступа к зоне имплантации.

В прямую кишку вводят биплановый трансректальный УЗ-датчик, фиксированный на степпере, обеспечивающем его перемещение в 3 плоскостях. Поднятие дистального конца датчика также способствует открытию прямокишечно-простатического промежутка. Далее проводят обработку кожи промежности антисептическим раствором.

Имплантация спейсера под контролем УЗ-датчика, фиксированного в степпере, позволяет минимизировать

риски повреждения прямой кишки и в настоящее время рассматривается в качестве единственно допустимой. Вместе с тем не во всех центрах имеется соответствующее оборудование, что ограничивает возможности применения этой методики. В последнее время предпринимаются попытки использования широкого круга дополнительных устройств, в частности насадок для промежностной биопсии (PrecisionPoint Transperineal Access System), позволяющих осуществлять имплантацию при ручном удержании трансректального датчика [17].

Процедура имплантации SGK может быть осуществлена под местной, спинальной или общей анестезией. Стандартная практика введения спейсера перед дистанционной лучевой терапией подразумевает обезболивание местным анестетиком (2–5 мл 1 % раствора лидокаина). Введение лидокаина выполняют под УЗ-контролем в сагиттальной плоскости. Целесообразно осуществлять послойную инфильтрацию, включая мышечно-фасциальные слои урогенитальной диафрагмы. Имплантация спейсера перед брахитерапией осуществляется под спинальной анестезией и фактически является первым этапом внутритканевой лучевой терапии.

Критически важное значение имеет правильный выбор места вкола иглы. Ориентиром является точка, расположенная на 2 см кпереди от анального края строго по срединной линии [17]. Эта позиция обеспечивает безопасную навигацию в тканях: хорошую визуализацию контуров уретры, скольжение иглы по поверхности мезоректальной фасции и попадание в прямокишечно-простатический промежуток под необходимым углом независимо от объема железы и вырженности клетчатки.

Общепринятая методика имплантации зарубежных БДС ([www.spaceoar.com](http://www.spaceoar.com) и [www.barrigel.com](http://www.barrigel.com)) подразумевает применение острых игл длиной 15–20 см и диаметром 18 G. В опубликованной ранее работе с применением спейсера на основе коллагена подразумевалось использование стандартных биопсийных игл [1]. Для исключения рисков перфорации прямой кишки и возможности осуществлять имплантацию спейсера при ручном

удержании УЗ-датчика нами предложен новый метод имплантации БДС посредством филлерной канюли (подана заявка на получение патента Российской Федерации). Использование канюль в последнее время стало стандартом в косметологии. Эти иглы позволяют сводить к минимуму вероятность повреждения кровеносных сосудов и нервных образований, а также делают процедуру имплантации филлеров менее болезненной (рис. 1).

Мы используем канюли с боковым отверстием U-типа VIVARIO Cannula длиной 10 см и диаметром 18 G корейской фирмы Dongwoo M Techno или Fine Micro Cannula длиной 10–11 см и диаметром 18 G корейской фирмы TIME MACHINE. Указанной длины достаточно для достижения базальных отделов предстательной железы практически любых размеров. Метод предусматривает первоначальное введение короткой толстой иглы (14 G длиной 2,5–4 см), играющей роль порта для прохождения канюлей плотных кожных покровов.

Контроль продвижения канюли (иглы-интродьюсера) осуществляется в сагиттальной плоскости. Канюлю вводят в прямокишечно-простатическое пространство с таким расчетом, чтобы прилежащий к предстательной железе апоневроз Денонвилле оставался сверху, а стенка прямой кишки – снизу.

Вязкая природа SGK обеспечивает эффективную сепарацию тканей и необходимый lift-эффект в отличие от ПЭГ, прекурсоры которого имеют жидкостную плотность. Это обуславливает отсутствие необходимости предварительной гидродиссекции. Имплантация начинается с введения небольшого объема (около 0,5 мл) [18]. Перевод сканирования в аксиальную плоскость позволяет осуществить контроль положения конца иглы относительно кишечной стенки. Далее вводят оставшийся объем спейсера. При использовании канюли боковое отверстие должно быть направлено вниз в сторону прямой кишки, что облегчает процесс формирования пространства.

Собственный опыт и анализ данных литературы позволяют выделить несколько методик имплантации различных типов БДС (рис. 2).



Рис. 1. Канюля U-типа длиной 10 см и диаметром 18 G (TIME MACHINE, Корея)

Fig. 1. U-type cannula with 10 cm length and 18 G diameter (TIME MACHINE, South Korea)

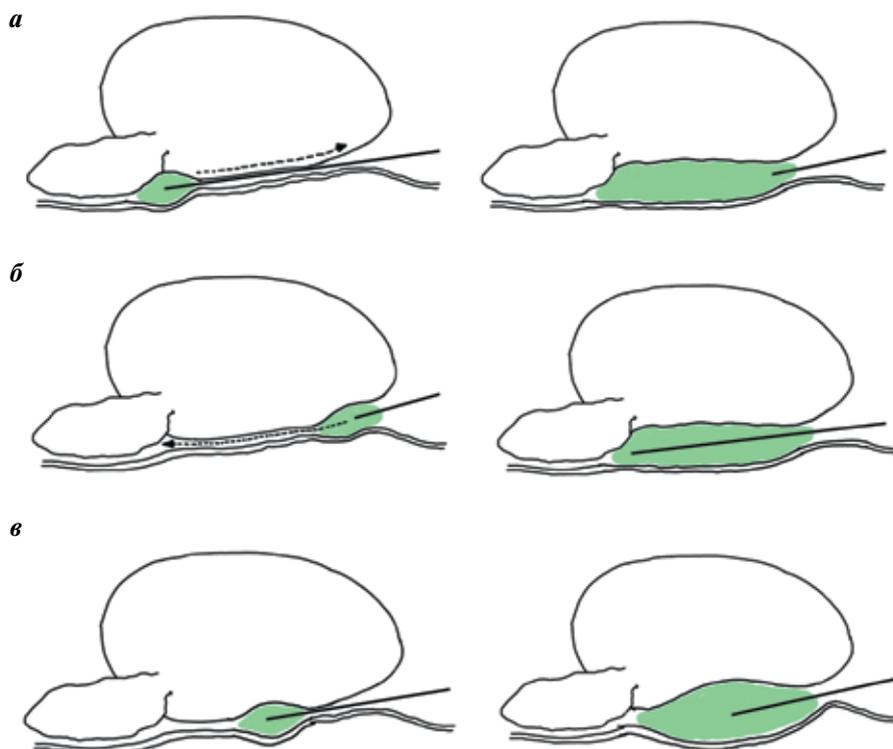


Рис. 2. Методики имплантации стабилизированной гиалуроновой кислоты: а – антеградная; б – ретроградная; в – болюсная  
Fig. 2. Techniques of stabilized hyaluronic acid implantation: a – antegrade; б – retrograde; в – bolus

В случае антеградной методики канюля (игла-интродьюсер) продвигается до базальных отделов предстательной железы и начала семенных пузырьков. Введение гидрогеля происходит в момент продвижения иглы к апексу. Такой вариант применяется при использовании гиалуроновых спейсеров (Barrigel, отечественный биополимер), так как создание объема требует времени. Достоинством этого способа является формирование относительно равномерного пространства на всем протяжении предстательной железы. Ретроградное введение БДС начинается от уровня апекса. Преимущество этой методики – снижение рисков повреждения канюлей (иглой) стенки прямой кишки. Как и в случае с антеградной методикой, ретроградная имплантация используется при работе с СГК (Barrigel, отечественный биополимер) и позволяет сформировать схожее пространство. Болюсная имплантация начинается на уровне средней части предстательной железы. Основной объем спейсера вводится без смещения канюли. Этот вариант применяется при использовании как ПЭГ-гидрогеля (SpaceOAR), так и СГК (Barrigel, отечественный биополимер).

Оптимальные объемобразующие характеристики СГК дают возможность выбрать любую из перечисленных методик в зависимости от опыта, размеров и формы предстательной железы.

Спейсеры на основе СГК и ПЭГ демонстрируют высокую степень стабильности относительно места их

введения и практически не мигрируют на протяжении всего последующего курса лечения. Погрешности техники имплантации ведут к формированию неоптимального (несимметричного) пространства и описываются 2 возможными вариантами: краниальной миграцией или право-/левосторонней латерализацией. Эти состояния не являются истинными осложнениями, однако они оказывают негативное влияние на оптимизацию дозой нагрузки при облучении. Оптимальная симметрия значительно чаще достигается при имплантации СГК. В рандомизированных исследованиях по изучению различных аспектов использования Barrigel и SpaceOAR формирование симметричного пространства было определено в 95 и 49 % случаев соответственно [5, 6].

Верная методика имплантации спейсера, особенно при большом объеме предстательной железы, позволяет получить достаточное расстояние между передней стенкой прямой кишки и железой на всей площади их близкого прилегания (рис. 3).

Верное введение БДС необходимо осуществлять под УЗ-контролем в аксиальной плоскости. Причиной субоптимального формирования пространства помимо технических погрешностей может быть состояние парапростатической клетчатки, в первую очередь фиброз, обусловленный ранее перенесенными воспалительными процессами (простатит, проктит), что следует учитывать при планировании имплантации.

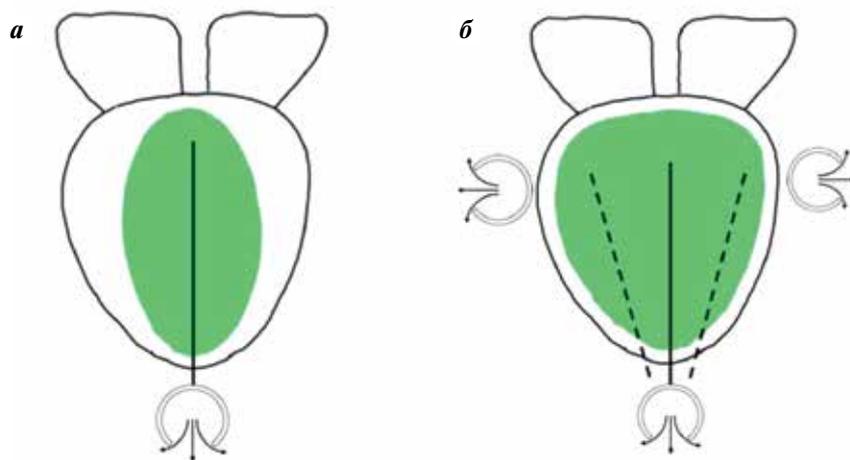


Рис. 3. Методики имплантации стабилизированной гиалуроновой кислоты: а – линейная; б – веерообразная. Стрелками указано направление движения биополимера и положение бокового отверстия филлерной иглы в аксиальной плоскости

Fig. 3. Techniques of stabilized hyaluronic acid implantation: a – linear; б – fanlike. Arrows show the direction of biopolymer movement and position of the side opening of the filler needle in the axial plane

При использовании Barrigel и SpaceOAR объем имплантируемого БДС составляет в среднем 10 мл. При необходимости количество вводимого гидрогеля может быть увеличено. Требуемый объем, помимо анатомии пациента (размер и форма предстательной железы), определяется особенностями фармакокинетики БДС.

Для проведения сравнительного анализа различных видов спейсеров и определения оптимальных параметров процедуры их применения нами введено понятие «финальный объем имплантации» (ФОИ). Это объем спейсера, при котором осуществляется предлучевая подготовка и весь курс лучевого лечения. Как правило, ФОИ достигается в течение 1-х суток после имплантации и остается практически неизменным на протяжении длительного (от нескольких недель до нескольких месяцев) срока. В зависимости от характера изменений он может иметь нейтральный, отрицательный и положительный статус. ФОИ формируется под влиянием ряда факторов:

- абсорбции жидкости и низкомолекулярной фракции в окружающие ткани;
- гидратации биополимера;
- растекания (миграции) вдоль предстательной железы в случае жидкой консистенции;
- динамического воздействия за счет давления, создаваемого газами и каловыми массами, заполняющими прямую кишку.

Последние 2 фактора в большей степени оказывают влияние на форму БДС, что, как и изменение объема, может негативно воздействовать на степень снижения радиационной нагрузки. Непосредственно с момента имплантации БДС начинается его биодеградация, в основе которой лежат процессы ферментативного разрушения молекулярной структуры биополимера. Этот процесс растянут во времени, поэтому уменьшение

объема спейсера не оказывает существенного влияния на исходное дозное распределение в течение стандартного срока лучевого лечения (от 2 нед до 2 мес).

Полиэтиленгликоль (SpaceOAR) фактически не меняет свою форму и объем за счет быстрой полимеризации, приводящей к формированию плотноэластической массы. С одной стороны, это обуславливает высокую степень стабильности биополимера, с другой – трудности коррекции возможных осложнений.

Спейсеры на основе коллагена обладают значительным отрицательным ФОИ. В основе этого лежит гетерофазный характер коллагена, приводящий к выраженной абсорбции его низкомолекулярной фракции и потере до 50 % от исходного объема в течение 1-х суток после имплантации [1, 19]. Резкое уменьшение объема БДС не успевает за сокращением (слипанием) первично сформированной полости, что обуславливает гипермобильность и миграцию спейсера в краниальном или латеральном направлении [14].

Биодеградируемые спейсеры на основе СГК характеризуются разнонаправленным ФОИ, что объясняется различной концентрацией гиалуроновой кислоты и степенью ее сшивки (стабилизации). Наиболее изученный спейсер Barrigel в рамках рандомизированного исследования показал незначительное (около 3 %) уменьшение имплантируемого объема с  $11,2 \pm 1,7$  до  $10,9 \pm 2,1$  мл на момент начала лучевого лечения [6].

В недавнем (2023 г.) рандомизированном исследовании оценивалась возможность применения косметологической филлерной гиалуроновой кислоты (Macrolane VRF 30, Q-Med/Galderma, Uppsala, Швеция) в качестве парапростатического спейсера [20]. Объем имплантируемого препарата лежал в интервале 8–24 ( $16 \pm 4$ ) мл. Исследователи выявили умеренный (около 15 %) отрицательный показатель ФОИ.

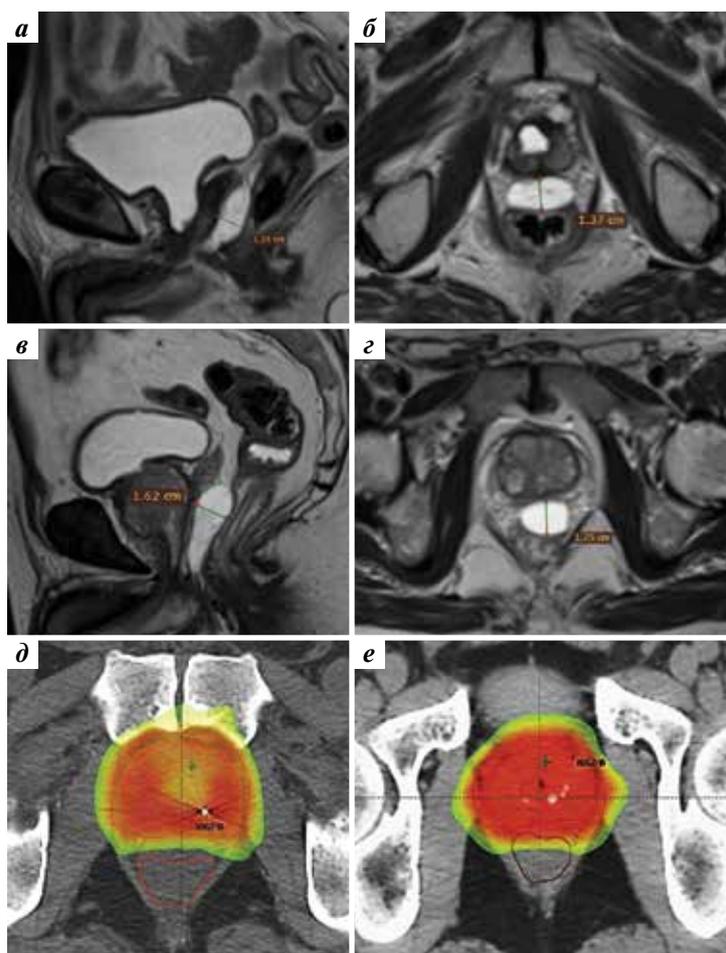
### Критерии эффективности процедуры имплантации

Достижение пространства между передней стенкой прямой кишки и задней поверхностью предстательной железы, равного или превышающего 1 см, — общепризнанный стандарт применения парапростатических БДС [7]. Современные аппараты для лучевого лечения (линейные ускорители электронов, брахитерапевтические комплексы) обладают высоким градиентом снижения дозы, что обуславливает высокую эффективность использования спейсеров в радиационной онкологии. По данным ряда рандомизированных исследований, минимальные показатели снижения величины поглощенной дозы на область прямой кишки составляют около 25 % [5, 6, 20]. Клинически это выражается

в значительном уменьшении частоты и выраженности поздних лучевых осложнений со стороны нижних отделов желудочно-кишечного тракта: суммарные показатели значимых радиационно-индуцированных прямокишечных изменений ( $\geq$ II степени) в отдаленные сроки после окончания лечения в группах БДС регистрируются на уровне менее 5 %, без имплантации спейсеров — 13–15 %.

### Первые результаты имплантации отечественного биополимера в качестве спейсера

Первый опыт работы с биополимером отечественного производства в качестве спейсера указывает на его уникальную фармакокинетику. В отличие



**Рис. 4.** Примеры парапростатической имплантации: а — предстательная железа небольшого размера (состояние после трансуретральной резекции); финальный объем спейсера 6 мл после введения 4 мл стабилизированной гиалуроновой кислоты (сагиттальный скан); б — тот же пациент (аксиальный скан); в — предстательная железа среднего размера; финальный объем 8,3 мл после введения 6 мл стабилизированной гиалуроновой кислоты (сагиттальный скан); г — тот же пациент (аксиальный скан); несоответствие приведенных размеров обусловлено различиями в углах сканирования; д — пример изодозного распределения после предварительного введения спейсера (70 % от предписанной дозы (90 Гр экв) не доходит до передней стенки прямой кишки); е — стандартное изодозное распределение без использования спейсера (70 % от предписанной дозы (90 Гр экв) включает 1/3 стенки прямой кишки)

**Fig. 4.** Examples of implantation: a — prostate of a small size (condition after transurethral resection); final spacer volume 6 mL after injection of 4 mL of stabilized hyaluronic acid (sagittal scan); б — same patient (axial scan); в — prostate of intermediate size; final volume 8.3 mL after injection of 6 mL of stabilized hyaluronic acid (sagittal scan); г — same patient (axial scan); discrepancy in the presented sizes is caused by differences in scanning angles; д — example of isodose distribution after preliminary spacer injection (70 % of prescribed dose (90 Gy equivalent) does not reach the posterior wall of the rectum); е — standard isodose distribution without a spacer (70 % of prescribed dose (90 Gy equivalent) include 1/3 of the rectum wall)

Таблица 3. Отчет о процедуре имплантации биодеградируемого спейсера

Table 3. Report on the biodegradable spacer implantation procedure

Показатель Characteristic	Значение Value
<b>Размер биодеградируемого спейсера</b> Size of biodegradable spacer	
Краниокаудальный размер Craniocaudal size	см cm
Переднезадний размер (базис) Anteroposterior size (base)	см cm
Переднезадний размер (средняя часть) Anteroposterior size (middle part)	см cm
Переднезадний размер (апекс) Anteroposterior size (apex)	см cm
<b>Качество имплантации</b> Implantation quality	
Оптимальная Optimal	Да/нет Yes/no
Субоптимальная: Suboptimal:	Да/нет Yes/no
латерализация импланта implant lateralization	Да/нет Yes/no
краниальная миграция импланта cranial migration of the implant	Да/нет Yes/no
<b>Осложнения</b> Complications	
Инфильтрация стенки прямой кишки Infiltration of the posterior wall of the rectum	Да/нет Yes/no
Прочие осложнения Other complications	Да/нет Yes/no
Примечания Notes	

от зарубежных аналогов отечественное изделие обладает положительным ФОИ (25–30 %), в основе которого лежит гидратация, присущая классическим гидрогелям. Этот объем сохраняется в течение 2–2,5 мес, после чего он постепенно уменьшается вследствие естественной биодеградации. Для создания достаточного расстояния между прямой кишкой и предстательной железой имплантировался биополимер объемом 4–8 мл, приводившим к формированию конечного объема 6–11 мл соответственно. Помимо очевидных экономических преимуществ, равномерное постепенное увеличение объема спейсера после его имплантации ведет

к большей симметрии постимплантационного пространства и высокой степени стабильности БДС.

С сентября по декабрь 2023 г. было проведено 10 процедур имплантации по описанной выше методике. Всем пациентам в последующем выполнена стереотаксическая лучевая терапия РПЖ. Дозиметрические расчеты продемонстрировали снижение величины дозы на переднюю стенку прямой кишки минимум на 25 % от стандартных показателей. Не зарегистрировано каких-либо нежелательных явлений, связанных с процедурой имплантации, включая дискомфорт в области введения гидрогеля. Пациенты переносили процедуру менее болезненно по сравнению с введением БДС стандартной острой иглой. Это способствует сокращению времени имплантации и формированию более симметричного пространства. Адекватная симметрия распределения биополимера была достигнута у 9 (90 %) из 10 пациентов. Расстояние между предстательной железой и прямой кишкой составило  $12,8 \pm 2,2$  мм (8–22 мм) (рис. 4).

Первичный опыт имплантации SGK отечественного производства подтвердил как минимум сопоставимые с зарубежными аналогами результаты. Помимо высокой степени безопасности, обусловленной новой канюльной методикой введения спейсера, и характеристик самого биополимера, во всех наблюдениях удалось достигнуть рекомендуемого размера между предстательной железой и прямой кишкой.

Для анализа результатов применения БДС и оптимизации техники имплантаций М. Mathur и соавт. предложили образец отчета, в котором отмечаются различные параметры процедуры [21]. Он включает информацию об основных размерах сформированного пространства, его положении по отношению к предстательной железе и прямой кишке, а также о наблюдаемых осложнениях. Модифицированный вариант отчета, используемый в нашей повседневной практике, представлен в табл. 3.

### Заключение

Использование SGK отечественного производства в качестве парапростатического спейсера демонстрирует многообещающие результаты. Превосходные характеристики биополимера наряду с новой канюльной техникой имплантации БДС закладывают серьезную основу для широкого клинического применения в условиях современной российской онкоурологической практики, по сути, нового класса изделий медицинского назначения — радиотерапевтических спейсеров, позволяющих значительно повысить эффективность и безопасность лучевого лечения РПЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Новиков С.Н., Новиков Р.В., Ильин Н.Д. и др. Первый опыт клинического применения спейсера на основе животного коллагена отечественного производства для оптимизации лучевого лечения рака предстательной железы: показания, методика и осложнения. Вопросы онкологии 2022;68(6):797–804. DOI: 10.37469/0507-3758-2022-68-6-797-804  
Novikov S.N., Novikov R.V., Ilin N.D. et al. The first experience of clinical application of an animal collagen-based spacer of domestic production to optimize the radiation treatment for prostate cancer: indication technique and complications. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2022;68(6):797–804. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2022-68-6-797-804
2. Цибульский А.Д. Внутритканевая радиотерапия рака предстательной железы. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2021. 44 с. Tsibulskiy A.D. Intratissue radiotherapy of prostate cancer. Dis. ... doctor of medical sciences. Moscow, 2021. 44 p. (In Russ.).
3. Новиков Р.В., Новиков С.Н. Технологии снижения лучевой токсичности у больных раком предстательной железы: спейсеры – простое и эффективное решение. Онкоурология 2021;17(3):64–77. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-64-77  
Novikov R.V., Novikov S.N. Technologies to reduce radiation toxicity in prostate cancer patients: spacers – a simple and effective solution. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(3):64–77. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-64-77
4. Новиков Р.В., Новиков С.Н., Протошак В.В., Джалилов И.Б. Радиационно-индуцированная эректильная дисфункция у больных раком предстательной железы: современные технологии лучевого лечения. Онкоурология 2020;16(3):143–52. DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-3-143-152  
Novikov R.V., Novikov S.N., Protoshchak V.V., Dzhaliylov I.B. Radiation-induced erectile dysfunction in patients with prostate cancer: current methods of radiotherapy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(3):143–52. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-3-143-152
5. Fischer-Valuck B.W., Chundury A., Gay H. et al. 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. *Pract Radiat Oncol* 2017;7(3):195–202. DOI: 10.1016/j.prro.2016.10.004
6. Mariados N.F., Orto P.F.<sup>3rd</sup>, Schiffman Z. et al. Hyaluronic acid spacer for hypofractionated prostate radiation therapy: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2023;9(4):511–8. DOI: 10.1001/jamaoncol.2022.7592
7. Müller A.C., Mischinger J., Klotz T. et al. Interdisciplinary consensus statement on indication and application of a hydrogel spacer for prostate radiotherapy based on experience in more than 250 patients. *Radiol Oncol* 2016;50(3):329–36. DOI: 10.1515/raon-2016-0036
8. Harvey M., Ong W.L., Chao M. et al. Comprehensive review of the use of hydrogel spacers prior to radiation therapy for prostate cancer. *BJU Int* 2023;131(3):280–7. DOI: 10.1111/bju.15821
9. Zhong J., Slevin F., Scarsbrook A.F. et al. Salvage reirradiation options for locally recurrent prostate cancer: a systematic review. *Front Oncol* 2021;11:681448. DOI: 10.3389/fonc.2021.681448
10. Gillessen S., Bossi A., Davis I.D. et al. Management of patients with advanced prostate cancer. Part I: intermediate-/high-risk and locally advanced disease, biochemical relapse, and side effects of hormonal treatment: report of the advanced prostate cancer consensus conference 2022. *Eur Urol* 2023;83(3):267–93. DOI: 10.1016/j.eururo.2022.11.002
11. Pinkawa M., Schubert C., Escobar-Corral N. et al. Application of a hydrogel spacer for postoperative salvage radiotherapy of prostate cancer. *Strahlenther Onkol* 2015;191(4):375–9. DOI: 10.1007/s00066-014-0769-z
12. Lehrich B.M., Moyses H.M., Ravera J. et al. Five-year results of post-prostatectomy patients administered a hydrogel rectal spacer implant in conjunction with dose escalated external beam radiation therapy. *J Radiat Oncol* 2019;8:31–8. DOI: 10.1007/s13566-018-0369-0
13. Narukawa T., Fujihara A., Ochiai A. et al. Role of hydrogel spacer to protect the rectum from thermal injury in focal therapy of prostate cancer: preclinical study in cadaver model. *Int J Urol* 2023;30(1):116–8. DOI: 10.1111/iju.15062
14. Новиков С.Н., Новиков Р.В., Перова Н.В. и др. Применение биодеградируемого 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. Novikov S.N., Novikov R.V., Perova N.V. et al. Use of biodegradable animal collagen-based hydrogel for optimization of prostate cancer radiotherapy: textbook for undergraduate, graduate and continuing professional education students. Saint Petersburg: NMITS onkologii im. N.N. Petrova, 2023. 84 p. (In Russ.).
15. Vanneste B.G.L., Lutgens L., Van Limbergen E.J. Evaluation of hyaluronic acid gel dissolution with hyaluronidase in an *in-vitro* prostate cancer model. *Clin Transl Radiat Oncol* 2022;33:53–6. DOI: 10.1016/j.ctro.2021.12.009
16. Hong A., Ischia J., Chao M. Case report: reversal of hyaluronic acid rectal wall infiltration with hyaluronidase. *Front Oncol* 2022;12:870388. DOI: 10.3389/fonc.2022.870388
17. Meyer A.R., Dharmaraj D., Harb R. et al. Perirectal hydrogel spacer placement prior to prostate radiation therapy using a probe-mounted needle guide. *Clin Transl Radiat Oncol* 2021;29:102–5. DOI: 10.1016/j.ctro.2021.05.003
18. Gejerman G., Goldstein M., Chao M. et al. Barrigel spacer injection technique. *Pract Radiat Oncol* 2023;30:S1879–8500(23)00235-7. DOI: 10.1016/j.prro.2023.08.009
19. Björelund U., Notstam K., Fransson P. et al. Hyaluronic acid spacer in prostate cancer radiotherapy: dosimetric effects, spacer stability and long-term toxicity and PRO in a phase II study. *Radiat Oncol* 2023;18(1):1. DOI: 10.1186/s13014-022-02197-x
20. Noyes W.R., Hosford C.C., Schultz S.E. Human collagen injections to reduce rectal dose during radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(5):1918–22. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.02.034
21. Mathur M., Asch D., Israel G. Polyethylene glycol-based gels for treatment of prostate cancer: pictorial review of normal placement and complications. *Abdom Radiol (NY)* 2022;47(11):3847–54. DOI: 10.1007/s00261-022-03630-1

**Вклад авторов**

Р.В. Новиков: автор идеи, сбор данных литературы, написание текста статьи;  
Т.В. Живулина: автор методики имплантации, редактирование текста статьи;  
В.В. Сысоева: соавтор методики имплантации, редактирование текста статьи;  
В.В. Протошак, С.Н. Новиков: сбор данных литературы, редактирование текста статьи;  
В.К. Карандашов, С.М. Гозалишвили: сбор данных литературы, написание текста статьи.

**Authors' contributions**

R.V. Novikov: author of the idea, collection of literature data, article writing;  
T.V. Zhivulina: author of the implantation method, article editing;  
V.V. Sysoeva: co-author of the implantation method, article editing;  
V.V. Protoshchak, S.N. Novikov: collection of literature data, article editing;  
V.K. Karandashov, S.M. Gozalishvili: collection of literature data, article writing.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Р.В. Новиков / R.V. Novikov: <https://orcid.org/0000-0003-1873-1293>  
В.В. Протошак / V.V. Protoshchak: <https://orcid.org/0000-0002-4996-2927>  
С.Н. Новиков / S.N. Novikov: <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено при спонсорской поддержке ООО «Терлазура» (передача образцов имплантируемого гидрогеля (EsteFILL intim) по договору дарения).

**Funding.** The study was performed with the support of Terlazurra LLC (implantable hydrogel samples (EsteFILL intim) under a donation agreement).

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики**

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Протокол № 16 от 21.09.2023.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics**

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 16 dated 21.09.2023.

All patients gave written informed consent to participate in the study.