

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ТЮМЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

Петросян Гайк Саркисович

**V-образный илеоконduit как способ гетеротопической деривации мочи**

3.1.13. Урология и андрология

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Диссертация

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук

Кочкин Алексей Дмитриевич,

доктор медицинских наук, профессор

Галлямов Эдуард Абдулхаевич

Тюмень – 2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|                                                                                                                                                                |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ВВЕДЕНИЕ.....                                                                                                                                                  | 4  |
| ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ<br>ЛЕЧЕНИЯ МЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ<br>(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....                                        | 14 |
| 1.1 Общее представление о раке мочевого пузыря и методах его лечения .....                                                                                     | 14 |
| 1.2 Радикальная цистэктомия с гетеротопической деривацией мочи,<br>её осложнения, функциональные результаты и онкологические исходы .....                      | 19 |
| 1.2.1 Осложнения радикальной цистэктомии с гетеротопической<br>деривацией мочи .....                                                                           | 24 |
| 1.2.2 Функциональные результаты радикальной цистэктомии с<br>гетеротопической деривацией мочи .....                                                            | 37 |
| 1.2.3 Онкологические исходы радикальной цистэктомии с<br>гетеротопической деривацией мочи .....                                                                | 40 |
| ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБЪЕКТОВ И<br>МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ .....                                                                                         | 44 |
| 2.1 Характеристика групп исследования .....                                                                                                                    | 46 |
| 2.2 Техника операции .....                                                                                                                                     | 52 |
| 2.2.1 Удаление мочевого пузыря .....                                                                                                                           | 52 |
| 2.2.2 Операция Bricker .....                                                                                                                                   | 53 |
| 2.2.3 Способ V-образной гетеротопического илеокондуита .....                                                                                                   | 54 |
| 2.3 Статистические методы исследования .....                                                                                                                   | 60 |
| ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ<br>РАДИКАЛЬНОЙ ЦИСТЭКТОМИИ С ОРИГИНАЛЬНОЙ<br>V – ОБРАЗНОЙ ГЕТЕРОТОПИЧЕСКОЙ ДЕРИВАЦИЕЙ МОЧИ<br>МЕТОДИКЕ BRICKER ..... | 65 |
| 3.1 Сравнительный анализ периоперационных результатов<br>хирургического лечения больных групп исследования и сравнения .....                                   | 66 |

|                                                           |     |
|-----------------------------------------------------------|-----|
| 3.2 Сравнительный анализ онкологических исходов .....     | 75  |
| 3.3 Сравнительный анализ функциональных результатов ..... | 79  |
| ГЛАВА 4. ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ                        |     |
| ОНКОЛОГИЧЕСКИХ РЕЗУЛЬТАТОВ РАДИКАЛЬНОГО                   |     |
| ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ                            |     |
| МЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНЫМ РАКОМ МОЧЕВОГО                         |     |
| ПУЗЫРЯ, ОСЛОЖНЕННЫМ УРЕТЕРОГИДРОНЕФРОЗОМ .....            | 89  |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....                                          | 100 |
| ВЫВОДЫ .....                                              | 105 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....                           | 106 |
| ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....              | 107 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....            | 108 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....                                   | 109 |
| ПРИЛОЖЕНИЯ .....                                          | 135 |
| Приложение А .....                                        | 135 |
| Приложение Б .....                                        | 137 |
| Приложение В .....                                        | 139 |
| Приложение Г .....                                        | 140 |
| Приложение Д .....                                        | 141 |
| Приложение Е .....                                        | 142 |
| Приложение Ж .....                                        | 143 |

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

По данным Global Cancer Statistics (2023), рак мочевого пузыря (РМП) был выявлен впервые у 560 тысяч жителей нашей планеты. На его долю приходится 3% от всех злокачественных новообразований, а в структуре онкологической заболеваемости эта патология занимает XII место. Являясь второй наиболее распространённой среди злокачественных новообразований мочеполовой системы, уступая лишь аденокарциноме предстательной железы (А.Д. Каприн, 2021; В.А. Атдугев, 2022; R. Carroll, 2020).

Актуальность темы исследования обусловлена стабильно высокой заболеваемостью раком мочевого пузыря в России. Так, из всех видов злокачественных новообразований на его долю приходится 2,7 %, причем десятилетний прирост преодолел 25 % рубеж (48,9 на 100 000 населения в 2011 году, тогда как в 2021 – уже 61,4) [18]. При этом, по данным академика А.Д. Каприна (2021), среди впервые выявленных случаев более половины составляют инвазивные опухоли, где одним из признаков распространённости процесса является формирование уретерогидронефроза [18]. В свою очередь, последний (с одной или двух сторон) возникает у четверти больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (МИРМП) [120,138,158]. Многие эксперты считают его фактором плохого прогноза, но ни одна из профессиональных медицинских ассоциаций (EAU, ASCO, NCCN, RUSSCO) не рассматривает лечение таких больных отдельно, а тактика в отношении необходимости предоперационного дренирования не определена до сих пор [55].

Согласно действующим клиническим рекомендациям наиболее эффективным является комбинированное лечение МИРМП, где неoadъювантная химиотерапия должна предшествовать любым последующим специальным методам лечения [7,20,54]. Показания к ней определяются критериями Гальского,

но, к сожалению, наличие уретерогидронефроза там не учитывается. В свою очередь, степень хронической болезни почек, развивающейся на фоне обструкции мочевыводящих путей, нередко ставит под сомнение возможность проведения НАХТ или требует дополнительных предварительных усилий по дренированию мочевых путей и коррекции азотемии. Это откладывает или задерживает радикальный этап, что сопряжено с прогрессирующими рисками неблагоприятного прогноза. Алгоритм действий в подобных условиях в стандартах оказания медицинской помощи чётко не прописан, а проблема уни- или билатерального уретерогидронефроза как проявления или осложнения рака мочевого пузыря отражена недостаточно [78,79,158]. Признак «уретерогидронефроз» как предиктор периоперационных, функциональных и онкологических исходов отдельно не изучался ни в одном из масштабных исследований, а критерии выбора способа деривации мочи после цистэктомии на его фоне отсутствуют.

### **Степень разработанности темы исследования**

На сегодняшний день результаты после радикальной цистэктомии, выполненной в связи с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря, оставляет желать лучшего, что диктует необходимость к изучению и внедрению новых методов деривации мочи.

Радикальная цистэктомия остаётся «золотым стандартом» лечения инвазивного рака мочевого пузыря, а деривация по Bricker – наиболее популярным способом отведения мочи [80,81,143,180,151,163,175]. Однако, по данным *RUSSCO*, это вмешательство сопровождается развитием значительного количества осложнений, среди которых преобладают гнойно-септические (до 30%). Большая их часть представлена пиелонефритом на фоне различных вариантов уретеоилеальных анастомозов гетеротопического кондуита, а при уретерогидронефрозе их количество лишь увеличивается [49,156,170,187]. Это

обусловлено вторичными изменениями сопоставляемых в швах тканей и другими системными факторами, развивающимися в ответ на ретенционно-обструктивное поражение мочевых путей, особенно билатеральное. Более того, у тучных людей, облученных пациентов или больных, которым реконструктивную операцию выполняют вторым этапом после кутанеостомии, из-за серьёзного дефицита длины мочеточников формирование надёжного уретероилеального соустья крайне затруднено. Натяжение ишемизированных тканей в анастомозе является наиболее частой причиной его несостоятельности с развитием либо мочевого затека и перитонита, либо стриктуры [39,71,146]. При развитии интра- или послеоперационных осложнений, требующих отдельного дренирования или контроля верхних мочевых путей, риск утраты кондуита по Bricker особенно велик, достигая максимума при рецидивах опухоли в уротелиальной площадке *Wallace*. В этом свете разработка нового способа гетеротопической деривации мочи, позволяющего нивелировать недостатки классического кондуита по Bricker, представляется важной научно-практической задачей.

### **Цель и задачи исследования**

#### **Цель исследования:**

Повышение эффективности лечения больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря.

#### **Задачи исследования:**

1. Изучить результаты радикального хирургического лечения больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря, осложненным уретерогидронефрозом с определением прогностических параметров периоперационных, функциональных и онкологических исходов.
2. Разработать новый способ гетеротопической деривации мочи после радикальной цистэктомии, определить показания и противопоказания к его применению, оценить эффективность и безопасность.

3. Провести сравнительный анализ периоперационных, функциональных и онкологических результатов радикальной цистэктомии с формированием классического кондуита Bricker и оригинального илеокондуита.

### **Научная новизна**

Впервые определены прогностические параметры периоперационных, функциональных и онкологических исходов радикального хирургического лечения больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря, осложненным уретерогидронефрозом.

Предложен новый способ гетеротопической деривации мочи (патент РФ № №2716458).

Впервые изучена динамика изменения функции почек после радикальной цистэктомии на фоне уретерогидронефроза в зависимости от способа отведения мочи, определены предикторы общей и канцерспецифической выживаемости таких пациентов.

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

Изучены результаты радикального хирургического лечения больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря, осложненным уретерогидронефрозом. Разработан и внедрен в практику новый способ V-образной гетеротопической деривации мочи, который обеспечивает отдельное дренирование мочевыводящих путей. Проведён сравнительный анализ периоперационных, функциональных и онкологических результатов предложенного способа и традиционной операции Bricker. Показано, что у больных раком мочевого пузыря, осложненным уретерогидронефрозом, оригинальный метод позволяет достигать более благоприятных исходов лечения.

## Методология и методы исследования

Методологическую базу исследования составил комплекс общенаучных и общелогических методов познания. Теоретический фундамент был заложен посредством анализа и обобщения данных отечественных и зарубежных литературных источников. Это позволило обосновать актуальность проблематики, сформулировать цель и, как следствие, разработать дизайн исследования. В фокусе изучения находились результаты радикального хирургического лечения пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря, отягощенным уретерогидронефрозом. Выборку составили 67 мужчин, перенесших соответствующее оперативное вмешательство в период с января 1998 по декабрь 2021 года.

Группа исследования сформирована из 33 человек, оперированных по оригинальной методике «V» – образной гетеротопической илеоцистопластики. Группа контроля представлена 34 пациентами с классическим отведением по Bricker. Изучали непосредственные хирургические, функциональные и онкологические исходы с последующим межгрупповым сопоставлением. В периоперационном периоде отслеживали частоту развития и структуру интра- и послеоперационных осложнений, объём кровопотери, продолжительность хирургического вмешательства и сроков пребывания в стационаре. Функциональные результаты оценивались исходя из динамики показателей уровня креатинина сыворотки крови и скорости клубочковой фильтрации, которые определялись этапно: перед госпитализацией, в день выписки из стационара, через полгода после операции, через год, два и три. Онкологические исходы определялись критериями общей и канцерспецифической выживаемости, а также по распределению верифицированных гистологических форм.

Вся собранная информация, включающая клинико-anamнестические данные, результаты лабораторных и инструментальных исследований, периоперационные особенности и отдаленные результаты лечения,

регистрировалась в специально созданной компьютерной базе данных с последующим проведением математического анализа. Статистическая обработка материала осуществлялась в среде статистического пакета IBM SPSS Statistics (версия 22.0) в соответствии с принципами и критериями доказательной медицины в соответствии с требованиями Национального стандарта РФ «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 52379-2005.

### **Личный вклад автора**

Личный вклад автора в данное исследование является определяющим и включает полное осуществление всех его этапов. Автором самостоятельно были выбраны научные приоритеты и организована работа, сформулированы цель и задачи, а также разработан дизайн исследования. Им лично выполнена значительная часть хирургических вмешательств, осуществлен сбор, анализ и интерпретация клинического материала, проведено динамическое наблюдение за пациентами, включенными в исследование. Кроме того, соискатель разработал базу данных, сформулировал выводы и практические рекомендации, является автором текста всей диссертации и основных публикаций по теме, а также обеспечил внедрение результатов в практику здравоохранения. Важно отметить, что соискатель является автором и патентообладателем предложенного в работе способа деривации мочи.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Уретерогидронефроз развивается у 21% больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (15 % с одной стороны и 6 % – билатерально). Среди этих пациентов радикальная цистэктомия с формированием гетеротипического илеокондуита занимает  $249,9 \pm 37,7$  минут операционного времени при кровопотере 437 мл и сроках госпитализации 19,5 койко-дней.

Частота всех послеоперационных осложнений достигает 34,33%, при этом по 14,9% приходится на I-II и III-IV по Clavien-Dindo, а 4,4% – на летальность. Динамика снижения скорости клубочковой фильтрации в послеоперационном периоде составляет 9 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год.

2. Уретерогидронефроз является независимым предиктором плохого прогноза. Другими факторами негативного влияния на пятилетнюю общую выживаемость являются: наличие и тяжесть послеоперационных осложнений, динамика СКФ через год после операции и статус ECOG ( $p < 0,05$  для всех). Медиана канцерспецифической выживаемости составляет 24,0, а общей – 22,0 месяца.

3. Разработанный способ формирования V-образного илеокондуита обеспечивает отдельный контроль правых и левых мочевыводящих путей и показан во всех случаях, предполагающих гетеротопическую деривацию мочи, за исключением пациентов с единственной почкой. Разработанный способ эффективен, безопасен и позволяет реализовать радикальную цистэктомию без каких-либо осложнений у 73 % больных раком мочевого пузыря, осложненным уретерогидронефрозом, не прибегая при этом к заблаговременной нефростомии в 67 % случаев.

4. Результаты исследования демонстрируют сопоставимость радикальной цистэктомии с формированием V-образного илеокондуита и классической операции Bricker по ключевым периоперационным показателям. Не выявлено статистически значимых различий во времени операции, объеме кровопотери, общем количестве осложнений и продолжительности стационарного лечения ( $p < 0,05$ ). Анализ отдаленных результатов также не показал различий в общей и канцерспецифической выживаемости ( $p < 0,05$ ).

5. Оригинальный способ позволяет кратно и значимо снижать частоту послеоперационного пиелонефрита (с 20,59% до 3,03%;  $p=0,03$ ) и добиваться значительно более благоприятных функциональных исходов: различие

медианных показателей составляет 30 мкмоль/л для креатинина крови и 15 мл/мин для СКФ спустя 6, 12 и 24 месяца после радикальной цистэктомии.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Содержание диссертационной работы соответствует следующим пунктам паспортов научных специальностей:

- по специальности 3.1.13. Урология и андрология – пункты 3, 4;
- по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия – пункты 4, 10.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных результатов обеспечивается репрезентативным объемом выборки, сформированной для сопоставимых исследуемой и контрольной групп, а также применением адекватных методов статистического анализа. Интерпретация данных проводилась в строгом соответствии с принципами доказательной медицины.

Основные положения, выводы и практические рекомендации, выносимые на защиту, прошли широкую апробацию и были представлены на ряде авторитетных российских и международных научных форумов, в том числе:

– Межрегиональная конференция «День онколога». Доклад: «Эволюция развития илеоцистопластики по Bricker в Тюменской области» (15 сентября 2019г., г. Тюмень);

– XII Конгресс Российского общества онкоурологов. Доклад: «Илеоцистопластика по Bricker в Тюменской области» (3–4 октября 2019 г., г. Тюмень);

– Конференция Российского общества онкоурологов в УРФО. Доклад: «Результаты радикальной цистэктомии с различными вариантами деривации мочи» (15 декабря 2020 г., г. Екатеринбург);

– XVI Конгресс Российского общества онкоурологов. Доклад: «V-образная гетеротопическая илеоцистопластика. Техника, осложнения, результаты» (30 сентября 2021 г., г. Москва).

– Региональная конференция Российского общества онкоурологов. Доклад: «V-образная гетеротопическая илеоцистопластика с приключениями» (10 июня 2022г., г. Махачкала).

– Международный Евразийский урологический форум. Доклад: «V-образная гетеротопическая илеоцистопластика» (29 ноября 2024г., г. Москва).

Результаты диссертационного исследования внедрены в практику работы Областного урологического центра на базе АО МСЧ «Нефтяник» и Государственного автономного учреждения здравоохранения Тюменской области Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город» (г. Тюмень).

Материалы диссертации используются в учебном процессе и научно-исследовательской работе кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Публикации по теме диссертации**

Публикации и внедрение результатов. Основные научные положения и выводы диссертационного исследования нашли отражение в 22 научных работах, включая:

- 3 статьи в рецензируемых научных журналах, входящих в Перечень ВАК при Минобрнауки России / Перечень Сеченовского Университета.

- 2 статьи в международных журналах, индексируемых в базах данных Web of Science, Scopus и PubMed.
- 1 патент на изобретение.
- 6 публикаций в материалах международных и всероссийских научных конференций.
- 10 иных публикаций, раскрывающих различные аспекты исследования.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа изложена на 143 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиографический указатель включает 200 источников, как отечественных, так и зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 25 таблицами и 42 рисунками. Дополнительные материалы вынесены в 7 приложений.

## ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ МЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

### 1.1 Общее представление о раке мочевого пузыря и методах его лечения

Как сообщает Global Cancer Statistics, в 2023 году рак мочевого пузыря (РМП) был выявлен впервые у 560 тысяч жителей нашей планеты. Рак мочевого пузыря занимает XII место от всей структуры онкологической заболеваемости. и является второй наиболее распространённой среди злокачественных новообразований мочеполовой системы, уступая лишь аденокарциноме простаты [115].

В структуре всех злокачественных новообразований в Российской Федерации рак мочевого пузыря составляет 2,7%. За период с 2011 по 2021 год заболеваемость РМП продемонстрировала выраженный рост на 25,6%: с 48,9 до 61,4 случая на 100 000 населения соответственно. Рисунок 1 наглядно отображает эту динамику [18].

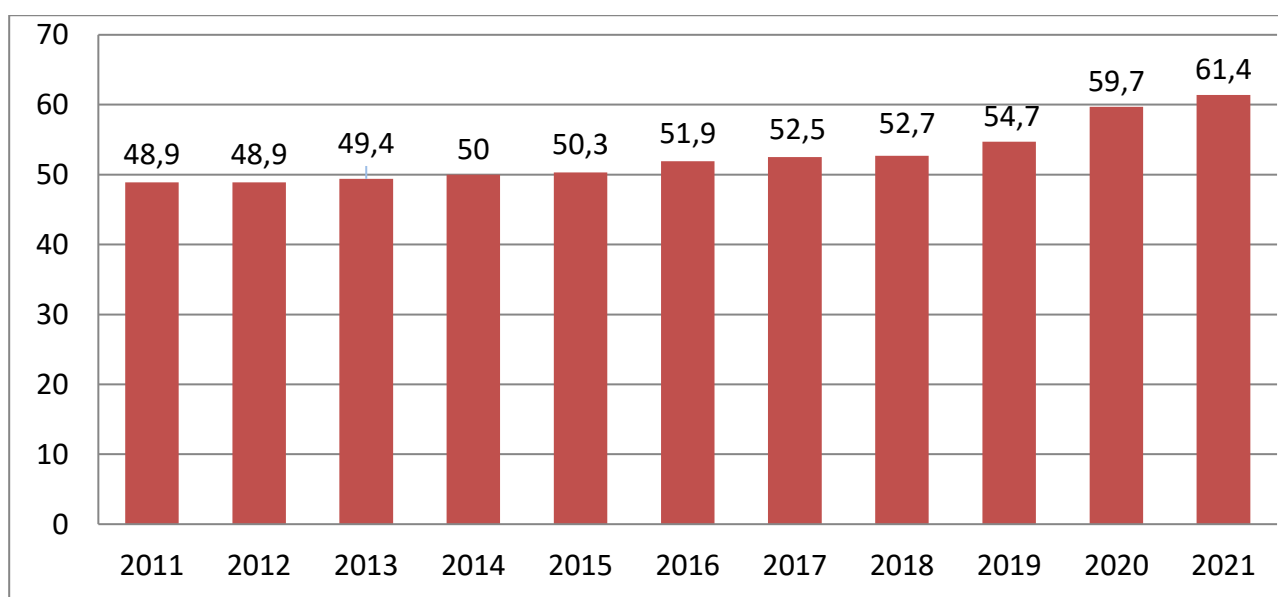


Рисунок 1 – Показатели заболеваемости раком мочевого пузыря в РФ с 2011 по 2021 гг.

Анализ представленных данных (рисунок 1) свидетельствует об устойчивой тенденции к росту заболеваемости раком мочевого пузыря. Более того, этот вид рака крайне агрессивен: по данным академика А.Д. Каприна, ещё десять лет назад каждый пятый умирал в течение первого года от момента верификации диагноза. Безусловно, к 2021 г. развитие онкологической службы и программ диспансеризации россиян позволили снизить этот показатель одногодичной летальности до 13,8 % в целом по стране, и до 7 % в некоторых субъектах федерации, но всё же [18]. В свою очередь отсутствие скрининговых технологий раннего выявления рака мочевого пузыря обеспечивает стабильно высокий процент «продвинутых» его форм, обнаруженных первично [16,19,42]. На рисунке 2 представлена диаграмма заболеваемости в зависимости от онкологической стадии.

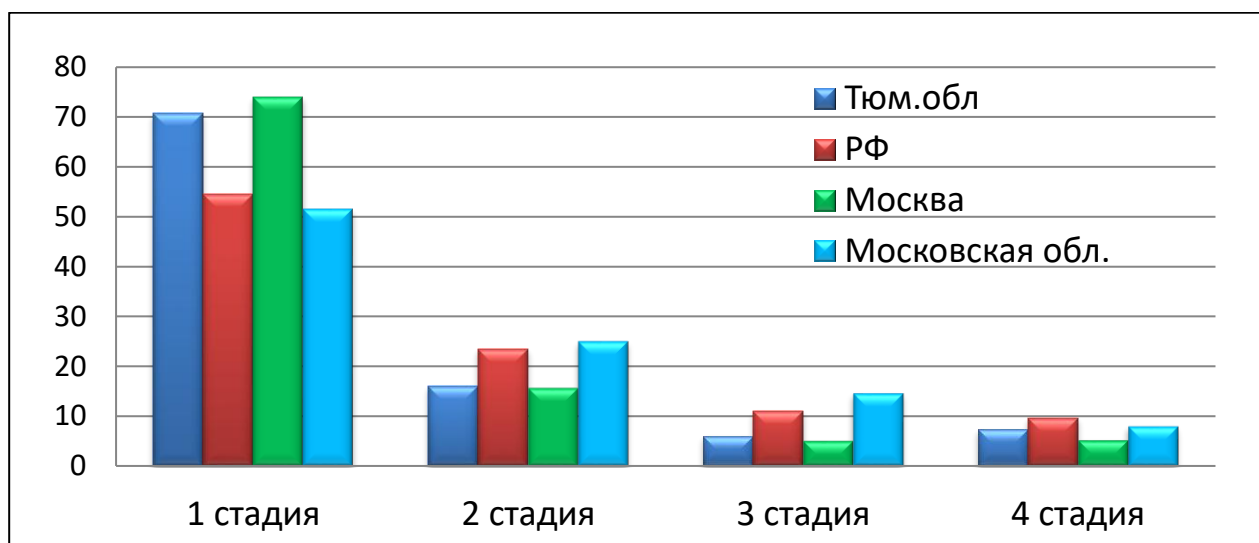


Рисунок 2 – Показатели заболеваемости РМП в 2021 г. по России и некоторым регионам в зависимости от стадии онкологического процесса

Согласно данным, представленным на рисунке 2, в 2021 году распределение по онкологическим стадиям заболевания было таким: I стадия – 51,2 %; II – 25,1%; III – 12,6%; IV – 9,5 %. При этом показатели смертности, согласно общероссийскому исследованию А.Д. Каприна, наиболее высокими оказались именно в группах мышечно-инвазивного рака [18].

Даже представленные вкратце, приведённые данные демонстрируют чрезвычайную актуальность медико-социальной проблемы рака мочевого пузыря, а повышение эффективности его лечения – бесспорным приоритетом.

С точки зрения морфологии опухоли мочевого пузыря весьма разнообразны, но среди злокачественных форм около 95% имеют эпителиальную природу, где чаще всего встречается переходно-клеточный рак [31,32]. В настоящее время применяется гистологическая классификация опухолей мочевого пузыря, разработанная Всемирной организацией здравоохранения под редакцией F.K. Mostofi. Она представлена в приложении А к настоящей работе [141]. Стадирование онкологического процесса производится на основании системы TNM (приложение В), а гистологическая и/или цитологическая верификация является обязательным условием в диагностике данного заболевания [8,17,73]. В зависимости от глубины опухолевой инвазии стенки органа выделяют мышечно-инвазивный (МИРМП) и мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря (МНИРМП) [56]. Несмотря на схожесть, подходы к лечению пациентов первой и второй групп имеют принципиальные отличия, что и предопределило подобное разделение. Особенной проблемой являются мышечно-инвазивные формы, осложнённые уретерогидронефрозом. Это сочетание не только требует более сложных комбинированных схем лечения, но и сопряжено с более высокой смертностью [22,31,32].

Лечение мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря может быть органоуносящим или органосберегающим [25,53,64]. Поиск баланса между онкологической безопасностью и сохранением функции органа способствовал развитию тримодальной терапии, которая подразумевает трансуретральную резекцию опухоли в пределах здоровых тканей в комбинации с лучевой и химиотерапией. Современные исследования продемонстрировали высокую эффективность такого сочетания [96,106,165]. Так, независимо друг от друга N.J. Giacalone, R. Mathieu и J.A. Efstathiou, сопоставляя исходы тримодальной терапии с результатами радикальной цистэктомии у больных МИРМП,

продемонстрировали схожие итоги: в обеих группах все виды выживаемости, включая 5-летнюю канцерспецифическую, достоверно не различались, но в первой когорте полностью функциональный мочевой пузырь удалось сохранить не менее чем в 60% случаев. Впрочем, у каждого третьего в связи с прогрессированием потребовалась в последующем сальважная цистэктомия. Похожие выводы прослеживаются и в других публикациях: "Тримодальная терапия обеспечивает удовлетворительную выживаемость и высокое качество жизни у ограниченного контингента больных" [31,92,113,126,134,135,136,194,195]. Одним из таких ограничений является токсичность препаратов платины, используемых в качестве одного из модальных. Развитие уретерогидронефроза вследствие опухолевой инвазии, как правило, расценивается противопоказанием к неoadъювантной полихимиотерапии. В работах Y. Chiang и I. Leibovitch признак "уретерогидронефроз" оказался независимым предиктором негативного прогноза: применение тримодальной терапии у этих пациентов по сравнению с такими же, но оперированными радикально, продемонстрировало худшие результаты [78,130].

Авторы каждой из упомянутых публикаций подчёркивают необходимость тщательного отбора больных при проведении тримодальной терапии, но не обозначают его точные критерии. Рекомендованного алгоритма выбора и единого мнения в отношении тримодальной терапии до сих пор нет – всё это является предметом дальнейших научных изысканий, а "золотым" стандартом лечения инвазивного рака мочевого пузыря остаётся радикальная цистэктомия. Последняя является технически сложным хирургическим вмешательством, не так давно считавшимся "операцией отчаяния", сопряжённой с большим количеством осложнений и высокой летальностью. Впрочем, накопление коллективного опыта и эволюция современных электрохирургических приборов явились толчком для перехода на другую, более безопасную орбиту, переведя РЦЭ в разряд обыденных процедур [80,81,151,163,175,180,191]. Так, Ramani et al. провели ретроспективный анализ результатов 846 цистэктомий, выполненных в одной клинике за 35 лет.

Выбрав интервал 1970-2005 гг., авторы разделили пациентов на тех, кого оперировали до 2000 года и после. Оказалось, что 30-ти- и 60-тидневная летальность после РЦЭ в первой группе составили 4,2 и 7,1% соответственно, а во второй (2000-2005 гг.) – 0 и 1,4% соответственно [50,84,109,160,177,186].

Сегодня радикальная цистэктомия является основным, но не единственным методом борьбы с инвазивным раком мочевого пузыря, ибо эти больные подлежат комбинированному лечению. Согласно действующим отечественным и европейским клиническим рекомендациям, хирургическому вмешательству должны предшествовать неоадьювантные курсы химиотерапии (НАПХТ). В соответствии с протоколом PRISMA, О. Fahmy и его коллеги провели систематический обзор исследований, в которых были отражены онкологические исходы лечения более 30 000 пациентов, из которых наилучшие показатели выживаемости оказались у тех, кому удалось реализовать перед цистэктомией 4 курса НАПХТ при условии положительного ответа. Кстати, частота полных ответов составила 29,1%: у 2 416 из 8 311 человек [104]. К аналогичным выводам пришли и другие авторы [51,140,143,144,145, 149,155,158].

Современная химиотерапия располагает широким ассортиментом лекарственных средств. В поиске оптимального из них именно для больных МИРМП группа учёных под руководством Hamid ARAH провела метаанализ, где оценивалась эффективность таких неоадьювантных схем, как MVAC, GC и GCarbo у 13 391 пациента. В итоге достоверного, статистически значимого различия между ними выявлено не было, и авторы рекомендовали ориентироваться на профиль безопасности каждого из препаратов, предусматривающий отсутствие выраженного нарушения функции почек и необходимость заблаговременного дренирования мочевых путей при уретерогидронефрозе, что является одним из маркеров инвазии карциномы в глубокие мышечные слои [140,147,153,158]. Согласно общепринятой тенденции, перед началом комбинированного лечения необходимо дренирование верхних

мочевых путей для коррекции функции почек и создания более благоприятных условий для его проведения [174,183].

Таким образом, с одной стороны, тримодальная терапия показала свою перспективность при МИРМП, но не для пациентов с уретерогидронефрозом, который оказался независимым фактором неблагоприятного прогноза. С другой стороны, у таких людей и стандартный подход (в виде радикальной цистэктомии после неoadьювантной химиотерапии) резко ограничен по тем же причинам, так как требует дополнительных предварительных усилий по дренированию, что откладывает или задерживает основной хирургический этап. Ни в одном из руководств или масштабных исследований этот признак не изучался отдельно и прицельно, а проблема уни- или билатерального уретерогидронефроза как проявления или осложнения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря отражена недостаточно. Ни в национальных, ни в европейских клинических рекомендациях чётко не прописан алгоритм действий в подобных условиях, а критерии выбора деривации мочи после радикальной цистэктомии отсутствуют.

## **1.2 Радикальная цистэктомия с гетеротопической деривацией мочи, её осложнения, функциональные результаты и онкологические исходы**

По определению Большой медицинской энциклопедии, «Цистэктомия» (греч. kystis — мочевой пузырь + ektome — иссечение, удаление) — операция удаления мочевого пузыря. Впервые, по данным того же источника, она была осуществлена в 1887 году Б. Барденгейером (Bernhard Bardenheuer) и с тех пор не претерпела принципиальных изменений [118]. По своей сути вмешательство состоит из трёх частей: лимфаденэктомии, органоуносящей и реконструктивной. Первая включает в себя расширенную лимфаденэктомию, которая выполняется от бедренного канала до общей подвздошной артерии и не лишена недостатков, так

как сопровождается определёнными осложнениями [26,52,139]. Вторая при мышечно-инвазивном раке у женщин предусматривает переднюю экзентерацию малого таза, состоящую из удаления мочевого пузыря единым блоком с маткой, а у мужчин — вместе с простатой и семенными пузырьками. Этот аблативный период в стандартных ситуациях лишён каких-либо нюансов в отличие от реконструктивного этапа, посвящённого отведению мочи. На сегодняшний день известно более 40 вариантов деривации мочи, что лишний раз подчёркивает отсутствие универсального общепринятого способа. В идеале каждый раз должен использоваться тот метод, что станет наиболее подходящим для конкретного пациента с учётом его возраста и предполагаемой продолжительности жизни, коморбидности и вероятности развития периоперационных осложнений. Однако нередко решающим фактором в этом выборе является личное предпочтение хирурга [12,23,60.197].

Проблема деривации мочи после радикальной цистэктомии сложна и многогранна. Накожное выведение мочеточников сопровождается обилием инфекционных осложнений, приводящих к быстрому прогрессированию хронической почечной недостаточности и скорой смерти больных. Поэтому в настоящее время к уретерокутанеостомии прибегают лишь тогда, когда по каким-либо причинам возникает необходимость в максимально быстром завершении операции [С.П. Даренков, 2013]. В обычных же условиях принято формировать мочевые резервуары, среди которых наиболее популярными являются илеокондуиты Studer и Bricker [14,61]. Первый — ортотопический — предоставляет возможность сохранения самостоятельного мочеиспускания. Однако сложность исполнения для хирурга и обилие проблем в последующем для больного существенно ограничивают его применение. Второй — гетеротопический — является наиболее популярным во всём мире. Это объясняется его простотой и большей вероятностью получения ожидаемого результата в послеоперационном периоде как для врача, так и для пациента. Как с эталоном, именно с результатами лечения пациентов, которым была выполнена

операция Bricker, принято сравнивать другие методы отведения мочи [27,29,32], а также имеются работы, в которых выявлены недостатки «золотого стандарта» отведения мочи и предложены различные модификации [11,34,44,70,74,76,86].

Этот вариант формирования илеоуростомы был описан Eugene M. Bricker в 1950 г. и заключается в следующем. Отсчитав от илеоцекального угла 30-40 см, резецируют фрагмент подвздошной кишки. После восстановления её непрерывности в анастомозе в один конец сегмента имплантируют мочеточники, а другой выводят на переднюю брюшную стенку в качестве инконтинентной стомы. Основные этапы процедуры иллюстрированы на рисунке 3. Это едва ли не самый универсальный способ с возможностью импровизации: мочеточники могут пересаживаться отдельно по Nesbit или вместе по Wallace, в боковую стенку заглушённого кондуита или непосредственно в его торец [М. Bricker, 1950 г.]. Впрочем, обнаружить в доступной литературе сообщения об особенностях хирургической техники создания мочевого кондуита или резервуара в зависимости от наличия уретерогидронефроза не удалось.

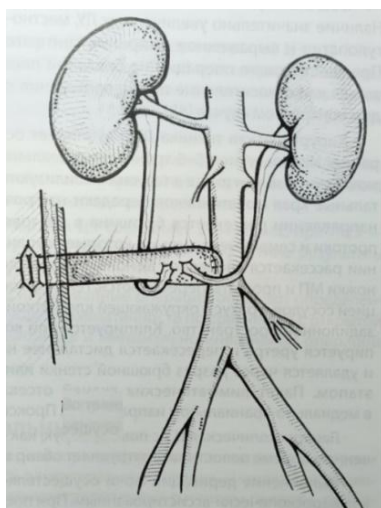


Рисунок 3 – Основные этапы операции Bricker (описание в тексте)

Гетеротопическая илеоцистопластика по Bricker на сегодняшний день приобрела звание «золотого стандарта» деривации мочи вследствие простоты исполнения, возможности выполнить в условиях хронической почечной

недостаточности. Кроме того, полученный результат является ожидаемым как для хирурга, так и для пациента. Получение ожидаемого результата является очень важной составляющей, тем не менее илеоцистопластика по Bricker не лишена недостатков:

- Надежное мочеточниково-резервуарное соустье затруднено у пациентов с анатомически или функционально короткими мочеточниками. Короткие мочеточники чаще всего встречаются у тучных больных, при формировании илеокондуита в отсроченном порядке или у больных, перенесших лучевую терапию на область малого таза.

- Вследствие выраженного подкожно-жирового слоя и деваскуляризации брыжейки кондуита развивается некроз дистального отдела илеокондуита с миграцией в брюшную полость.

- В 14 % случаев [Presicce F.] развивается стриктура уретероилеоанастомоза с обструкцией мочеточников, что по разным причинам требует повторной операции для формирования уретерорезервуарного неоанастомоза.

- Установлено, что илеоцистопластика в постцистэктомическом периоде ассоциирована с широкой вариабельностью и высокой частотой осложнений. Ранний послеоперационный период характеризуется полиморфной клинической картиной, что обуславливает необходимость междисциплинарного взаимодействия для эффективного ведения данной категории пациентов.

- Наличие у пациента одностороннего уретерогидронефроза создает значительные технические трудности при выполнении уретерорезервуарного анастомоза по Wallace.

- В послеоперационном периоде у пациентов, перенесших илеоцистопластику по Bricker, в 4% случаев [J. Wang] развивается левосторонний уретерогидронефроз, что приводит к стриктуре уретероилеоанастомоза, вследствие транспозиции левого мочеточника.

- В 8% случаев [4] возникает опухолевый рецидив в зоне уретероилеоанастомоза, что является большой проблемой для диагностики, так и

для лечения. Чаще всего рецидив диагностируется при развитии двустороннего уретерогидронефроза, что сопровождается прогрессированием хронической болезни почек и приводит к экстирпации кондуита.

- Восходящая инфекция у пациентов после радикальной цистэктомии приводит к развитию хроническому пиелонефриту и снижению почечной функции.

Имеющиеся проблемы илеоцистопластики по Bricker заставили нас разработать и внедрить конduit с отдельной деривацией мочи после радикальной цистэктомии. Предложенный способ деривации мочи позволяет решить определенные имеющиеся недостатки илеоцистопластики по Bricker.

Радикальная цистэктомия с кишечными вариантами отведения мочи является тяжелой, длительной и травматичной операцией. Средняя её продолжительность в гетеротопической модификации составляет 4,5-5,8 часов [93,148,184]. До начала текущего века в больших сериях исследований смертность после РЦЭ варьировала в пределах 2,4-15%, а вероятность развития послеоперационных осложнений колебалась от 20 до 52% [91,123,124,131,138,148,169]. Сегодня благодаря накопленному общемировому опыту, внедрению современных алгоритмов лечения, использованию качественных расходных материалов и новому электрохирургическому инструментарию смертность и количество периоперационных осложнений неуклонно снижаются [2,21,40,66,69]. Для объективной оценки последних была разработана шкала Clavien-Dindo, представленная в приложении к настоящей работе под литерой «С» [91].

Принимая во внимание, что илеоцистопластика сопровождается высокой долей не только хирургических, но и осложнений терапевтического и урологического профиля, которые возникают в разное время и патогенетически связаны с особенностями оперативного пособия, выделяют также «ранние» и «поздние» осложнения. Ранние — нежелательные события, развившиеся в течение первых 30 дней после операции, а поздние — случившиеся в срок от 30

суток [155]. Есть работы, в которых «ранними» считаются осложнения, развившиеся в первые 90 дней после операции [111]. В зависимости от баллов по шкале Clavien-Dindo осложнения также подразделяют на «лёгкие» и «тяжёлые». К лёгким относят осложнения — 1-2 балла Clavien-Dindo, к тяжёлым в свою очередь — 3-4 балла.

### **1.2.1 Осложнения радикальной цистэктомии с гетеротопической деривацией мочи**

Особенности самого хирургического пособия, подразумевающие как резекцию кишки с последующим межкишечным анастомозом, так и реимплантацию мочеточников в илеоконduit, обеспечивают довольно широкий ассортимент возможных нежелательных послеоперационных событий. Со стороны верхних мочевых путей их частота, по некоторым данным, может достигать 50%. Как правило, они представлены инфекционно-воспалительными (такими как пиелонефрит) и ретенционно-обструктивными (вследствие стриктур и облитераций уретероилеального соустья). Среди «кишечных» осложнений преобладают различные варианты непроходимости и несостоятельность анастомоза [54,65,90,97,103,133,155].

Прогнозированию возможных осложнений посвящено исследование К. Ichihara и его коллег, которые провели ретроспективный анализ результатов лечения 293 пациентов, подвергнутых РЦЭ с гетеротопической деривацией мочи. Ранние послеоперационные осложнения возникли у 158 больных (54%). Наиболее частыми из них оказались пиелонефрит (33%) и острая кишечная непроходимость (11%), причём два человека (0,7%) погибли от прогрессирования полиорганной недостаточности. Из всех критериев оценки вероятности развития послеоперационных осложнений статистически значимыми оказались лишь два:

степень анестезиологического риска ASA III и объём кровопотери [62,63,156,170,187]. В работах профессора В.А. Атдуева инфицирование брюшной полости является наиболее значимым предиктором развития послеоперационных осложнений [2,48,59,67].

Внедрение современного робот-ассистированного доступа не продемонстрировало преимуществ относительно снижения нежелательных явлений. Так, в работе Parekh D.J. было проведено сравнение роботизированной радикальной цистэктомии с традиционным открытым доступом. Частота осложнений составила 69% и 67% соответственно [172].

Схожую работу провёл коллектив авторов под руководством французского профессора J.F. Hétet: изучены 246 историй болезни пациентов, которым выполнена РЦЭ с отведением мочи по методике Bricker в период с января 1990 г. по декабрь 2002 г. Основными послеоперационными осложнениями со стороны желудочно-кишечного тракта явились кишечная непроходимость (12,6%) и парез кишечника (8,5%). Для их устранения повторному вмешательству подверглись 25 из 52 больных. Последствия несостоятельности межкишечного анастомоза, возникшей у 8 (3,3%) человек, привели к гибели пятерых из них. С одной стороны, это составило 2% от всей когорты, но с другой — 62,5% среди этой группы. Таким образом, практически каждый четвёртый (24,4%) из всех оперированных имел то или иное серьёзное «кишечное» осложнение.

Обращаясь к осложнениям «мочевым», следует отметить, что острый пиелонефрит развился у 26 (11%), а несостоятельность уретероилеоанастомозов — у 7 пациентов (2,8%). При этом в двух случаях процесс прогрессировал до смертельного исхода. Раневые осложнения, включая эвентрацию, отмечены у 28 человек (11%). Послеоперационная летальность в целом составила 6,9%. Среди поздних осложнений в данной работе отмечены стриктуры уретероилеоанастомозов у 12 больных (4,9%). При этом эффективность эндоскопической коррекции составила 60%. В заключении авторы отметили, что отведение мочи по методике Bricker приводит к осложнениям довольно часто,

причём «ранние» связаны в основном с желудочно-кишечным трактом, а «поздние» носят, как правило, урологический характер [103]. На удивление, частота развития пареза кишечника универсальна во всём мире: по данным профессора С.П. Даренкова она составляла 8,2% [38,46,57,68].

Ниже, в таблице 1, представлены результаты работ ряда авторов в зависимости от лёгких и тяжёлых осложнений по шкале Clavien-Dindo. Лёгкими считались осложнения 1-2 баллов, тяжёлыми — 3-5 баллов по Clavien-Dindo.

Таблица 1 – Осложнения радикальной цистэктомии с гетеротопической деривацией мочи (по данным литературы)

| Автор                      | Количество пациентов | Легкие осложнения | Тяжелые осложнения | Летальность |
|----------------------------|----------------------|-------------------|--------------------|-------------|
| Lowrance W.T. et al. [105] | 553                  | 38%               | 7,4%               | 1,7%        |
| Novotny V., et al. [152]   | 516                  | 27,3%             | 8,1%               | 0,8%        |
| Yazaki T., et al. [155]    | 27                   | 72%               | 22,2%              | -           |
| Novara G., et al. [102]    | 358                  | 43%               | 7%                 | 3%          |
| Shabsigh A., et al [108]   | 1142                 | 64%               | 13%                | 1,5%        |
| Pycha A., et al [97]       | 130                  | 18,1%             | 5,8%               | 1,5%        |
| Hétet JF., et al [103]     | 246                  | 67,1 %            | 10,1%              | 6,9%        |
| Ichihara K., et al [170]   | 293                  | 49%               | 5%                 | 0,7%        |
| Sullivan JW., et al [178]  | 336                  | 51%               | 17,4%              | 13,7%       |
| Cookson M.S., et al [104]  | 304                  | 30,4%             | 4,9%               | 0,3%        |
| Yuh BE, et al [176]        | 241                  | 43,9%             | 35%                | 4,1%        |
| Johar RS., et al [101]     | 939                  | 38,5%             | 9,5%               | 4,2%        |
| Chang SS., et al [82]      | 304                  | 30.4%             | 4.9%               | 0.3%        |
| Maffezzini M., et al [142] | 71                   | 26.7%             |                    | 4.2         |
| Novara G., et al [181]     | Мета анализ          | 44%               | 15%                | 3%          |
| Yamashita R., et al [189]  | 326                  | Нет данных        | 12%                | Нет данных  |
| Cinar NB., et al [169]     | 211                  | 51.2%             | 18.4%              | 4.2%        |
| Yamada S., et al [95]      | 838                  | 44%               | 25%                | Нет данных  |

Прежде всего обращает на себя внимание высокая процентная волатильность. При этом количество осложнений лёгкой степени тяжести зачастую диагностируется у каждого второго пациента. Так, по данным Pycha A., Comploj E., Martini T. et al. [97], вероятность развития лёгких осложнений составляет 18,1%, тогда как по данным Yazaki T., Uchida K., Sugaya K. [155]

количество ранних осложнений составляло 72%, тяжёлых — 22,2%. То есть по результатам Yazaki T. практически у всех пациентов, которым выполняется радикальная цистэктомия с илеокондуитом, возникают те или иные осложнения. Вариабельность опубликованных данных свидетельствует об отсутствии общепринятых подходов к диагностике и лечению послеоперационных осложнений, а внедрение последовательной отчётности по осложнениям позволит повысить качество данных и облегчит их сравнение [168,192].

Послеоперационная летальность за последние десятилетия значительно изменилась. Так, в работе Sullivan J.W., Grabstald H., Whitmore W.F. [178], опубликованной в 1980 г., послеоперационная летальность составляла 13,7%, а по данным некоторых авторов достигала 15% [11,91,93, 123,124, 131,138,148].

В настоящее время послеоперационная летальность минимальна. В исследование Chang S.S. [82] было включено 304 пациента, перенесших радикальную цистэктомию с кишечной пластикой; летальность составила 0,3%. Тогда как по данным Hétet J.F. [103] в 2002 г. послеоперационная летальность достигала 6,9%.

Novara G., Catto J.W., Wilson T. et al. [181] провели метаанализ 44 исследований. По результатам данного метаанализа авторы опубликовали среднюю вероятность развития осложнений: частота развития лёгких осложнений составляет 44%, тогда как средняя вероятность развития тяжёлых осложнений — 15%. Послеоперационная летальность по результатам данного метаанализа составляет 3%.

Резюмируя выводы по представленным работам, необходимо отметить, что осложнения лёгкой степени тяжести по классификации Clavien-Dindo (приложение С) развиваются у 29,5-72% пациентов, тяжёлые — у 3,8-22,2% [79,102,103,104,105,108,152,154]. До 10% больных нуждаются в повторной операции из-за хирургических осложнений [102,152,154]. Тем не менее ни в одной из представленных работ не исследовалась корреляция возникновения

осложнений у пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря, осложнённым уретерогидронефрозом.

#### Ранние и поздние осложнения

Частота развития ранних осложнений у пациентов после цистэктомии с кишечной деривацией мочи достигает 70% [4,103]. Из осложнений урологического профиля в 20–50% случаев встречаются уретерогидронефроз, пиелонефрит и уретероинтестинальные стриктуры [71,97,119,133]. Пиелонефрит после радикальной цистэктомии возникает в 10–33% случаев и является самым частым осложнением [155,172].

В работе Mahmoud O. факторами риска развития стриктуры уретероилеоанастомоза являлись высокий индекс массы тела, робот-ассистированный доступ и осложнённое послеоперационное течение заболевания [171]. В свою очередь, Kalemci S. и соавторы определили факторы риска развития гнойно-септических осложнений после радикальной цистэктомии: сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь лёгких и послеоперационная непроходимость кишечника [83].

Так, Н. Miyake и соавторы ретроспективно проанализировали истории болезни 82 пациентов из Японии (64 мужчины, 18 женщин), которым была выполнена радикальная цистэктомия с илеокондуитом по поводу рака мочевого пузыря. Они выявили 45 ранних осложнений у 28 пациентов. Наиболее часто диагностировались: пиелонефрит у 8 (10%) пациентов, кишечная непроходимость – в 16 (19,5%) случаях, раневые осложнения – в 11 (13%) случаях. Поздние осложнения развивались реже и чаще всего были сопряжены с урологическими проблемами. Было выявлено 19 поздних осложнений у 15 (18%) больных. У 4 (5%) пациентов диагностирован рецидив переходно-клеточной карциномы в кондуите. У 5 (6%) больных развилась стриктура уретероилеоанастомоза, а у четырёх – стриктура верхних мочевых путей [116].

В данной работе авторы не затронули проблему уретерогидронефроза на дооперационном этапе как независимого предиктора, повышающего частоту

развития осложнений. Кроме того, они не предлагают пути решения проблемы при возникновении рецидива опухоли в кондуите, а только констатируют частоту развития данного осложнения.

В российской научной литературе имеется несколько работ, оценивающих частоту развития опухолевого рецидива в илеокондуите. Так, по данным профессора Комякова Б. К., опухолевый рецидив в илеокондуите возникает в 8% случаев [33]. Следует отметить особую сложность дифференциальной диагностики опухолевого рецидива и доброкачественной стриктуры в зоне уретероилеоанастомоза, а также отсутствие единого мнения в поиске и вариантах решения данной проблемы

Roth В. и соавторы оценили осложнения у 1170 больных после РЦЭ с илеокондуитом. В данном исследовании стриктура левого мочеточника развивалась в 2 раза чаще, чем правого. При этом в 52% случаев стриктура мочеточника развивалась в течение 6 месяцев после РЦЭ. Для коррекции стриктуры мочеточника выполнялись как реанастомозирование, так и эндоскопическая коррекция (баллонная дилатация, эндоуретеротомия с помощью лазера и/или временное стентирование). Общий успех при выполнении реанастомоза наблюдался в 82% случаев, тогда как при эндоскопической коррекции он достигал лишь 27% ( $p < 0,001$ ).

Roth В. и соавторы пришли к выводу, что реанастомозирование при стриктурах мочеточника длиной более 1,0 см дает лучшие результаты, чем малоинвазивное эндоурологическое вмешательство. Успех эндоурологического вмешательства целесообразен только при уретероилеальных стриктурах размером до 1,0 см и менее [173].

Следует также отметить, что академик О.Б. Лоран доказал, что первым этапом следует выполнять пункционную нефростомию, а затем реимплантацию мочеточников для снижения риска рецидива стриктур [75].

В настоящее время существует несколько методик формирования уретероэнтероанастомозов, при этом наиболее популярными являются

анастомозирование по Nesbit и Wallace [9]. Так, N.F. Davis и соавторы провели поиск исследований, сравнивающих уретероилеоанастомозы по Nesbit и Wallace-1. В этот метаанализ вошли результаты четырех исследований, описывающих 658 пациентов. Авторы не обнаружили значимой разницы между группами в зависимости от частоты развития стриктур анастомозов. Общая частота стриктур составила 2,4% в группе пациентов, которым выполнен анастомоз по Nesbit, и 1,9% — в группе Wallace-1 ( $p = 0,572$ ) [88,89].

Частота развития стриктур в зоне уретероэнтероанастомозов по Nesbit или Wallace-1 также была исследована E. Kouba. При анализе результатов лечения 186 пациентов авторы не выявили достоверной разницы в частоте развития стриктур, подтвердив данные, представленные в работе N.F. Davis [77,88].

В исследовании L. Liu были проанализированы исходы лечения 99 пациентов, перенесших формирование анастомозов по Nesbit и Wallace-1. У 53 из них был выполнен анастомоз по Nesbit, у 46 — по Wallace-1. Стриктура уретероилеоанастомоза развилась у 6 пациентов (6,1%), а общая частота стриктур всех мочеточников составила 3,1% (6/196). Стриктуры возникали в среднем через 13,3 месяца после операции и преимущественно локализовались слева (66,7%, 4/6). Различия в частоте развития стриктур между группами не достигли статистической значимости: 3,8% при анастомозах по Nesbit против 2,2% по Wallace-1 ( $p = 0,686$ ) [182].

При этом в данной работе авторы не оценили тактику ведения пациентов при возникновении стриктуры анастомоза. Кроме того, не была выделена отдельная подгруппа пациентов с уретерогидронефрозом на фоне мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря, в связи с чем остаётся неясной вероятность развития стриктур в этой категории больных.

Научная литература включает значительное количество работ, посвящённых сравнению различных вариантов уретероилеоанастомозов. Однако ни в мировой, ни в российской медицинской литературе не представлено

исследований, определяющих предпочтительную методику деривации мочи и тип уретероилеоанастомоза у пациентов с уретерогидронефрозом.

Методы гетеротопического отведения мочи многообразны, однако прямых сравнений выбора метода у пациентов с осложнениями со стороны верхних мочевых путей на фоне мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря не обнаружено.

U. Krafft и соавт., изучая частоту прогрессирования хронической почечной недостаточности, включили в исследование 135 пациентов, перенесших цистэктомию с формированием илеокондуита по Bricker. Из них у 69 пациентов (51,1%) были выполнены уретероилеоанастомозы по Nesbit, у 66 (48,9%) - по Wallace-1. Авторы установили, что билатеральные стриктуры уретероилеоальных анастомозов чаще развивались в подгруппе Wallace-1. При этом риск формирования стриктур был существенно выше у пациентов, получавших неоадьювантную химиотерапию (НАПХТ), или у пациентов с ранними осложнениями тяжелой степени ( $\geq$  III по Clavien-Dindo) [94].

Влияние малоинвазивного доступа на частоту развития стриктур уретероэнтероанастомозов было проанализировано в исследовании S. Narita и соавторов. Ученые пришли к выводу, что робот-ассистированный доступ не повышает частоту хирургических осложнений. Однако недостатком работы стало отсутствие выделения отдельной подгруппы пациентов с уретерогидронефрозом, что не позволило оценить частоту стриктур у этой категории больных при разных хирургических подходах [161].

Alonso Mediavilla E. и соавт. также изучали зависимость частоты стриктур от типа хирургического доступа. На основании анализа 182 случаев РЦЭ с формированием илеокондуита по Bricker (лапароскопический доступ - 67 случаев (37%), робот-ассистированный - 63 (35%), открытый - 43 (24%)) было установлено, что выбор доступа не влиял на частоту осложнений со стороны уретероилеоанастомозов [98,196]. Эти данные отражают современные тенденции в хирургии малого таза, где даже применение новых технологий не приводит к

значимому снижению числа осложнений [3,13,28,43,45,58]. Хотя в отдельных исследованиях отмечается уменьшение частоты осложнений при малоинвазивных подходах [200], эта тенденция может быть связана скорее с опытом хирургической бригады, чем с преимуществами конкретного метода.

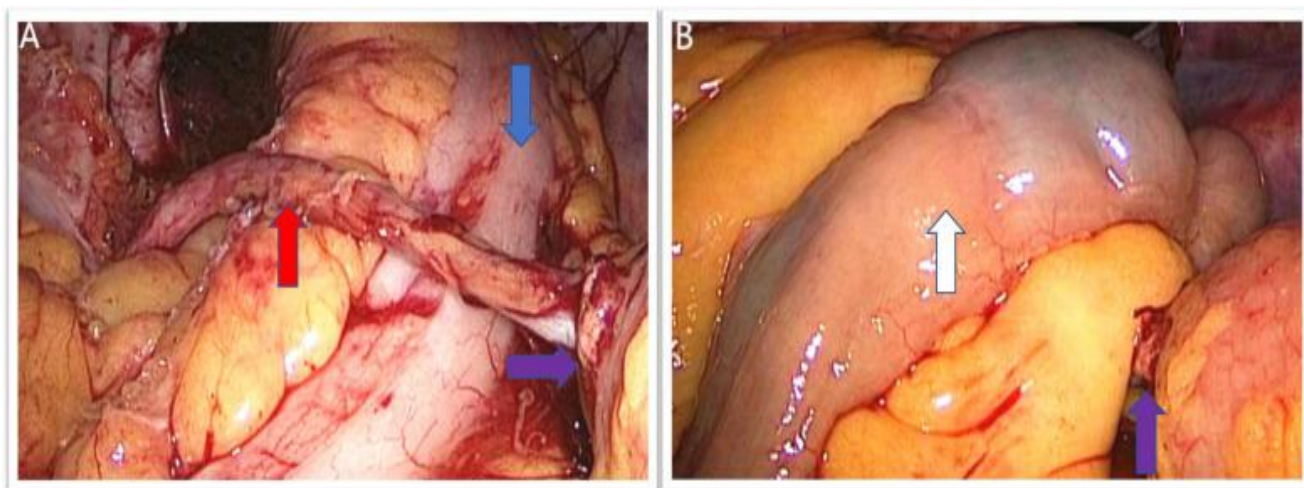
Развитие уретерогидронефроза в отдалённом послеоперационном периоде вызывает сложности при установлении диагноза, так как необходимо проведение дифференциальной диагностики между опухолевым рецидивом в зоне уретероилеоанастомоза и доброкачественной стриктурой мочеточника. При этом вероятность развития доброкачественных стриктур мочеточника составляет около 6,1%.

В своей работе L. Liu и B. Roth отмечают, что стриктура уретероилеоанастомоза слева развивается чаще, чем справа. Эта особенность, вероятно, связана с топикой левого мочеточника и коррелирует с частотой развития уретерогидронефроза слева в послеоперационном периоде [173,182].

Левосторонний уретерогидронефроз, предположительно, развивается из-за сдавления брыжейкой сигмовидной кишки как следствие транспозиции левого мочеточника.

Особый интерес представляет работа под руководством J. Wang. Авторы описывают результаты лечения 30 пациентов, перенесших операцию Bricker без транспозиции левого мочеточника. Случаев развития стриктур или уретерогидронефроза слева отмечено не было, тогда как в контрольной группе (с транспозицией левого мочеточника) стриктура развилась в 3,7% случаев ( $p = 0,535$ ). В результате был сделан вывод, что отсутствие транспозиции левого мочеточника позволяет предотвратить его сдавление брыжейкой сигмовидной кишки [125].

На рисунке 4а, б представлена интраоперационная картина: без транспозиции левого мочеточника и после транспозиции.



(Красная стрелка – левый мочеточник, голубая стрелка – сигмовидная кишка, синяя стрелка – илеоконduit).

Рисунок 4–А: Вид послеоперационной раны без транспозиции левого мочеточника. 4–Б: Вид послеоперационной раны с транспозицией левого мочеточника под брыжейкой сигмовидной кишки

В структуре поздних осложнений также наблюдается рефлюкс мочи в верхние мочевые пути [41]. По данным Ramani V.A., рефлюкс встречается в 2–10% случаев, обструкция уретероилеоанастомоза — в 2,4–20,4% случаев, а некроз и рубцевание дистального отдела левого мочеточника — у 2% пациентов [109].

К. Shigemura и соавт. исследовали частоту развития рефлюкса у пациентов с уретероилеоанастомозом по Wallace-1 в сравнении с анастомозом по Le Duc. Авторы пришли к выводу, что методика Wallace-1 предпочтительна для минимизации риска рефлюкса мочи в верхние мочевые пути [199].

Проблема рефлюкса у пациентов с гетеротопическими формами деривации мочи возникает при затруднённой эвакуации мочи по уростоме. Однако частота его развития у пациентов с исходным уретерогидронефрозом, перенёсших гетеротопическое отведение мочи, требует дальнейшего изучения.

К поздним хирургическим осложнениям также относятся парауростомические грыжи. М.Е. Rezaee в ретроспективном исследовании (107 пациентов) выявил их у 73 больных (68,2%) после радикальной цистэктомии (РЦЭ) с гетеротопическим отведением мочи. Хирургическая коррекция

потребовалась 13 пациентам (12,5%). По мнению автора, ключевыми факторами риска являются ожирение и высокая стадия рака мочевого пузыря [6,150].

При анализе литературы нам не удалось обнаружить крупных метаанализов, посвящённых частоте развития парауростомических грыж. В нашей серии наблюдений они встречались редко (1–2% случаев).

В таблице 2 представлена частота развития ранних и поздних осложнений по данным различных авторов. Осложнения сгруппированы по в зависимости от сроков развития: ранние, поздние и послеоперационная летальность.

Таблица 2 –Ранние и поздние осложнения радикальной цистэктомии с гетеротопической деривацией мочи (по данным литературы)

| Автор                                         | Количество пациентов | Ранние осложнения                                                                                | Поздние осложнения                                                                                                                                                                                   | Летальность |
|-----------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| Hétet JF, Rigaud J, Karam G, Glémain P, [103] | 246                  | 18,6% - желудочно-кишечными осложнения<br>16,7% - медицинское осложнение<br>2,8% - мочевого свищ | Поздние хирургические: 18,3% - послеоперационная грыжа, перистомальная грыжа, стриктура стомы.<br>Поздние урологические: 11% - острый пиелонефрит, 4,9% - стриктура мочеточника 4,9% - мочевые камни | 6,9%        |

## Продолжение Таблицы 2

|                                                          |                            |                                                                                                                                                                                                                                                                      |            |                |
|----------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|
| Novotny V.,<br>Hakenberg<br>O.W.,<br>Wiessner D<br>[152] | 516                        | 20 (3,9%) - толстокишечная непроходимость,<br>24 (4,7%) - тромбоз глубоких вен,<br>10 (1,9%) - энтероколит.<br>42 (8,1%) - лимфоцел<br>46 (8,9%) – раневые осложнения<br>4 (0,8%) - гематому таза<br>4 (0,8%) – перитонит<br>4 (0,8%) - тонкокишечная непроходимость | Нет данных | 0,8%           |
| Yuh BE,<br>Nazmy M,<br>Ruel NH<br>[176]                  | 241                        | 16,2% - инфекционные,<br>14,1% - желудочно-кишечные<br>10,3% - общеклинические осложнения                                                                                                                                                                            | Нет данных | 4,1%           |
| Johar RS,<br>Hayn MH,<br>Stegemann<br>AP [101]           | 939                        | 27% - желудочно-кишечные,<br>23% - инфекционные<br>17% - мочевые осложнения.                                                                                                                                                                                         | Нет данных | 4,2%           |
| Katsimperis<br>S, Tzelvels<br>L,<br>Tandogdu<br>Z, [100] | Метаанализ исследований 44 | 20% - желудочно-кишечные осложнения<br>17% - инфекционные осложнения<br>14% кишечная непроходимость).                                                                                                                                                                | Нет данных | Не исследовали |

Продолжение Таблицы 2

|                                                          |     |                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                |                   |
|----------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Presicce F,<br>Leonardo C,<br>Tuderti G,<br>[129]        | 210 | Нет данных                                                                                                                                                    | 14% стриктура<br>уретеро-<br>подвздошного<br>анастомоза<br>37% Пиелонефрит<br>2%<br>непроходимость<br>кишечника<br>20% послеопер.<br>грыжа,<br>10% лимфоцеле<br>1%<br>метаболический<br>ацидоз | Не<br>исследовали |
| Soleimani<br>M,<br>Moradkhani<br>E, Masoumi<br>N, [112]  | 99  | 19 (19%) кишечную<br>непроходимость<br>19 (19%) раневые<br>осложнения<br>3 (3%) –<br>несостоятельность<br>анастомоза<br>8 (8%) - Утечка<br>уретероанастомозов | Нет данных                                                                                                                                                                                     | Не<br>исследовали |
| González<br>Enguita C,<br>Liédana<br>Torres JM,<br>[128] | 143 | 32- 62%                                                                                                                                                       | 24%                                                                                                                                                                                            | 5.5%              |

В проведённом литературном обзоре тяжёлые хирургические осложнения развиваются в раннем послеоперационном периоде и являются наиболее опасными в отношении летального исхода. Тяжёлые урологические осложнения развиваются в отдалённом периоде и приводят к прогрессированию ХПН.

При исследовании осложнений не уделено должного внимания пациентам с уретерогидронефрозом на фоне мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Во всех проведённых исследованиях данная когорта пациентов не выделена в отдельную подгруппу, поэтому отсутствуют данные о частоте развития хирургических осложнений. Также нет данных относительно способа формирования уретероилеоанастомоза у пациентов с исходным уни- или

билатеральным уретерогидронефрозом, как и отсутствуют работы, изучающие варианты деривации мочи у данной когорты пациентов.

### **1.2.2 Функциональные результаты радикальной цистэктомии с гетеротопической деривацией мочи**

Оценка изменения функции почек у пациентов, перенесших кишечную деривацию мочи в различных модификациях, затруднительна, так как пациенты часто теряют связь с оперирующим хирургом, а диспансерное наблюдение проходят по месту жительства. Основными критериями для оценки функции почек являются уровень креатинина и скорость клубочковой фильтрации (СКФ), что связано с простотой расчёта и повсеместной распространённостью этих показателей.

В научной литературе представлено достаточно работ, оценивающих динамику изменения функции почек. Так, M.S. Eisenberg, R.H. Thompson и соавт. ретроспективно проанализировали истории болезни 1631 пациента, перенесших радикальную цистэктомию в период с 1980 по 2006 гг. Авторы отметили снижение почечной функции после радикальной цистэктомии с кишечной деривацией мочи, а также определили факторы, предрасполагающие к этому снижению. Расчётная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) оценивалась как до операции, так и после неё через различные промежутки времени. Снижение функции почек определялось как уменьшение pСКФ более чем на 10 мл/мин. Медиана наблюдения после радикальной цистэктомии составила 10,5 лет (от 7,1 до 15,3). Снижение функции почек при длительном наблюдении было отмечено у большинства пациентов, особенно у тех, кто имел исходное повреждение почек на фоне инвазивного опухолевого процесса, осложнённого уретерогидронефрозом. Авторы пришли к выводу, что уретерогидронефроз,

пиелонефрит и стриктура уретероилеоанастомоза являются факторами, приводящими к значимому снижению функции почек [15,137,179].

Динамику снижения СКФ изучили M. Rouanne, A. Perreaud и N. Letang на основе анализа 226 пациентов, которым в период с 1980 по 2008 гг. была выполнена РЦЭ. Было отмечено, что наиболее быстрое снижение рСКФ происходит в течение первых двух лет после операции. В среднем снижение СКФ составляет 9 мл/мин в первый год, а в последующие годы наблюдается умеренное и незначительное ухудшение функции. Обструкция мочевыводящих путей по различным причинам была диагностирована у 51 пациента (23%), что способствует прогрессированию ХБП. Вероятность возникновения обструкции в уретероилеоанастомозе коррелировала с исходным уретерогидронефрозом [193]. Авторы пришли к выводу, что у пациентов с исходным уретерогидронефрозом выполнение анастомоза по Wallace ассоциировано с более высоким риском развития стриктуры, что может привести к двустороннему уретерогидронефрозу.

K.S. Faraj, M.I.L. и S. Eversman ретроспективно проанализировали функцию почек у 563 пациентов, перенёсших радикальную цистэктомию в период с 2007 по 2018 гг. Из них 72 пациентам (12,8%) выполнена ортотопическая илеоцистопластика, а 491 пациенту (87,2%) - гетеротопический конduit. У всех пациентов, независимо от метода отведения мочи, со временем наблюдалось снижение функции почек. Через 5 лет средняя потеря СКФ составила 17% и 14% от исходных значений соответственно [185]. Авторы отмечают, что снижение функции связано с замещением части мочевыводящих путей кишечным сегментом, что создаёт условия для развития нефропатии. К факторам риска относятся обструкция, рефлюкс, хроническая бактериурия и пиелонефрит [127,167,185].

K. Makino, T. Nakagawa и соавт. оценили краткосрочную и отдалённую функцию почек у пациентов после РЦЭ, выявив факторы риска прогрессирования ХБП. В исследование включили 91 пациента с послеоперационным периодом наблюдения >3 лет. По данным многофакторного анализа, наиболее быстрое

ухудшение функции почек происходит в течение первого года после операции. Исходный уретерогидронефроз и стриктура уретероиленоанастомоза являются основными факторами риска раннего ухудшения функции ( $p=0,037$ ) [87].

D. Koguchi, K. Matsumoto и соавт. исследовали прогностические факторы для выбора типа деривации мочи. С 1990 по 2015 гг. 279 пациентов перенесли РЦЭ в шести японских больницах. У пациентов с исходным уретерогидронефрозом динамика снижения функции почек была значительно быстрее. А исходный уретерогидронефроз и низкая скорость клубочковой фильтрации являются независимыми факторами риска ухудшения выживаемости [162].

M. Fujiwara, N. Kawamura и T. Okuno изучили вероятность развития ранней почечной недостаточности у 31 пациента после РЦЭ с илеокондуитом. Средняя предоперационная рСКФ составляла 69,6 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. Многофакторный анализ показал, что уретерогидронефроз является независимым фактором риска ( $P=0,018$ ) [114,132].

Кроме обструкции мочевых путей, к факторам риска снижения функции почек относятся артериальная гипертензия, хронический пиелонефрит и исходная СКФ <50 мл/мин. Особое значение имеют эпизоды острого пиелонефрита, которые у 34,2% пациентов приводили к ХБП [110,166].

Снижение функции почек - закономерное следствие радикальной цистэктомии. На динамику этого процесса влияют стадия онкологического процесса, исходная рСКФ, сопутствующие заболевания, эпизоды пиелонефрита и частота развития стриктур уретероиленоанастомозов. При этом хирургический доступ не оказывает значимого влияния на функцию почек [99].

Хроническая болезнь почек у пациентов после РЦЭ требует междисциплинарного подхода. Снижение СКФ  $\geq 30\%$  в течение первого года является критерием прогрессирования почечной недостаточности и ассоциировано с повышенным риском летальности [167,179]. Исходный уретерогидронефроз является независимым фактором риска снижения

выживаемости и должен учитываться при выборе метода деривации мочи. Предоперационная оценка функции почек должна быть включена в алгоритмы стратификации риска для пациентов, перенёсших радикальную цистэктомию.

### **1.2.3 Онкологические исходы радикальной цистэктомии с гетеротопической деривацией мочи**

Научных работ, оценивающих влияние метода отведения мочи у пациентов с исходным уретерогидронефрозом на общую и канцерспецифическую выживаемость, не найдено. Однако имеется множество заключений о том, что уретерогидронефроз является независимым прогностическим критерием неблагоприятного исхода [1,10,164].

Поиском предикторов выживаемости занимались и отечественные авторы. Так, в работе В. А. Перепечая факторами неблагоприятного прогноза после радикальной цистэктомии с различными вариантами отведения мочи являлись: внекишечные формы уродеривации, двухэтапное хирургическое лечение и недостаточный опыт хирурга. Однако, в этих исследованиях авторами не был исследован уретерогидронефроз как предиктор выживаемости пациентов [47].

G. C. Bartsch и соавторы пришли к выводу, что уретерогидронефроз является независимым прогностическим маркером безрецидивной выживаемости наряду с классификацией pT и состоянием лимфатических узлов ( $p = 0,0015$ ). Эти выводы основаны на анализе данных 788 пациентов, перенесших радикальную цистэктомию. У 108 пациентов (13,7%) был диагностирован односторонний уретерогидронефроз, у 25 (3,2%) — двусторонний. При этом этиология уретерогидронефроза не влияла на опухолеспецифическую выживаемость. В итоге авторы заключили, что уретерогидронефроз на момент постановки диагноза «рак мочевого пузыря» связан с высокой вероятностью поздних стадий

онкологического процесса и является независимым прогностическим фактором безрецидивной выживаемости [121,198].

D. S. Kim и соавт. оценили прогностическое значение уретерогидронефроза при инвазивном раке мочевого пузыря на этапе диагностики. На основании ретроспективного анализа 406 историй болезни пациентов, перенесших радикальную цистэктомию, было установлено: из 406 больных у 74 (18,2%) выявлен односторонний уретерогидронефроз, у 11 (2,7%) — двусторонний, а у 321 (79,1%) обструкция верхних мочевых путей отсутствовала. Многофакторный анализ показал, что двусторонний и односторонний уретерогидронефроз высокой степени являются значимыми предикторами снижения общей выживаемости [117,188].

G. E. Haleblan и соавт. провели ретроспективное исследование 415 пациентов с мышечно-инвазивным переходно-клеточным раком мочевого пузыря, перенесших радикальную цистэктомию в период с 1983 по 1993 гг. У 72% пациентов обструкция верхних мочевых путей не была диагностирована, у 22,7% выявлен односторонний уретерогидронефроз, у 5,3% — двусторонний. Была обнаружена корреляция между наличием уретерогидронефроза и патологоанатомической стадией рака. Таким образом, двусторонняя обструкция верхних мочевых путей является крайне неблагоприятным прогностическим фактором и независимым предиктором высокой стадии онкологического процесса [120].

H. Y. Lin и соавт. проанализировали данные 126 пациентов с переходноклеточной карциномой мочевого пузыря, перенесших радикальную цистэктомию с января 2003 г. по май 2010 г. Исследовалась взаимосвязь между исходным уретерогидронефрозом, стадией опухолевого процесса и состоянием лимфатических узлов. Из 126 пациентов у 34 был диагностирован односторонний уретерогидронефроз, у 5 — двусторонний. Пятилетняя безрецидивная выживаемость в группе с уретерогидронефрозом оказалась значительно ниже, чем у пациентов без обструкции ( $42,5 \pm 10,3\%$  против  $68,8 \pm 8,1\%$ ,  $p = 0,001$ ). При этом

метастазы в тазовых лимфоузлах были независимым прогностическим фактором, не коррелирующим с наличием уретерогидронефроза [35,72,159,190].

В свою очередь D. Canter и соавт. провели ретроспективную оценку данных 306 пациентов, из которых у 57(19%) был диагностирован односторонний уретерогидронефроз, у 17 (6%) — двусторонний. Общая выживаемость (ОВ) больных без обструкции верхних мочевых путей и с односторонним и двусторонним уретерогидронефрозом составила 55,5 мес., 42,1 мес., 22,2 мес. соответственно. Таким образом, авторы подтверждают, что уретерогидронефроз при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря ассоциирован с более неблагоприятным прогнозом [85,122,157].

J. J. Oh провёл систематический метаанализ литературы (PubMed, EMBASE, Scopus), включивший 24 исследования с общим числом пациентов 10 461, перенесших радикальную цистэктомию. У 3121 (29,8%) был диагностирован уретерогидронефроз. Объединённый анализ выявил связь между наличием исходного уретерогидронефроза и поздней стадией онкологического процесса. Примечательно, что уретерогидронефроз и коморбидность коррелировали с общей выживаемостью независимо от патологоанатомической стадии [24,116].

\*\*\*

Приведённый анализ литературы демонстрирует высокую актуальность проблемы рака мочевого пузыря, а повышение эффективности его лечения остаётся бесспорным приоритетом.

С одной стороны, тримодальная терапия показала перспективность при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря (МИРМП), но не у пациентов с уретерогидронефрозом, который является независимым фактором неблагоприятного прогноза и признан противопоказанием к такому лечению. С другой стороны, стандартный подход (радикальная цистэктомия после неoadъювантной химиотерапии) также резко ограничен, поскольку требует

дополнительных усилий по дренированию верхних мочевых путей, что откладывает основной хирургический этап.

Ни в одном из руководств или масштабных исследований, этот признак не изучался отдельно и прицельно, а проблема уни- или билатерального уретерогидронефроза, как проявления или осложнения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря – отражена недостаточно. Вероятно, факторами прогноза общей и канцерспецифической выживаемости таких пациентов является не только стадия онкологического процесса, а одно- или двусторонний уретерогидронефроз, хроническая болезнь почек и СКФ – могут являться независимыми предикторами прогноза.

При этом ни в национальных, ни в европейских клинических рекомендациях чётко не прописан алгоритм действий в подобных случаях, а критерии выбора метода отведения мочи после радикальной цистэктомии отсутствуют.

## **ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБЪЕКТОВ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Работа базируется на данных ретроспективного анализа, оценивающего исходы хирургического лечения 650 больных раком мочевого пузыря, подвергнутых радикальной цистэктомии в онкоурологических отделениях ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город» и АО «МСЧ «Нефтяник» с января 1998 по декабрь 2021 года.

Методы обследования пациентов. Диагностический алгоритм на предоперационном этапе и в послеоперационном периоде был разработан в строгом соответствии с действующими национальными клиническими рекомендациями и стандартами оказания медицинской помощи. Обследование включало общеклинический и специализированный диагностические комплексы.

В общеклинический комплекс входили: сбор анамнеза, физикальное обследование, стандартный набор лабораторных тестов, комплексное ультразвуковое исследование, а также консультации специалистов смежного профиля при выявлении сопутствующей патологии.

Специализированная диагностика предусматривала выполнение мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) в нативном и контрастном режимах и динамической нефросцинтиграфии.

Обработка данных. Все полученные клинико-анамнестические, лабораторные, инструментальные и периоперационные данные регистрировались в специально разработанную реляционную базу данных с последующим проведением статистического анализа. Подробное описание примененных статистических методов представлено в соответствующем разделе работы.

В соответствии с целью и задачами исследования, определены его критерии.

*Критерии включения:* мужчины, больные мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря в стадии cT<sub>2</sub>-T<sub>4</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, осложнённым уни- и/или билатеральным уретерогидронефрозом, оперированные посредством радикальной цистэктомии с гетеротопической деривацией мочи.

*Критерии исключения:* пациенты, оперированные лапароскопически или с роботической ассистенцией; наличие единственной почки; уретерогидронефроз, обусловленный мочекаменной болезнью или стриктурой мочеточника; имплантация мочеточников в конduit по Wallace; индекс Карновского (Приложение «D») менее 80 и ECOG > 2 баллов (Приложение «E»)

Критериям включения соответствовали 67 человек, среди которых, в рамках обозначенного дизайна работы, выделены группы сравнения.

Группа исследования «V»: пациенты, оперированные по оригинальной методике «V» – образной гетеротопического илеокондуита (Петросян Г.С. Способ формирования илеоурокутанеостомы / Патент на изобретение РФ, рег. №2716458 С1 от 16.01.2019. – М.: Роспатент, 2019. Приложение «G»)

Группа контроля «Bricker»: больные, которым выполнена классическая радикальная цистэктомия с отведением мочи по Bricker.

Изучали частоту развития и структуру интра- и послеоперационных осложнений, продолжительность хирургического вмешательства и сроки пребывания в стационаре, онкологические результаты и функциональные исходы лечения.

На первом этапе оценивались хирургические, функциональные и онкологические результаты пациентов в зависимости от метода отведения мочи. На втором этапе были выявлены предикторы, влияющие или не оказывающие влияния на выживаемость пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря, осложнённым уретерогидронефрозом, которым была выполнена радикальная цистэктомия с гетеротопическими вариантами отведения мочи.

## 2.1 Характеристика групп исследования

Группа исследования «V» была сформирована из 33 мужчин, оперированных посредством радикальной цистэктомии с оригинальной V-образной методикой гетеротопической деривации мочи. Возраст этих пациентов варьировал от 47 до 76 лет, ИМТ - от 18 до 45 кг/м<sup>2</sup>, ECOG - от 0 до 2, индекс Карновского - от 80 до 100, а индекс Charlson - от 0 до 5 баллов.

Перед операцией уретерогидронефроз с обеих сторон был верифицирован у 8 (24,2%) человек, тогда как одностороннее поражение диагностировано у 25 (75,8%) пациентов. Исходная скорость клубочковой фильтрации среди больных колебалась в пределах 19-108 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, а сроки послеоперационного наблюдения составили от 6 до 120 месяцев.

Распределение по патологоанатомическим стадиям онкологического процесса в группе «V» представлено на рисунке 5.

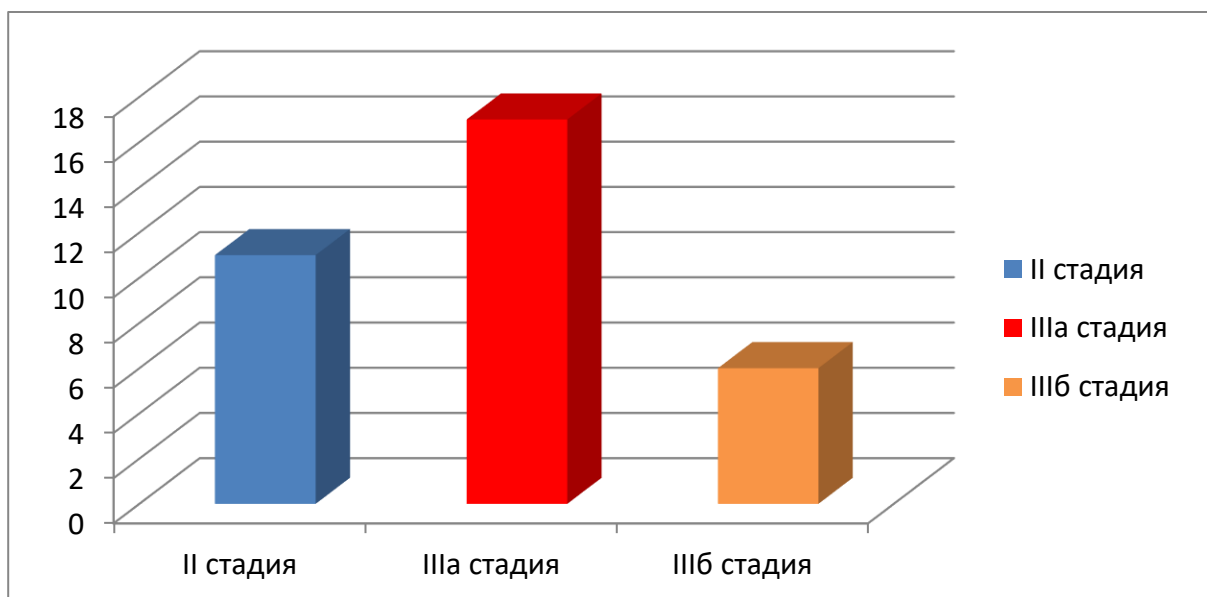


Рисунок 5 – Распределение по стадиям онкологического процесса среди пациентов группы исследования «V», %

Контрольная группа «Bricker» включила 34 пациента в возрасте от 46 до 75 лет с ИМТ от 19 до 43 кг/м<sup>2</sup>, показателями ECOG  $\leq 2$ , индексом Карновского от 80 до 100 и индексом Charlson от 0 до 5 баллов.

Среди этих больных односторонний уретерогидронефроз наблюдался у 27 пациентов (79,4%), тогда как билатеральный - у 7 пациентов (20,6%). Диапазон рСКФ составлял от 24 до 103 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Сроки послеоперационного наблюдения варьировали от 6 до 120 месяцев. Распределение пациентов по патологоанатомическим стадиям заболевания представлено на рисунке 6.

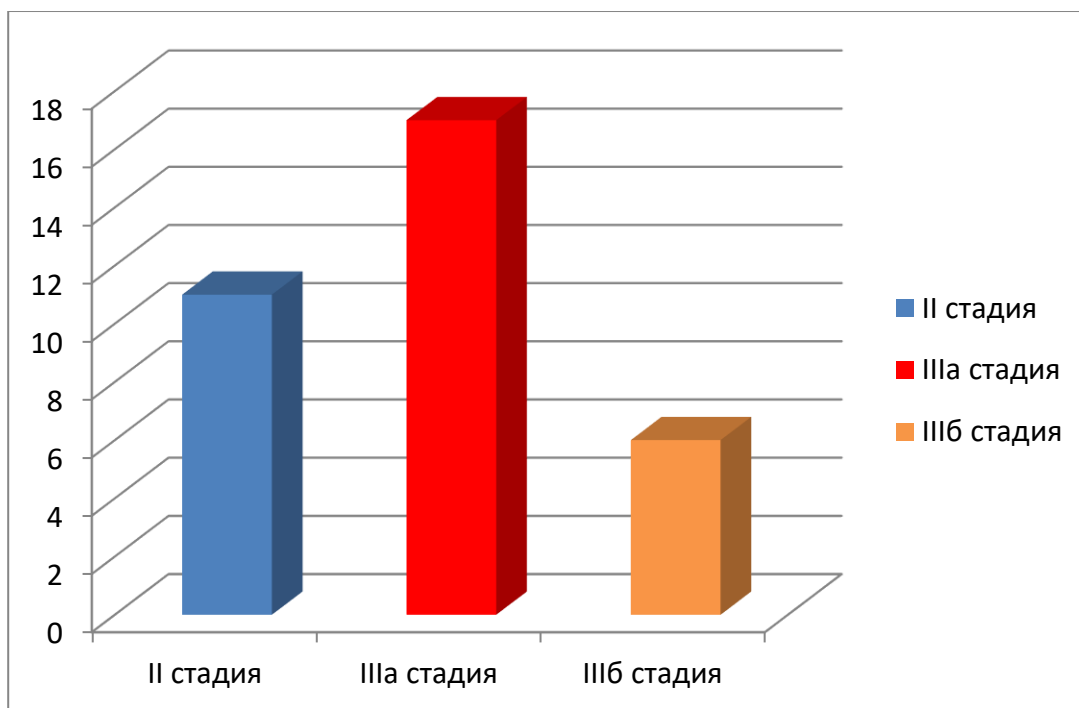


Рисунок 6 – Распределение по стадиям онкологического процесса среди пациентов группы контроля «Bricker», %

Сравнительная характеристика больных групп исследования и контроля по возрасту представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Распределение пациентов групп исследования по возрасту

| Возраст в годах | Группы       |                    | p      |
|-----------------|--------------|--------------------|--------|
|                 | «V»<br>n (%) | «Bricker»<br>n (%) |        |
| ≤ 50            | 2 (6,1)      | 3 (8,8)            | p>0,05 |
| 51-60           | 14 (42,4)    | 11 (32,4)          |        |
| 61-70           | 14 (42,4)    | 14 (41,2)          |        |
| > 70            | 3 (9,1)      | 6 (17,6)           |        |
| Всего           | 33 (100,0)   | 34 (100,0)         |        |

Согласно представленным данным, большинство пациентов в обеих группах (более 50%) находились в возрастном диапазоне от 50 до 70 лет и страдали мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря III стадии ( $p > 0,05$  для всех сравниваемых параметров).

Тяжесть сопутствующей патологии оценивали с помощью индекса коморбидности Charlson. Сравнительная характеристика обеих когорт по данному критерию представлена на рисунке 7.

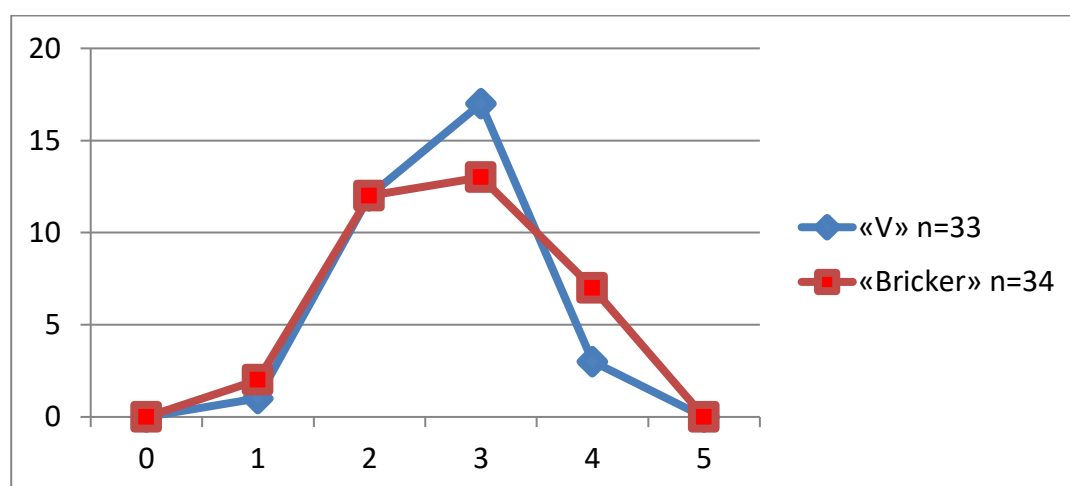


Рисунок 7 – Индекс коморбидности Charlson в исследуемых группах

Согласно полученным данным (рисунок 7), индекс коморбидности Charlson в обеих группах - как в группе «V», так и в группе «Bricker» - наиболее часто составлял 3 балла ( $p > 0,05$ ).

Все включённые в исследование пациенты имели суправезикальное ретенционно-обструктивное поражение верхних мочевых путей различной степени выраженности, которое носило либо односторонний, либо двусторонний характер. Детальная характеристика пациентов в зависимости от стороны поражения представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Характеристика больных, в зависимости от стороны уретерогидронефроза

| Признак                                    | Группы      |                   | p     | Всего<br>n=67 |
|--------------------------------------------|-------------|-------------------|-------|---------------|
|                                            | «V»<br>n=33 | «Bricker»<br>n=34 |       |               |
| Уретерогидронефроз слева, n (%)            | 12 (36%)    | 17 (50%)          | >0,05 | 29 (43%)      |
| Уретерогидронефроз справа, n (%)           | 13 (39%)    | 10 (29%)          |       | 23 (34%)      |
| Уретерогидронефроз<br>билатеральный, n (%) | 8 (25%)     | 7 (21%)           |       | 15 (23%)      |

Как видно из таблицы 4, распределение пациентов по признаку уретерогидронефроза в обеих группах оказалось статистически сопоставимым ( $p > 0,05$ ). Учитывая ограниченный размер выборки и отсутствие значимых различий по стороне поражения (левой или правой), все случаи были объединены под единым критерием "унилатеральный уретерогидронефроз".

У пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря, осложненным уретерогидронефрозом, до настоящего времени не разработаны единые показания для дренирования верхних мочевых путей. В нашем центре чрескожную пункционную нефростомию выполняли только при значительном повышении уровня креатинина крови и планировании курсов неoadъювантной полихимиотерапии (НАПХТ). В группе «V» таких пациентов было 11, в группе «Bricker» - 13 ( $p > 0,05$ ).

Неoadьювантная полихимиотерапия является стандартом лечения МИРМП. Однако среди пациентов настоящего исследования противопоказания к подобной лекарственной терапии выявлены у 26 человек группы «V» и у 23 группы «Bricker» ( $p > 0,05$ ). Два курса НАПХТ по схеме MVAC удалось провести пятерым и шестерым, тогда как четыре курса — двоим и пятерым больным групп исследования и контроля соответственно ( $p > 0,05$  для всех)

Функциональный статус пациентов оценивался по критериям ECOG (The Eastern Cooperative Oncology Group). Большая часть пациентов в группе исследования (63,6%) и группе контроля (70,6%) находились либо в удовлетворительном состоянии, либо с небольшим ограничением физической активности (в 27 и 23,5% случаев соответственно). Трое (9,1%) в группе «V» и двое (5,9%) из группы «Bricker» имели выраженные последствия макрогематурии, в результате чего были прикованы к постели. Сведения о пациентах, включённых в исследование в зависимости от статуса ECOG, равно как и общая характеристика, представлены в сводной таблице 5.

Как следует из таблицы 5, типичный портрет пациента когорты «V» и контингента «Bricker» абсолютно идентичен ( $p > 0,05$  по всем критериям). Это мужчина 62 ( $\pm 5-7$ ) лет с умеренной упитанностью, статусом ECOG 0-1, некоторым снижением почечной функции вследствие не дренированного уретерогидронефроза на фоне мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря III стадии, которому либо не проводилась неoadьювантная полихимиотерапия, либо она была выполнена неполным курсом.

Таблица 5 – Общая характеристика больных, включённых в исследование

| Признак                                                                                          | «V»                             | «Bricker»                       | p     | Всего                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-------|---------------------------------|
| Количество больных, n (%)                                                                        | 33 (49,3)                       | 34 (50,7)                       | -     | 67 (100)                        |
| Сроки послеоперационного наблюдения в месяцах, Me (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ) (min-max) | 33,0<br>(14,0; 98,0)<br>(2-136) | 36,0<br>(14,5; 55,0)<br>(6-140) | 0,498 | 36,0<br>(15,0; 70,0)<br>(2-140) |
| Средний возраст в годах M $\pm$ SD (min-max)                                                     | 61,4 $\pm$ 6,3<br>(47–76)       | 61,9 $\pm$ 7,6<br>(46–75)       | 0,725 | 61,7 $\pm$ 6,9<br>(46–75)       |

Продолжение Таблицы 5

|                                                      |                           |                           |       |                         |
|------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|-------|-------------------------|
| II стадия, n (%)                                     | 10 (30,3)                 | 11 (32,4)                 | 0,63  | 21 (31,3)               |
| IIIa стадия, n (%)                                   | 14 (42,4)                 | 17 (50,0)                 |       | 31 (46,3)               |
| IIIb стадия, n (%)                                   | 9 (27,3)                  | 6 (17,6)                  |       | 15 (22,4)               |
| ECOG 0 баллов, n (%)                                 | 21 (63,6)                 | 24 (70,6)                 | 0,801 | 45 (67,2)               |
| ECOG 1 балл, n (%)                                   | 9 (27,3)                  | 8 (23,5)                  |       | 17 (25,4)               |
| ECOG 2 балла, n (%)                                  | 3 (9,1)                   | 2 (5,9)                   |       | 5 (7,5)                 |
| рСКФ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ),<br>Ме (Q25; Q75) | 60,0<br>(40,5; 71,5)      | 58,5<br>(47,0; 78,3)      | 0,498 | 60,0<br>(45,0; 74,0)    |
| Уретерогидронефроз<br>унилатеральный, n (%)          | 25 (75,8)                 | 27 (79,5)                 | 0,769 | 52 (77,6)               |
| Уретерогидронефроз билатеральный,<br>n (%)           | 8 (24,2)                  | 7 (20,5)                  |       | 15 (22,4)               |
| ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )<br>M±SD (min-max)           | 26,3±5,9<br>(18,2 – 45,2) | 27,3±5,1<br>(19,6 – 43,8) | 0,431 | 26,8±5,1<br>(18,2-45,2) |
| Нормальная масса тела, n (%)                         | 18 (54,5)                 | 12 (35,3)                 | 0,475 | 30 (44,7)               |
| Избыточная масса тела, n (%)                         | 10 (30,3)                 | 15 (44,1)                 |       | 25 (37,3)               |
| Ожирение 1 степени, n (%)                            | 2 (6,0)                   | 4 (11,8)                  | 0,431 | 6 (8,9)                 |
| Ожирение 2 степени, n (%)                            | 1 (3,0)                   | 2 (5,9)                   |       | 3 (4,4)                 |
| Ожирение 3 степени, n (%)                            | 2 (6,0)                   | 1 (2,9)                   |       | 3 (4,4)                 |
| Без нефростомы, n (%)                                | 22 (66,7)                 | 21 (61,8)                 | 0,863 | 43 (64,2)               |
| Односторонняя нефростомия, n (%)                     | 6 (18,2)                  | 8 (23,5)                  |       | 14 (20,9)               |
| Двусторонняя нефростомия, n (%)                      | 5 (15,1)                  | 5 (14,7)                  |       | 10 (14,9)               |
| Без НАПХТ, n (%)                                     | 26 (78,7)                 | 23 (67,6)                 | 0,462 | 49 (73,1)               |
| 2 курса НАПХТ, n (%)                                 | 5 (15,1)                  | 6 (17,6)                  |       | 11 (16,4)               |
| 4 курса НАПХТ, n (%)                                 | 2 (6,0)                   | 5 (14,7)                  |       | 7 (10,5)                |

Согласно представленным данным, группы исследования и контроля оказались полностью сопоставимыми как по антропометрическим показателям, так и по исходным онкологическим и функциональным характеристикам, что обеспечивает возможность проведения достоверного статистического анализа по всем сравниваемым параметрам

## 2.2 Техника операции

Оперативное вмешательство — радикальная цистэктомия с гетеротопическим илеокондуитом состоит из трёх этапов: лимфаденэктомии, органоуносящего и реконструктивного.

Первый этап заключается в лимфаденэктомии от уровня общей подвздошной артерии до бедренного канала. Второй этап состоит в собственно удалении мочевого пузыря, раз за разом повторялся у каждого следующего больного обеих групп исследования без изменений. Реконструктивный этап посвящён деривации мочи: в группе сравнения он выполнялся по оригинальной методике, а в группе контроля традиционно, по методу Bricker'a.

Ниже описаны основные шаги каждого из упомянутых хирургических приёмов.

### 2.2.1 Удаление мочевого пузыря

Укладка больного: «на спине», в положении Тренделенбурга. Доступ — нижнесрединная лапаротомия. Расширенная тазовая лимфаденэктомия в границах стандартного протокола реализовывалась либо до, либо по окончании цистэктомии.

После мобилизации мочевого пузыря со всех сторон и перевязки его сосудов выделяли дистальные отделы мочеточников, которые пересекали между лигатурами максимально низко и изолировали дистальнее перекрёста с общими подвздошными сосудами. Вскрыв внутритазовую фасцию, посредством межфасциальной диссекции предстательную железу освобождали максимально широко до апикальной зоны. После пересечения пубопростатических связок дорзальный венозный комплекс прошивали и пересекали между лигатурами с доступом к уретре, которую также, перевязав, пересекали.

Иссечённый органокомплекс направляли на патологоанатомическое исследование. Вид операционной раны по завершении цистэктомии представлен на рисунке 8.



Рисунок 8 – Малый таз после радикальной цистэктомии и лимфаденэктомии

Завершив абластичный этап операции, приступали к формированию гетеротопического мочевого илеокондуита.

### **2.2.2 Операция Bricker**

Отсчитав 30 см от илеоцекального угла, резецировали фрагмент (15 см) терминального отдела подвздошной кишки, восстанавливая её проходимость межкишечным анастомозом "конец-в-конец" или "бок-в-бок" ручным или механическим швом. Приводящий конец этого сегмента ушивали наглухо.

Левый мочеточник перемещали на правую сторону под брыжейкой сигмовидной кишки. Концы мочеточников косо срезали вместе с лигатурами, спатулировали и дренировали наружными стентами. На расстоянии 2,0-2,5 см от заглушенного конца в стенке кишки формировали отверстия диаметром, соответствующим просвету мочеточника. Прямые анастомозы последних с кондуитом формировали непрерывно, захватывая в шов серозно-мышечный слой стенки кишки и всю толщу мочеточника [36].

Свободный отводящий конец кондуита через отдельный разрез выводили на переднюю брюшную стенку в виде илеостомы. На рисунке 9 изображены основные этапы операции Bricker.

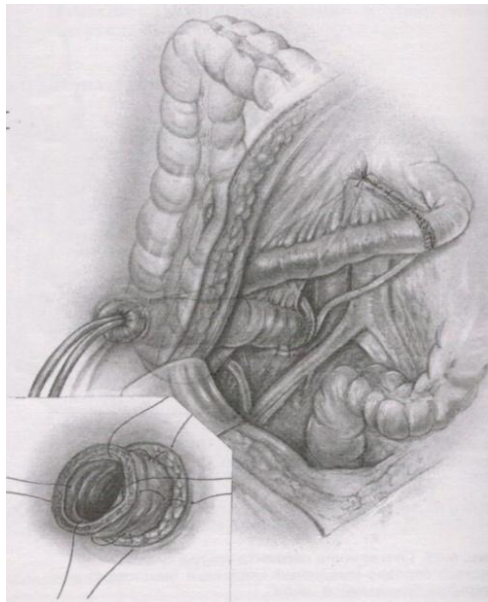
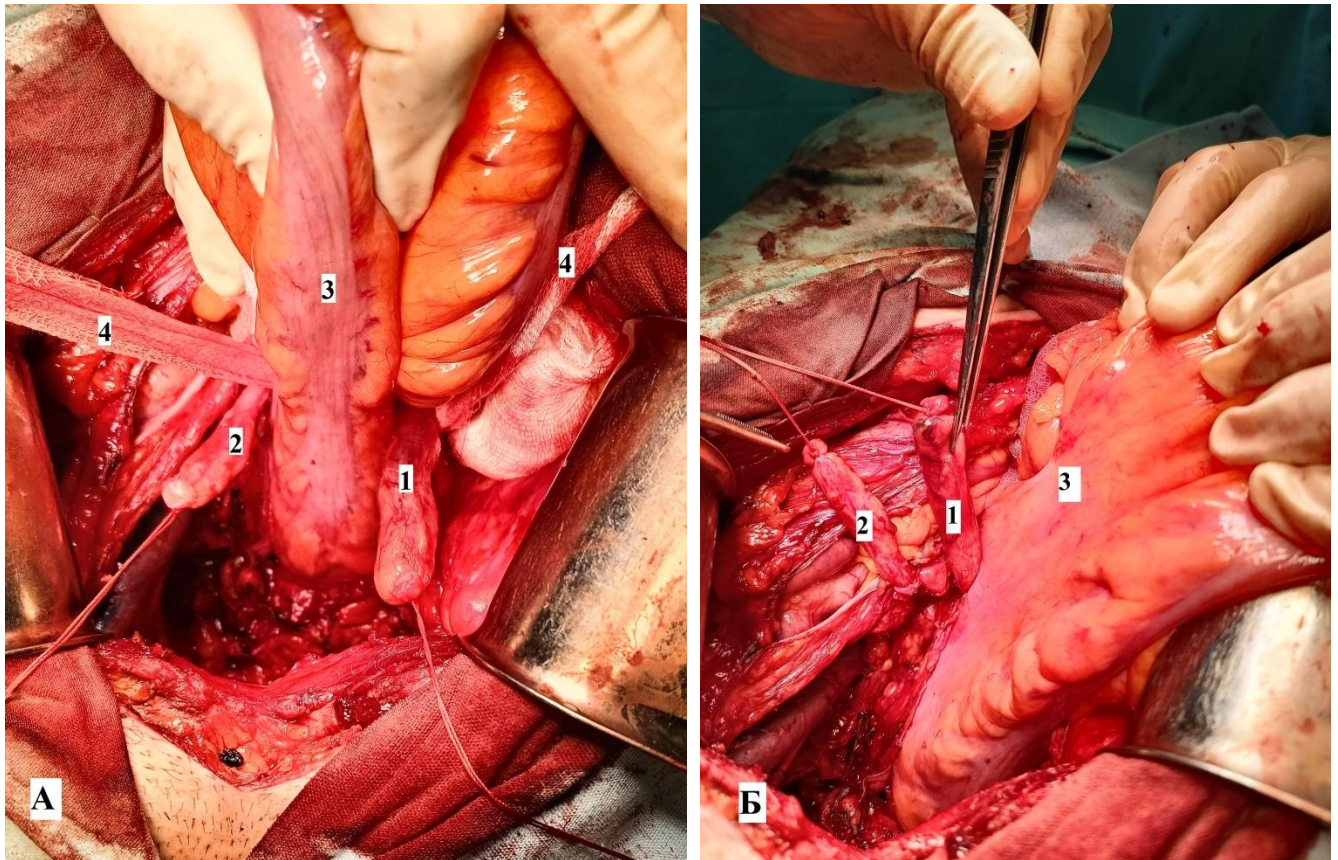


Рисунок 9 – Схематическое изображение операции Bricker

### 2.2.3 Способ V-образной гетеротопического илеокондуита

V-образный гетеротопический илеокондуит, или разобщённая илеоурокутанеостомия, реализуется следующим образом. После мобилизации

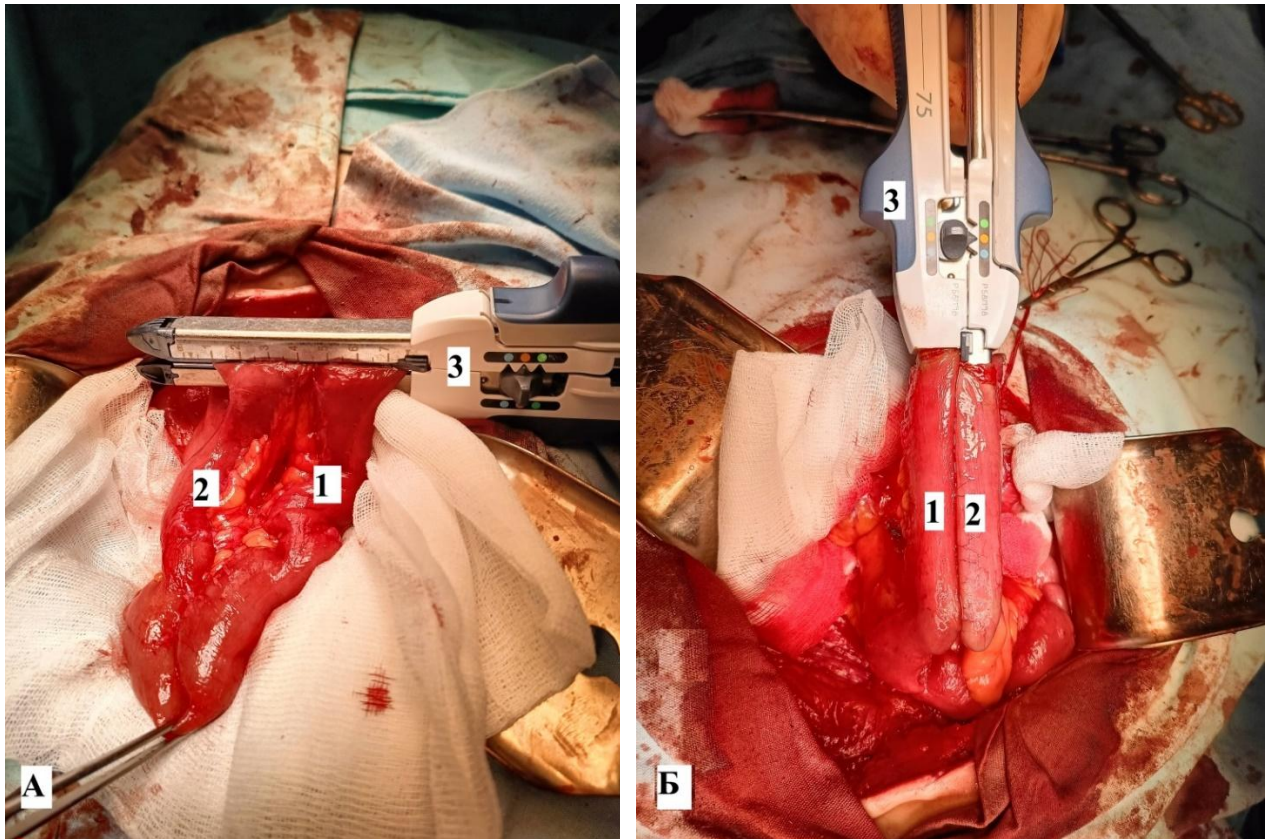
сигмовидной кишки в её брыжейке формировали туннель, через который левый мочеточник проводили на правую сторону (рисунок 10).



1 - расширенный левый мочеточник (уретрогидронефроз); 2 - правый мочеточник; 3 - сигмовидная кишка; 4- марлевая салфетка проведена через туннель под брыжейкой сигмовидной кишки. Б: транспозиция расширенного левого мочеточника (1) под брыжейкой сигмовидной кишки (3); 2 - правый мочеточник

Рисунок 10 – А: мобилизация сигмовидной кишки

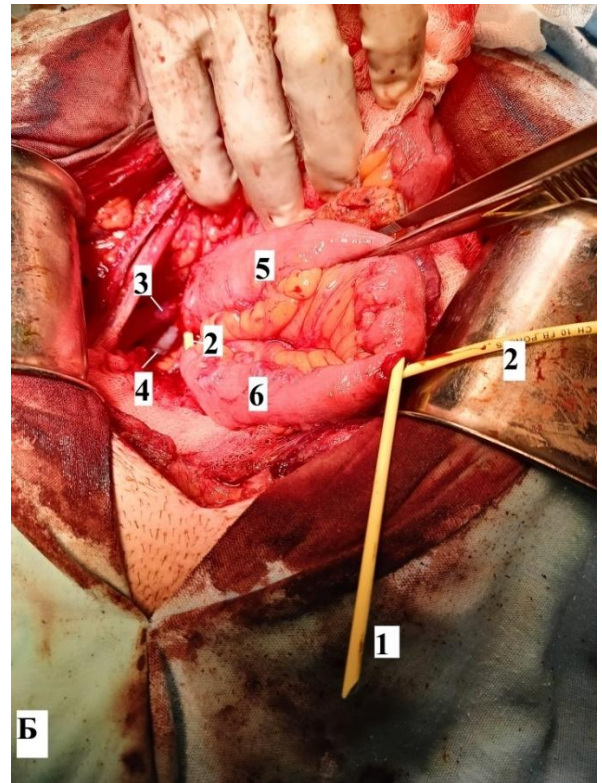
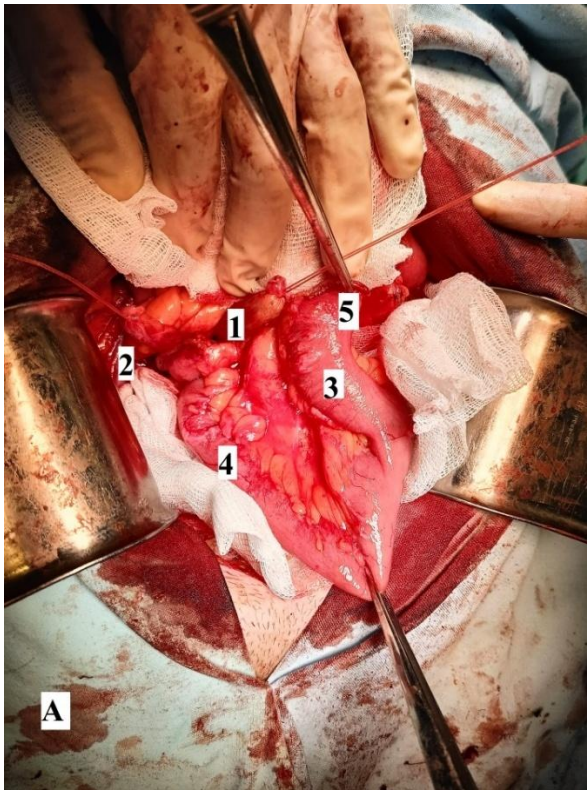
Отступив от илеоцекального угла 30 см, производили резекцию сегмента подвздошной кишки длиной 25-30 см, то есть на 10-15 см больше, чем при отведении мочи по Bricker. Целостность кишечника восстанавливали анастомозом «бок-в-бок» при помощи сшивающего аппарата или ручным швом по традиционной методике (рисунок 11).



1 - приводящая, 2 - отводящая петля кишки; 3 - сшивающий аппарат. Б: межкишечный механический анастомоз. 1 - приводящая петля; 2 - отводящая петля; 3 - сшивающий аппарат  
Рисунок 11 – А: резекция сегмента кишки для будущего илеокондуита

Резецированный фрагмент подвздошной кишки складывали V-образно, формируя приводящее и отводящее колено (сегмент) к левому и правому мочеточнику отдельно. В случае недостаточной их длины моделировали сегменты илеокондуита таким образом, чтобы компенсировать этот дефект.

Затем в середине кондуита по противобрыжечному краю выполняли отверстие диаметром до 0,7 см, через которое выводили мочеточниковые стенты наружу. Для удобства раздельного контроля диуреза левый мочеточник маркировали косым срезом его внешнего конца. В приводящее колено илеокондуита имплантировали левый мочеточник, проведённый под брыжейкой сигмовидной кишки, а в отводящее - правый. Анастомозы мочеточников с кондуитом выполнялись по прямой раздельной методике Nesbit во всех случаях (рисунок 12).

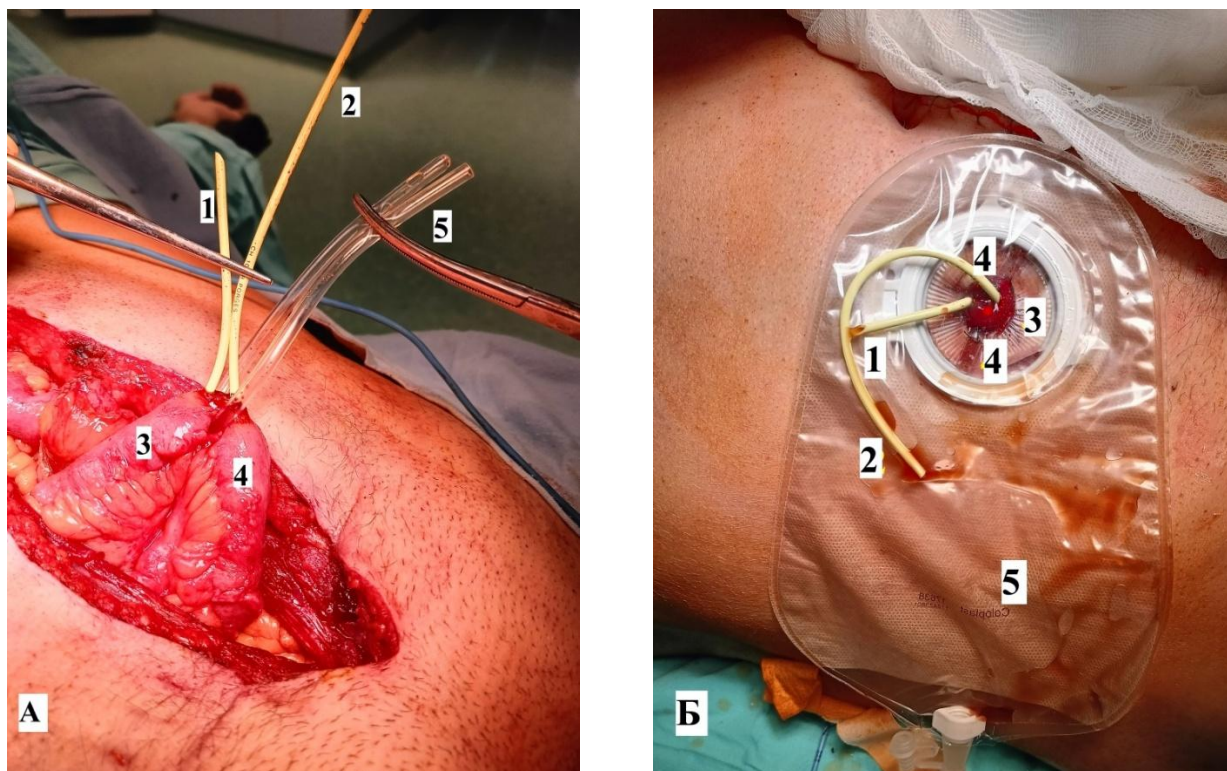


*А:* 1 – расширенный левый мочеточник (уретрогидронефроз), после транспозиции под брыжейкой сигмовидной кишки; 2 – неизмененный правый мочеточник; 3 – приводящая петля кондуита; 4 – отводящая петля кондуита; 5 – заглушенный сегмент кондуита при помощи механического шва. *Б:* 1 – стент левого мочеточника; 2 – стент правого мочеточника; 3 – левый мочеточник после имплантации; 4 – правый мочеточник, на этапе анастомозирования; 5 – приводящая петля илеокондуита; 6 – отводящая петля илеокондуита

**Рисунок 12 – Моделирование V – образного илеокондуита и формирование анастомозов**

Завершающим этапом операции является выведение илеокондуита на переднюю брюшную стенку в виде подвесной уростомы и фиксация его к коже. Для этого на середине расстояния между гребнем подвздошной кости и пупком выполняли отдельный разрез, через который петлю кондуита выводили наружу так, как это принято при формировании «двуствольных» кишечных стом на «шпоре».

В качестве последней использовали силиконовую трубку катетера Nelaton, проведённую под брыжейкой кондуита напротив отверстия в его стенке. После фиксации стомы швами к коже живота прикрепляли мочеприёмник, а лапаротомную рану ушивали (рисунок 13).



1 – стент левого мочеточника; 2 – стент правого мочеточника; 3 – приводящая петля кондуита; 4 – отводящая петля кондуита; 5 – силиконовая шпора. Б: окончательный вид уростомы: 1 – стент левого мочеточника; 2 – стент правого мочеточника; 3 – илеоуростома; 4 – шпора; 5 – мочеприёмник

Рисунок 13 – Формирование уростомы. А: проведение шпоры

На рисунке 14 представлено схематическое изображение описанного способа.

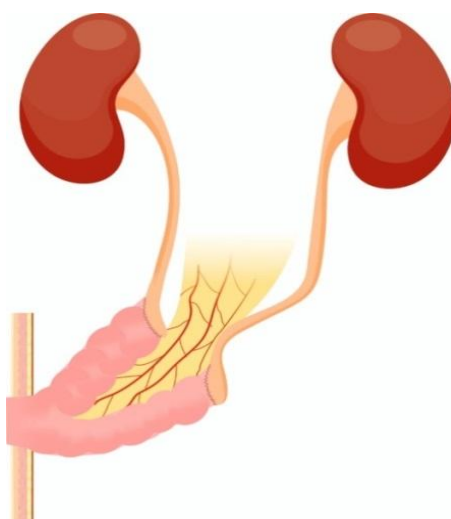
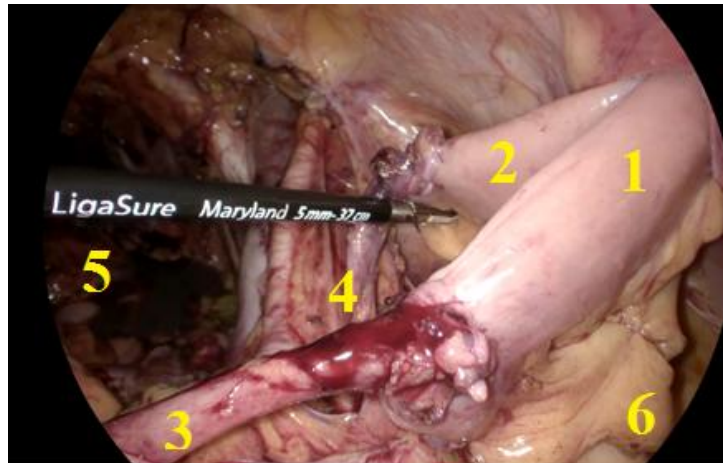


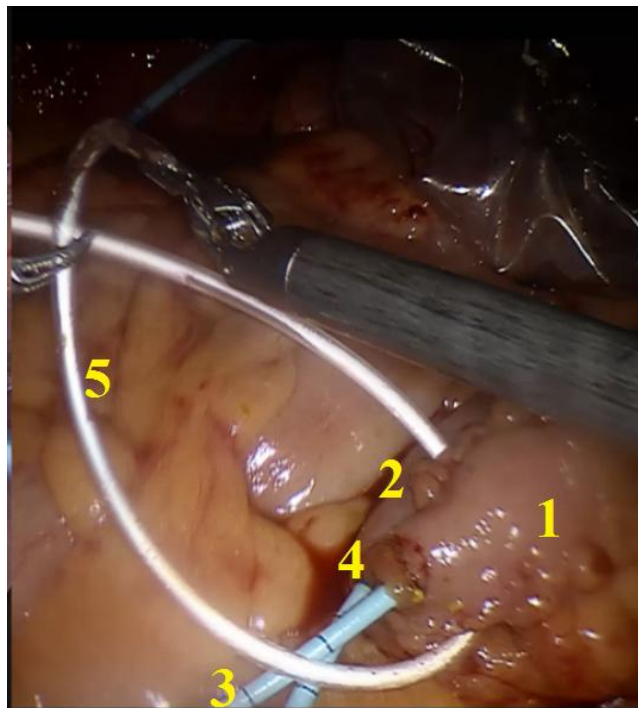
Рисунок 14 – схематическое изображение V-образного илеокондуита

Предложенный способ универсален и может быть использован как в традиционной, так и в лапароскопической или робот-ассистированной хирургии (рисунки 15 и 16).



1 – приводящая петля кондуита; 2 – отводящая петля кондуита; 3 – левый мочеточник; 4 – правый мочеточник; 5 – малый таз; 6 – брыжейка кондуита

Рисунок 15 – V-образный илеоконduit в лапароскопическом исполнении. Этап выведения стомы



1 – приводящая петля илеокондуита; 2 – отводящая петля илеокондуита; 3 – мочеточниковые стенты; 4 – дистальное отверстие илеокондуита; 5 – силиконовая шпора, проведенная в брыжейке кондуита

Рисунок 16 – Робот-ассистированная V-образный илеоконduit. Этап формирования шпоры

Впрочем, больные, оперированные с применением минимально инвазивных технологий, были исключены из настоящего исследования.

### 2.3 Статистические методы исследования

Все медицинские данные пациентов, включенных в исследование, были внесены в базу данных, основанную в электронных таблицах Excel. Статистический анализ проводился при использовании блока программ IBM SPSS Statistics 22.0 для Windows.

Расчет необходимого объема выборки проводился с использованием формулы Лера. В соответствии с данной методикой, для достижения статистической мощности 80% при двустороннем уровне значимости  $p < 0,05$ , требуемое количество наблюдений в каждой сравниваемой группе было определено по следующей формуле:

$$n = \frac{16}{(\delta/\sigma)^2}$$

где:  $\delta$  – предварительная оценка величины эффекта (наименьшая разность средних значений, которая клинически значима);

$\sigma$  – принятое стандартное отклонение наблюдений, общее для каждой из сравниваемых групп.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 26.0 для Windows.

Нормальность распределения количественных показателей оценивалась с помощью критерия Шапиро-Уилка (для выборок объемом  $n \leq 50$ ). Распределение считалось отличным от нормального при уровне значимости  $p < 0,05$  и нормальным при  $p > 0,05$ .

Результаты описательной статистики представлены следующим образом:

- Качественные признаки описаны в виде абсолютных и относительных частот (%).

- Количественные признаки с нормальным распределением представлены в формате  $M \pm SD$  (95% ДИ), где  $M$  – выборочное среднее,  $SD$  – стандартное отклонение, 95% ДИ – 95% доверительный интервал для среднего.

- Количественные признаки, распределение которых отличалось от нормального, описаны с использованием медианы ( $Me$ ) и интерквартильного размаха ( $Q25$ ;  $Q75$ ).

Для сравнения двух групп по количественным признакам, подчиняющимся нормальному закону распределения, применялся t-критерий Стьюдента.

Для межгруппового сравнения количественных показателей, не подчиняющихся нормальному распределению, применяли непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Сравнение связанных выборок в динамике выполняли с использованием непараметрического T-критерия Вилкоксона.

Оценка статистической значимости различий по категориальным и порядковым признакам при парных и множественных сравнениях проводилась с применением критерия  $\chi^2$  Пирсона. Во всех видах статистического анализа пороговый уровень статистической значимости для отвержения нулевой гипотезы устанавливали при  $p < 0,05$ .

Анализ отдаленных результатов включал оценку общей и канцерспецифической выживаемости методом Каплана-Мейера с построением кривых выживаемости. Для идентификации независимых прогностических факторов, влияющих на дожитие пациентов, использовали модель пропорциональных рисков Кокса (Cox regression).

В исследование были включены 67 пациентов, которым выполнена радикальная цистпростатэктомия с тазовой лимфаденэктомией. Восстановление мочеиспускания осуществлялось путем формирования илеального кондуита либо по классической методике Bricker, либо по оригинальной V-образной методике.

При анализе выживаемости по методу Каплана-Мейера случаи дожития пациентов до окончания 60-месячного (5-летнего) периода наблюдения рассматривались как цензурированные данные. Нецензурированными случаями считались смерти пациентов, наступившие в течение пяти лет после хирургического вмешательства.

Длительность выживаемости оценивали с расчетом средних арифметических значений со стандартными ошибками. В ситуациях, когда отслеживаемое событие (смерть) наступало у 50% и более пациентов в группе, дополнительно рассчитывали медиану выживаемости. Границы 95% доверительного интервала определяли по стандартным формулам, принятым для метода Каплана-Мейера:

:

$$L = \frac{n}{2} - \left( z_{1-\alpha} * \frac{\sqrt{n}}{2} \right)$$

$$U = 1 + \frac{n}{2} - \left( z_{1-\alpha} * \frac{\sqrt{n}}{2} \right)$$

где

L – верхняя граница доверительного интервала,

U – нижняя граница доверительного интервала,

n – объем выборки,

$z_{1-\alpha}$  – значение нормального распределения для выбранной доверительной вероятности (для 95% соответствует 1,96)

Сравнение выживаемости между подгруппами. Для сравнения кривых выживаемости между подгруппами пациентов, сформированными на основе категориальных прогностических факторов, использовали лог-ранговый тест (критерий Мантела-Кокса). Статистически значимые предикторы были предварительно идентифицированы с помощью однофакторной регрессии Кокса.

Регрессионный анализ факторов риска. Для количественной оценки влияния независимых факторов на выживаемость пациентов после

хирургического лечения рака мочевого пузыря применяли регрессионный анализ Кокса. Анализ проводили в два этапа: первоначальная оценка факторов в однофакторной модели с последующим включением статистически значимых переменных в многофакторную модель для определения независимых прогностических факторов.

Формула регрессионной модели Кокса представлена следующим уравнением:

$$h(t|x_1, x_2 \dots x_p) = h_0(t) \cdot e^{\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 \dots + \beta_n x_n}$$

где

$h_0(t)$  - базовая функция интенсивности;

$t$  – исследуемый момент времени;

$e$  – основание натурального логарифма (2,72);

$x$  – предиктор;

$\beta$  – коэффициент регрессии предиктора, отражающий среднее изменение натурального логарифма функции риска при изменении значения предиктора на единицу своего измерения;

$n$  – порядковый номер предиктора, включенного в уравнение.

Статистическая значимость регрессионных моделей Кокса оценивалась с помощью критерия  $\chi^2$ . Характер и сила влияния статистически значимых факторов интерпретировались на основе коэффициентов риска (Hazard Ratio, HR), которые представляют собой отношение риска наступления события в группе с наличием фактора к риску в группе без данного фактора в любой заданный момент времени  $t$ .

- $HR < 1$  указывает на снижение риска наступления летального исхода (фактор является протективным).
- $HR > 1$  свидетельствует о повышении риска (фактор является фактором риска).

Для каждого коэффициента HR рассчитывался 95% доверительный интервал (ДИ). Статистическая значимость показателя риска подтверждалась, если его доверительный интервал не включал значение 1,0.

Применение регрессионного анализа Кокса проводилось в два этапа. На первом этапе была проведена оценка влияния ряда предполагаемых факторов на длительность пятилетней выживаемости пациентов после цистпростатэктомия, выполненной по поводу рака мочевого пузыря. На втором этапе проводилось построение пошаговой многофакторной модели.

Качество созданной прогностической модели оценивали с помощью ROC-анализа (Receiver Operating Characteristic). Дискриминационная способность модели интерпретировалась в соответствии с общепринятыми качественными критериями на основе площади под ROC-кривой (Area Under the Curve, AUC):

- 0,7–0,8 — «хорошее» качество прогноза;
- 0,8–0,9 — «очень хорошее» качество прогноза;
- $> 0,9$  — «отличное» качество прогноза.

### **ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ РАДИКАЛЬНОЙ ЦИСТЭКТОМИИ С ОРИГИНАЛЬНОЙ V – ОБРАЗНОЙ ГЕТЕРОТОПИЧЕСКОЙ ДЕРИВАЦИЕЙ МОЧИ МЕТОДИКЕ BRICKER**

Проведена комплексная сравнительная оценка результатов хирургического лечения больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря в стадии T2-4N0M0, осложнённым уни- и/или билатеральным уретерогидронефрозом, оперированных в объёме радикальной цистэктомии с гетеротопической деривацией мочи по Bricker и оригинальной V-образной методике. Каждое из вмешательств сопровождалось стандартной тазовой лимфаденэктомией. Дизайн исследования предусматривал три вектора: изучение непосредственных хирургических, функциональных и онкологических исходов.

В периоперационном периоде сравнивали частоту развития и структуру интра- и послеоперационных осложнений, объём кровопотери, продолжительность хирургического вмешательства и сроков пребывания в стационаре.

Функциональные результаты оценивались исходя из динамики показателей уровня креатинина сыворотки крови и скорости клубочковой фильтрации, которые определялись этапно: перед госпитализацией, в день выписки из стационара, через полгода после операции, через год и два с последующим сопоставлением.

Онкологические исходы оценивались по критериям общей и канцерспецифической выживаемости (с момента установления диагноза), а также по распределению верифицированных гистологических форм.

### 3.1 Сравнительный анализ периоперационных результатов хирургического лечения больных групп исследования и сравнения

В таблице 6 и на рисунке 17 приведён сравнительный анализ результатов исследования по критерию «продолжительность операции».

Таблица 6 – Сравнение по длительности хирургического вмешательства

| Время операции, мин<br>(M±SD (min-max)) | «V»                  | «Bricker»            | p     |
|-----------------------------------------|----------------------|----------------------|-------|
|                                         | 252,7±36,7 (190-340) | 247,2±38,7 (183-350) | 0,302 |

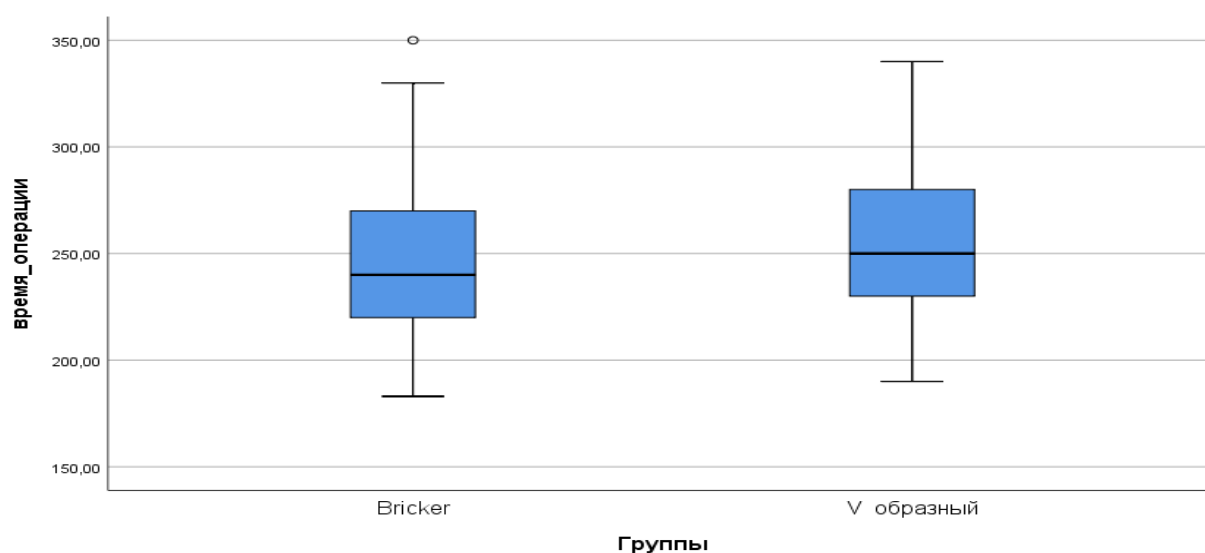


Рисунок 17 – Длительность хирургического вмешательства в группах «V» и «Bricker»

Согласно полученным данным, радикальная цистэктомия в группе исследования занимала в среднем  $252,7 \pm 36,7$  минут операционного времени, тогда как в контрольной группе - от 183 до 350 минут, без статистически значимых межгрупповых различий по данному показателю ( $p=0,302$ ).

При анализе по критерию "объём кровопотери" были получены результаты, представленные в таблице 7 и на рисунке 18.

Таблица 7 – Сравнение по объёму кровопотери в исследуемых группах

| Объём кровопотери,<br>мл Ме (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )<br>min-max | «V»                              | «Bricker»                        | p     |
|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-------|
|                                                                             | 400,0 (325,0; 525,0)<br>150-1200 | 475,0 (350,0; 600,0)<br>200-1000 | 0,322 |

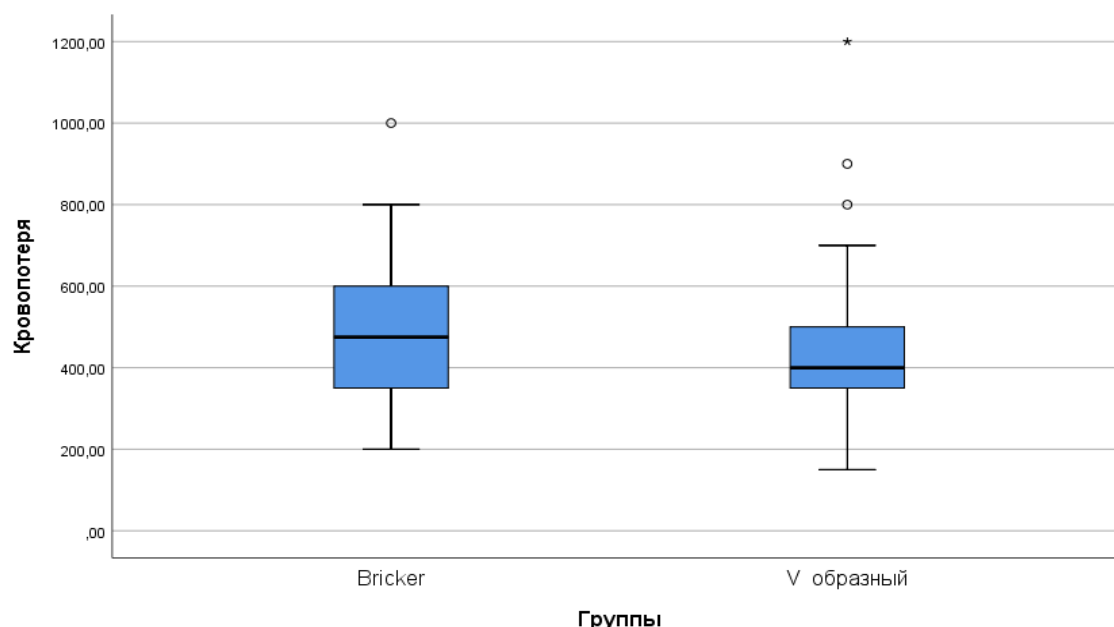


Рисунок 18 – Интраоперационная кровопотеря в исследуемых группах

Как показано в таблице 7 и на рисунке 18, в группе V-образного гетеротопического илеокондуита вмешательство сопровождалось кровопотерей от 150 до 1200 мл (медиана 400,0 мл; IQR 325,0-525,0 мл) без необходимости гемотрансфузии. В контрольной группе гемотрансфузии также не проводились, а объём кровопотери составлял от 200 до 1000 мл (медиана 475,0 мл; IQR 350,0-600,0 мл). Статистически значимых различий между группами не выявлено ни по медианным значениям (400 мл против 475 мл), ни по диапазону колебаний (1,2 л против 1 л для максимальных и 150 мл против 200 мл для минимальных значений;  $p > 0,05$  для всех сравнений).

В таблице 8 и на рисунке 19 представлен сравнительный анализ результатов исследования по критерию «продолжительность госпитализации».

Таблица 8 – Сравнение по продолжительности госпитализации

| Срок госпитализации, к/д                | «V»               | «Bricker»         | p     |
|-----------------------------------------|-------------------|-------------------|-------|
| Me (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ) | 20,0 (14,0; 26,0) | 19,0 (12,8; 35,3) | 0,900 |
| min-max                                 | (11 – 97)         | (5 – 86)          |       |

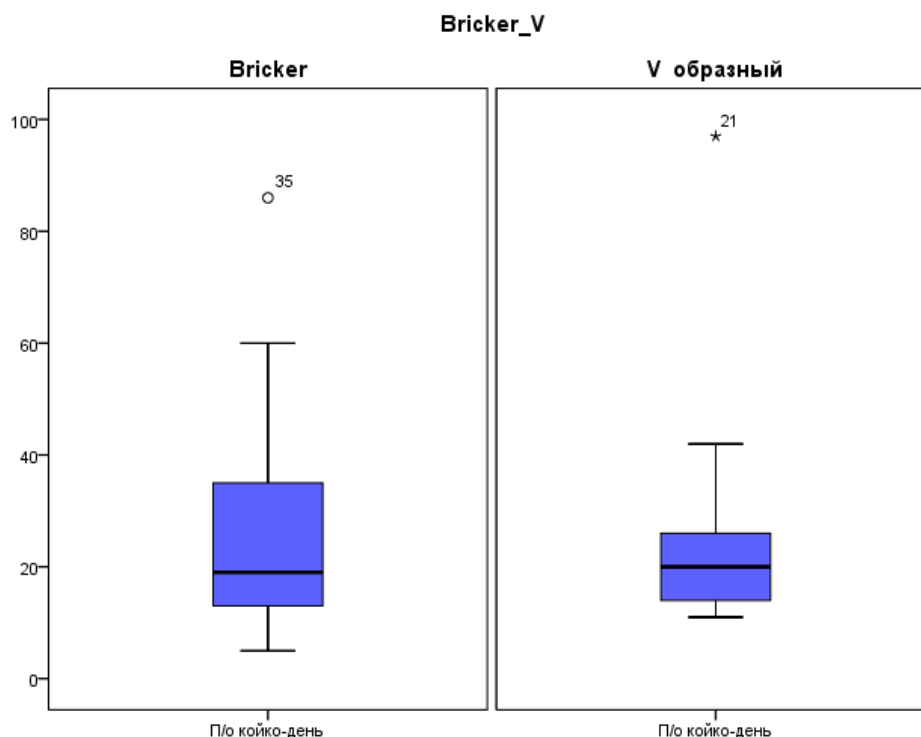


Рисунок 19 – Длительность госпитализации в исследуемых группах

Из таблицы 8 и рисунка 19 следует, что пациенты группы V-образного кондуита проводили в стационаре от 11 до 97 дней, группы Bricker — от 5 до 86 дней. Медианные значения этого показателя в обеих группах достоверно не различались, составив 20 и 19 дней соответственно ( $p=0,900$ ).

Интраоперационное осложнение в группе исследования случилось один раз: во время установки наружного стента произошла перфорация лоханки левой почки струной. В результате завиток дренажа оказался вне собирательной системы, в паранефрии (рисунок 20). Отметим, что эта проблема была обнаружена и устранена на следующий день: под контролем ЭОП мочеточниковый стент подтянули до уровня лоханочно-мочеточникового сегмента, а почку дренировали

нефростомой. Дальнейший послеоперационный период протекал без осложнений. Дренажи удалили через две недели.



Рисунок 20 – А, Б – Перфорация стентом лоханки левой почки

В свою очередь интраоперационных нежелательных событий в группе контроля не отмечено. Однако, достоверного различия этих показателей не получено ( $p=0,900$ ).

При оценке частоты развития и структуры ранних послеоперационных осложнений сравнительный анализ продемонстрировал результаты, приведённые на рисунке 20 и в таблице 9.

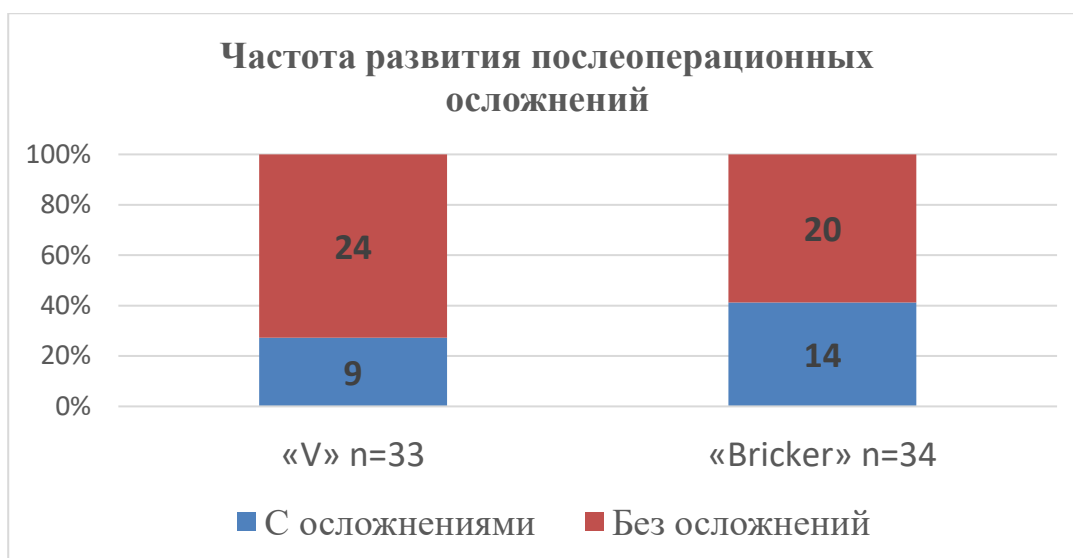


Рисунок 21 – Частота развития послеоперационных осложнений в исследуемых группах

Таблица 9 – Межгрупповая сравнительная характеристика тяжести послеоперационных осложнений по Clavien-Dindo

| Степень осложнения по Clavien-Dindo | «V» (n=33) | «Bricker» (n=34) | p    |
|-------------------------------------|------------|------------------|------|
| I-II                                | 3 (9,09%)  | 7 (20,59%)       | 0,19 |
| III-IV                              | 4 (12,12%) | 6 (17,65%)       | 0,53 |
| V                                   | 2 (6,06%)  | 1 (2,94%)        | 0,54 |
| Всего                               | 9 (27,27%) | 14 (41,18%)      | 0,23 |

Согласно данным таблицы 9, ранние послеоперационные осложнения в группе исследования «V» возникли у 9 из 33 пациентов (27,27%). Осложнения лёгкой степени тяжести (I-II по Clavien-Dindo) отмечены трижды (9,09%). В первом случае — атака пиелонефрита, во втором — острый орхоэпидидимит, и в третьем — парез кишечника, потребовавшие дополнительной медикаментозной терапии (по 3,03% для каждого).

Послеоперационные осложнения, заставившие прибегнуть к их хирургической коррекции, возникли у четверых (12,12%). Острая кишечная непроходимость явилась показанием к релапаротомии у одного из них (3,03%).

Несмотря на резекцию подвздошной кишки с илеостомией по Майдлю, мочевого кондуит удалось сохранить. У второго (3,03%) пациента повторная операция выполнена по поводу мочевого перитонита, случившегося из-за несостоятельности уретероилеоанастомозов, которые получилось сформировать заново. У третьего (3,03%) верифицирован некроз дистального отдела левого мочеточника, который пришлось перевязать, установив нефростому. И у четвертого больного (3,03%) сформировался абсцесс ложа мочевого пузыря. Следует отметить, что отказ от лигирования или клипирования уретры во время радикальной цистэктомии в последующем предоставляет возможность дренирования полости гнойника через мочеиспускательный канал. Что и было реализовано в этом случае с последующим выздоровлением.

Летальности избежать не вышло: два человека (6,06%) из группы «V» погибли от полиорганной недостаточности вследствие мочевого перитонита на фоне несостоятельности уретероилеоанастомозов. Несмотря на повторные лапаротомии с экстирпацией кондуитов, спасти этих людей не удалось. Таким образом, у шестерых (18,18%) из группы исследования произошли наиболее значимые (Clavien-Dindo III-V) осложнения. Анализ их структуры демонстрирует преобладание среди самых неблагоприятных послеоперационных событий «мочевых»: четыре из пяти были связаны с уретероилеоанастомозом.

В свою очередь, в группе контроля «Bricker» осложнения лёгкой степени возникли у 7 (20,59%) пациентов. В одном (2,94%) случае удалось разрешить динамическую кишечную непроходимость консервативно, в остальных 6 (17,65%) - потребовалась дополнительная терапия по купированию пиелонефрита. Необходимость в повторном хирургическом вмешательстве для устранения послеоперационных осложнений III-IV степени по Clavien-Dindo возникла у шестерых (17,65%). Одному из них (2,94%) релапаротомия выполнялась по поводу ранней спаечной кишечной непроходимости, и кондуит удалось сохранить, в отличие от другого больного (2,94%), которому его пришлось удалить из-за мочевого перитонита вследствие несостоятельности

обоих уретероилеоанастомозов. В другом случае (2,94%) для разрешения гнойного пиелонефрита возникла необходимость в декапсуляции почки. У двоих (5,88%) произошла эвентрация, а нагноение раны, потребовавшее длительного лечения в отделении гнойной хирургии, - у другого (2,94%) пациента. Причиной единственного (2,94%) летального исхода в группе контроля стала тромбоэмболия лёгочной артерии, развившаяся на третьи послеоперационные сутки. То есть наиболее значимые (Clavien-Dindo III-V) осложнения в группе контроля отмечены у каждого пятого (20,6%).

Согласно приведённым данным, иллюстрированных дополнительно рисунком 21 и таблицей 9, способ гетеротопической деривации мочи не повлиял ни на частоту, ни на тяжесть послеоперационных осложнений ( $p>0,05$  для всех), в отличие от их структуры, описанной в таблице 10.

Таблица 10 – Межгрупповая сравнительная характеристика структуры послеоперационных осложнений в исследуемых группах

| Вид осложнения                                                                  | «V»<br>(n=33) | «Bricker» (n=34)   | p             |
|---------------------------------------------------------------------------------|---------------|--------------------|---------------|
| Орхоэпидидимит, n (%)                                                           | 1 (3,03%)     | -                  | p=0,31        |
| Парез кишечника, n (%)                                                          | 1 (3,03%)     | -                  | p=0,31        |
| Пиелонефрит, n (%)                                                              | 1 (3,03%)     | <b>7*</b> (20,59%) | <b>p=0,03</b> |
| Динамическая непроходимость, n (%)                                              | -             | 1 (2,94%)          | p=0,32        |
| Острая кишечная непроходимость, n (%)                                           | 1 (3,03%)     | 1 (2,94%)          | p=0,98        |
| Мочевой перитонит, n (%)                                                        | 3 (9,09%)     | 1 (2,94%)          | p=0,29        |
| Гематома, некроз мочеточника, n (%)                                             | 1 (3,03%)     | -                  | p=0,31        |
| Эвентрация, n (%)                                                               | -             | 2 (5,88%)          | p=0,16        |
| Абсцесс ложа мочевого пузыря, n (%)                                             | 1 (3,03%)     | -                  | p=0,31        |
| Нагноение послеоперационной раны, n (%)                                         | -             | 1 (2,94%)          | p=0,32        |
| ТЭЛА, n (%)                                                                     | -             | 1 (2,94%)          | p=0,32        |
| Всего                                                                           | 9 (27,27%)    | 14 (41,18%)        | p=0,23        |
| *– у одного из этих пациентов гнойный пиелонефрит потребовал декапсуляции почки |               |                    |               |

Из таблицы 10 следует, что наиболее частым из осложнений в группе контроля «Bricker» являлся пиелонефрит (20,59%). В свою очередь, в когорте исследования «V» подобное осложнение случилось лишь однажды и было купировано консервативно. При сопоставлении по указанному признаку получено статистически значимое различие результатов ( $p=0,03$ ).

Анализ структуры послеоперационных осложнений продемонстрировал, что наиболее частыми причинами ревизионных вмешательств являлись несостоятельность уретероилеоанастомозов и различные формы кишечной непроходимости. При этом статистически значимых различий в частоте и структуре этих осложнений, а также в показателях послеоперационной летальности между сравниваемыми методами деривации мочи выявлено не было ( $p > 0,05$  по всем сравниваемым параметрам).

При курации больных после выписки из стационара в группе «V» отмечено развитие двух (6,06%) отсроченных осложнений. Первое случилось до преодоления 30-дневного порога наблюдения: несостоятельность кондуита привела к формированию накожного свища, закрыть который удалось посредством длительного дренирования (в течение двух месяцев). Второе произошло через год после операции и настолько уникально, что обнаружить сообщения о похожих поздних осложнениях в доступной литературе не удалось. Так, у одного из пациентов группы исследования спустя 12 месяцев после перенесённой цистэктомии произошла эвентрация кондуита (рисунок 22).

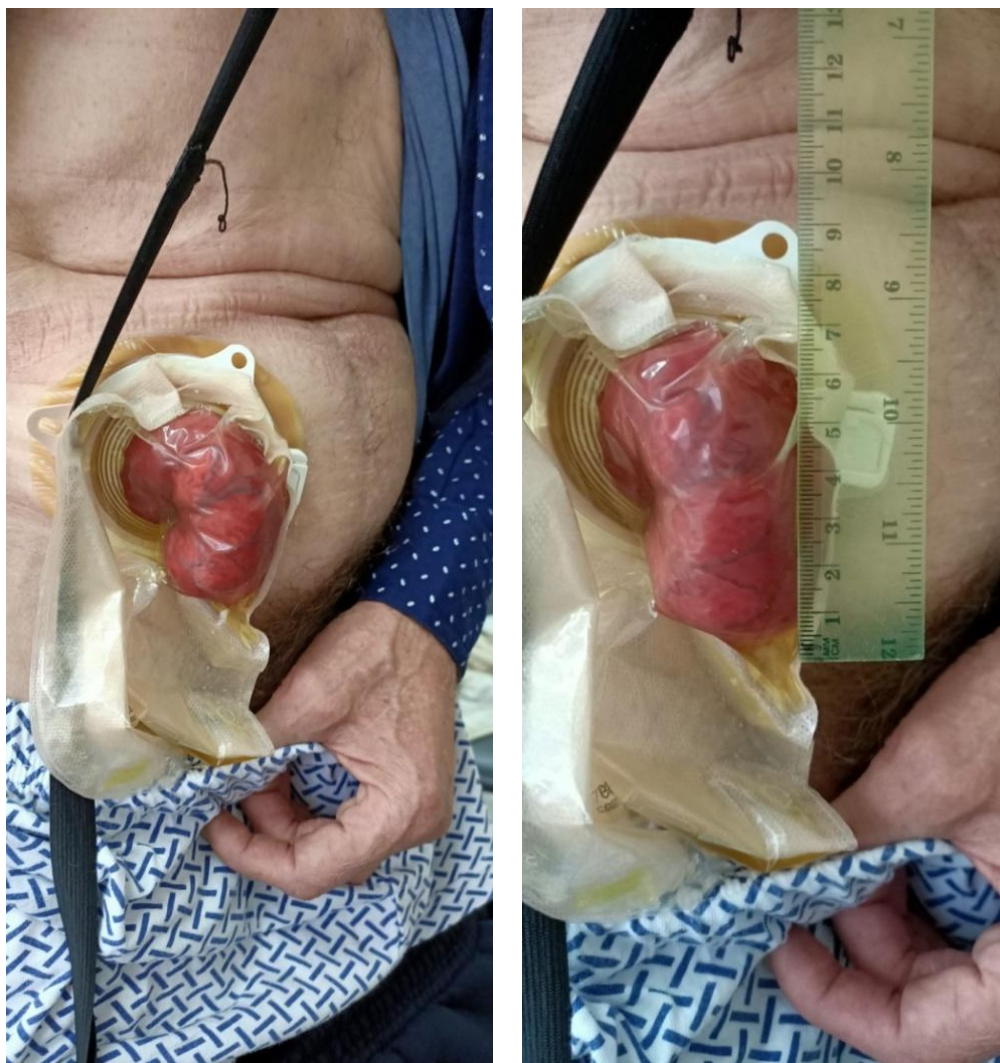


Рисунок 22 – Редкое послеоперационное осложнение: эвентрация илеокондуита

Несмотря на довольно серьёзное выпячивание, напоминавшее парауростомическую грыжу, ретенционного поражения верхних мочевых путей выявлено не было, и функция почек не страдала. С целью устранения этого осложнения выполнена лапаротомия: ревизия брюшной полости показала, что «грыжевой мешок» был представлен как бы инвагинацией кишечной стенки кондуита в конduit. После его расправления обратно дистальный сегмент кондуита был фиксирован швами к крестцу. При осмотре мочеточников и анастомозов изменений, требовавших коррекции, не выявлено. Несмотря на гладкий послеоперационный период, через 3 месяца возник рецидив этого необъяснимого явления. От повторного вмешательства воздержались по причине

отсутствия нарушений уродинамики с одной стороны и онкологического прогрессирования с другой.

Среди больных группы контроля «Bricker» зафиксировано единственное позднее осложнение: спустя 11 месяцев после операции у одного (2,94%) из них сформировалась билатеральная стриктура уретероилеоанастомозов с двусторонним уретерогидронефрозом и ХПН. После дренирования верхних мочевых путей и коррекции азотемии выявлено прогрессирование онкологического процесса, что поставило под сомнение целесообразность реконструкций: пациент умер через 8 месяцев после верификации осложнения.

Среди всех больных обеих групп исследования поздние послеоперационные осложнения зафиксированы трижды (4,48%), а сравнительный анализ частоты их развития в отдалённом периоде не выявил статистически значимого различия ( $p=0,979$ ). Однако обращает на себя внимание отличие в их структуре. Так, в группе «Bricker» отмечено формирование стриктур уретероилеоанастомозов с развитием уретерогидронефроза и ХПН. В группе V-образного кондуита ретенционно-обструктивные изменения верхних мочевых путей зафиксированы не были. Из послеоперационных осложнений в данной когорте отмечены лишь два случая: эвентрация кондуита и формирование накового свища.

### **3.2 Сравнительный анализ онкологических исходов**

Все больные настоящего исследования были оперированы посредством радикальной цистэктомии с гетеротопической деривацией мочи в связи с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря в стадиях T2-T4N0M0, осложнённым уни- и/или билатеральным уретерогидронефрозом. Онкологические результаты лечения оценивали по распределению

гистологических форм, критериям общей и канцерспецифической выживаемости с момента установления диагноза.

Сопоставление по стадиям онкологического заболевания не выявило достоверного межгруппового различия, а его результаты представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Сравнительный анализ стадий онкологического заболевания

| Стадия онкологического заболевания | «V» (n=33) | «Bricker» (n=34) | p     | Всего (n=67) |
|------------------------------------|------------|------------------|-------|--------------|
| II стадия, n (%)                   | 10 (30,3%) | 11 (32,4%)       | 0,630 | 21 (31,3%)   |
| IIIa стадия, n (%)                 | 14 (42,4%) | 17 (50%)         |       | 31 (46,3%)   |
| IIIb стадия, n (%)                 | 9 (27,3%)  | 6 (17,6%)        |       | 15 (22,4%)   |

Как следует из таблицы в группе исследования и в группе контроля бóльшая часть пациентов была оперирована в стадиях II – IIIa.

При сравнении структуры пациентов по степеням гистологической дифференцировки рака в зависимости от типа проведенной операции также не было выявлено существенных различий ( $p=0,538$ ), а результаты отображены в таблице 12.

Таблица 12 – Сравнение структуры пациентов по степеням гистологической дифференцировки рака в зависимости от типа выполненной операции.

| Гистологическая дифференцировка рака | «V» (n=33) | «Bricker» (n=34) | p     | Всего (n=67) |
|--------------------------------------|------------|------------------|-------|--------------|
| Плоскоклеточный, n (%)               | 1 (3,0%)   | 3 (8,8%)         | 0,538 | 4 (6,0%)     |
| Переходноклеточный G1, n (%)         | 1 (3,0%)   | 3 (8,8%)         |       | 4 (6,0%)     |
| Переходноклеточный G2, n (%)         | 14 (42,4%) | 12 (35,3%)       |       | 26 (38,8%)   |
| Переходноклеточный G3, n (%)         | 17 (51,5%) | 16 (47,1%)       |       | 33 (49,3%)   |

Представленные в таблице данные демонстрируют, что подавляющее большинство мужчин настоящего исследования страдали мышечно-инвазивным

раком мочевого пузыря с высоким потенциалом злокачественности. Последнее делает анализ онкологических исходов лечения этих больных особенно важным.

При оценке выживаемости больных получены следующие данные. Средняя длительность общей выживаемости пациентов в группе «V» составила  $32,3 \pm 4,0$  (95% ДИ 24,5-40,1), а медиана дожития - 24,0 (95% ДИ 15,0-33,0) месяца. Средняя канцерспецифическая пятилетняя выживаемость больных этой группы -  $34,4 \pm 4,4$  (95% ДИ 25,8-43,0), а медиана дожития - 28,0 (95% ДИ 14,8-41,2) месяцев.

Средняя длительность общей выживаемости пациентов группы «Bricker» составила  $28,6 \pm 3,5$  (95% ДИ 21,7-35,5) месяца, а медиана общей выживаемости составила 20,0 (95% ДИ 13,1-26,9) месяцев. Средняя длительность канцерспецифической пятилетней выживаемости в группе контроля составила  $29,0 \pm 4,9$  (95% ДИ 21,0-37,1) месяцев, медиана онкологической выживаемости - 20,0 (95% ДИ 13,0-27,0) месяцев.

На рисунке 23 и 24 отображены результаты сравнительного анализа общей и канцерспецифической выживаемости в группах.

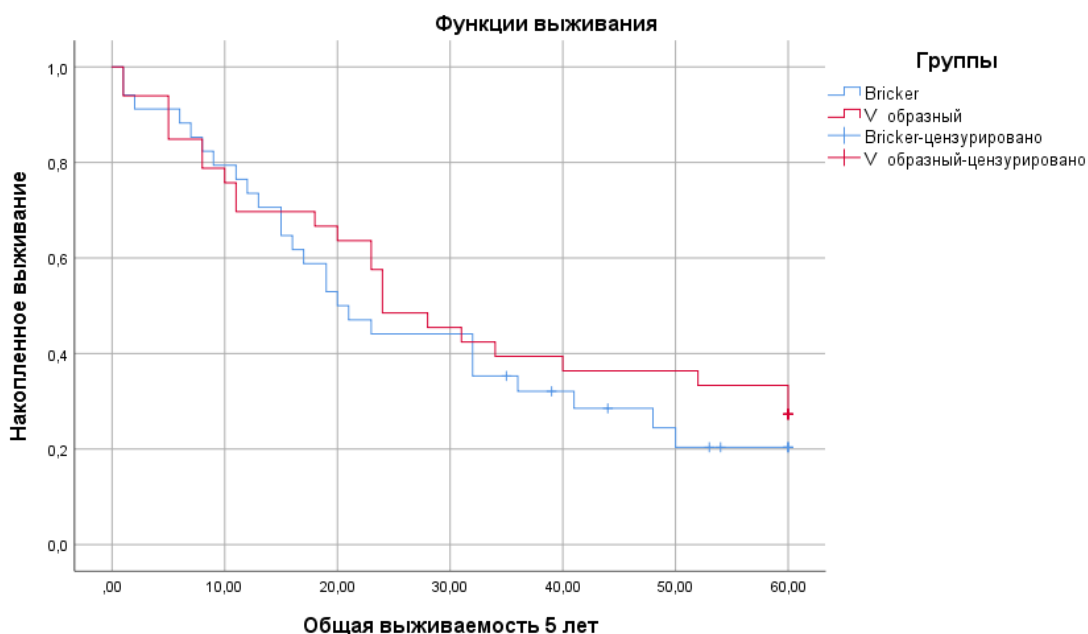


Рисунок 23 – Кривые Каплана-Мейера оценки функции общей выживаемости пациентов после радикальной цистэктомии при различных вариантах гетеротопической деривации мочи

В соответствии с рисунком 23, статистически значимых различий общей выживаемости при сравнении длительности дожития после хирургического лечения пациентов в зависимости от техники выполнения операции, установлено не было ( $p=0,439$ ). При этом доля цензурированных случаев при операции Bricker'a, составила 23,5%, а при V-образной оригинальной методике – 27,3%.

При оценке канцерспецифической выживаемости, до окончания пятилетнего срока после операции дожили 26,9% больных группы «Bricker» и 29,2% пациентов когорты «V». Средняя длительность канцерспецифической выживаемости при операции по способу Bricker составила  $29,0 \pm 4,9$ , а при V-образной методике –  $34,4 \pm 4,4$  месяцев. Медиана канцерспецифической выживаемости при использовании метода Bricker составила 20,0 (95% ДИ 13,0-27,0) против 28,0 (95% ДИ 14,8-41,2) месяцев при V-образной методике. На рисунке 24 отображены результаты межгруппового сравнения по этим показателям.

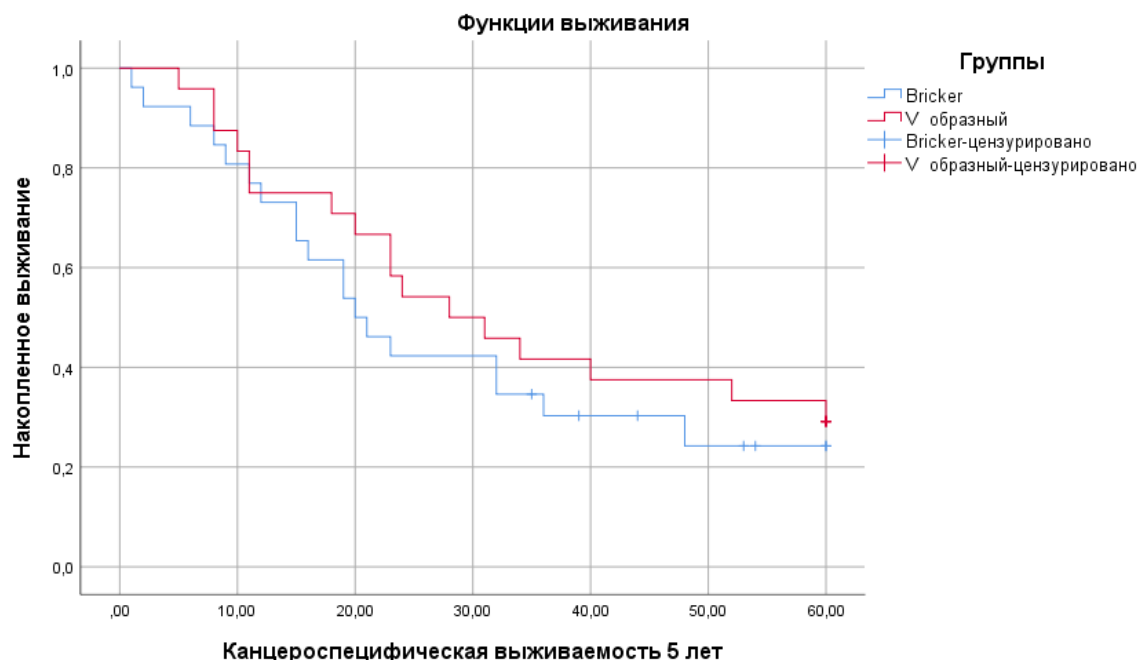


Рисунок 24 – Кривые Каплана-Мейера оценки функции канцерспецифической выживаемости пациентов после радикальной цистэктомии с различными вариантами гетеротопической илеоцистопластики

Как видно из рисунка 24, длительность периода дожития для канцерспецифической выживаемости в сравниваемых группах не имела статистически значимых различий ( $p=0,436$ ).

Сравнительная характеристика параметров пятилетней выживаемости при использовании сравниваемых методик гетеротопической деривации мочи представлена в таблице 13.

Таблица 13 – Общая и канцерспецифическая выживаемость пациентов после радикальной цистэктомии с различными вариантами илеокондуита

| Выживаемость пациентов                            | Методика           | M $\pm$ SD (95%ДИ)         | Me (95% ДИ)       | p     |
|---------------------------------------------------|--------------------|----------------------------|-------------------|-------|
| Общая пятилетняя выживаемость, мес.               | V-образный кондуит | 32,3 $\pm$ 4,0 (24,5-40,1) | 24 (15,0; 33,0)   | 0,439 |
|                                                   | Bricker            | 28,6 $\pm$ 3,5 (21,7-35,5) | 20,0 (13,1; 26,9) |       |
| Канцерспецифическая пятилетняя выживаемость, мес. | V-образный кондуит | 34,4 $\pm$ 4,4 (25,8-43,0) | 28,0 (14,8; 41,2) | 0,436 |
|                                                   | Bricker            | 29,0 $\pm$ 4,9 (21,0-37,1) | 20,0 (13,0; 27,0) |       |

Сравнительный анализ онкологических исходов лечения больных в группах исследования и контроля не выявил достоверного различия ни по одному из критериев сопоставления ( $p > 0,05$  для всех).

### 3.3 Сравнительный анализ функциональных результатов

Функциональные результаты оценивались исходя из динамики показателей скорости клубочковой фильтрации и уровня креатинина сыворотки крови, которые определялись при поступлении и в день выписки из стационара, затем через 6 и 12 месяцев, далее — ежегодно.

На рисунках 25 и 26 представлено межгрупповое сопоставление по исходному показателю рСКФ и при выписке.

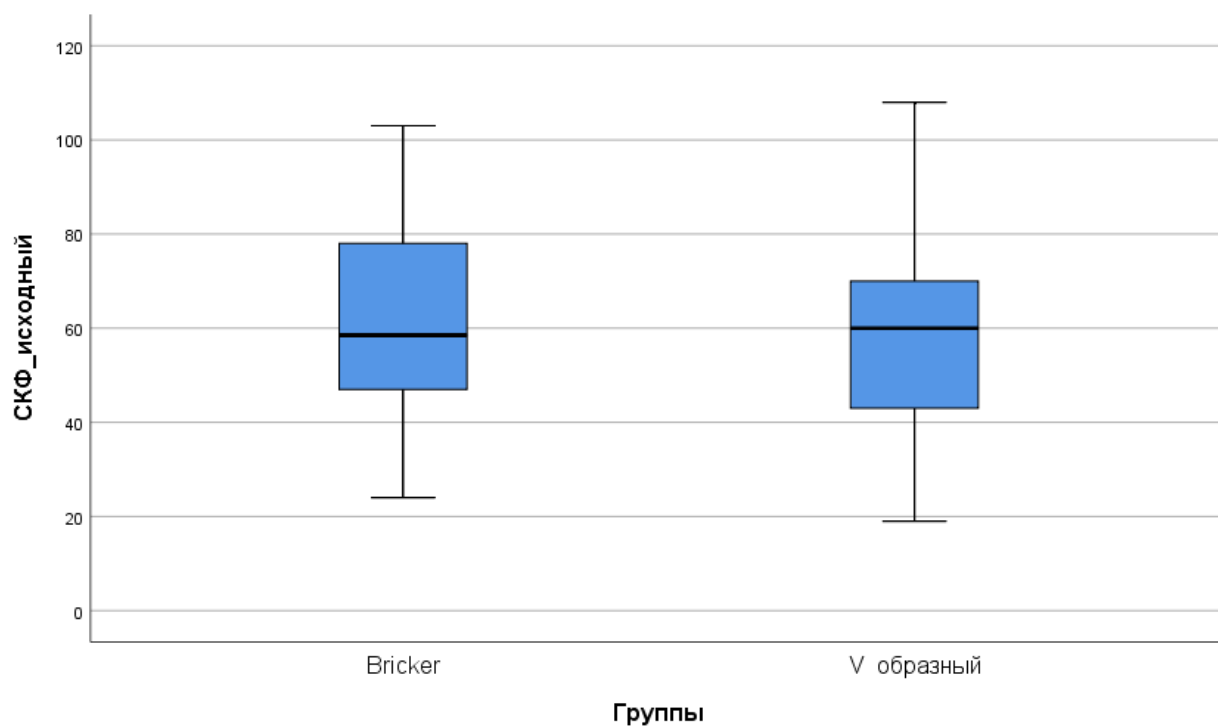


Рисунок 25 – Исходный уровень рСКФ в группах исследования и сравнения

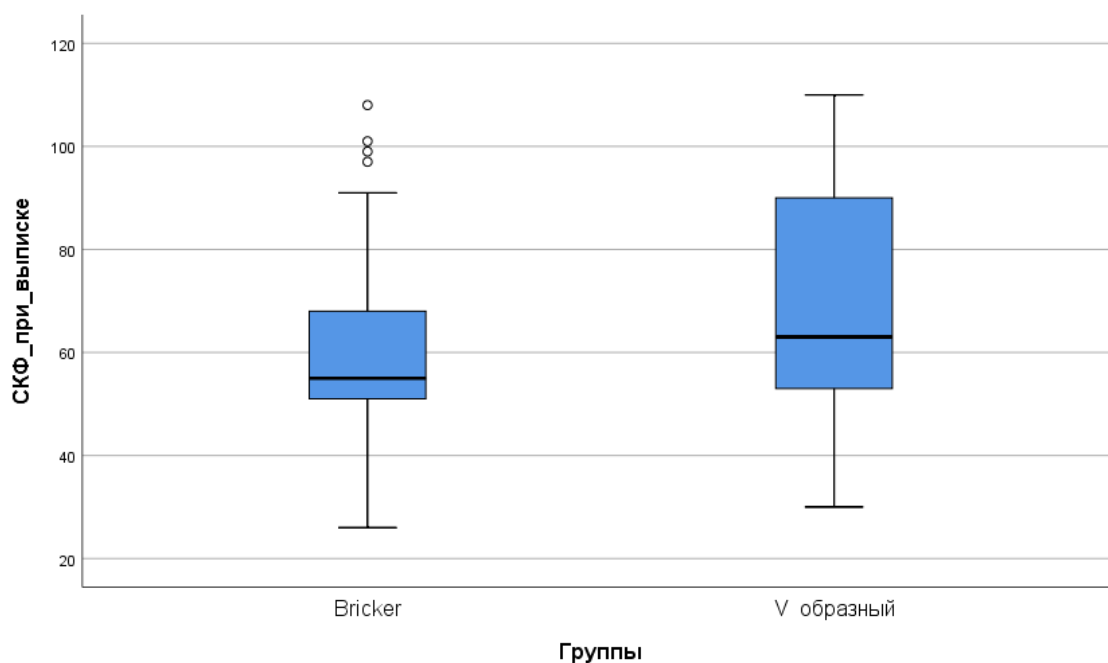


Рисунок 26 – рСКФ при выписке из стационара

Как видно, исходные показатели рСКФ составили 60,0 (40,5; 71,5) и 58,5 (47,0; 78,3) мл/мин для групп «V» и «Bricker» соответственно ( $p=0,462$ ), а при выписке — 63,0 (53,0; 91,0) и 55,0 (50,3; 68,8) мл/мин ( $p=0,264$ )

На рисунках 27 и 28 приведён сравнительный анализ исходных уровней креатинина и при выписке.

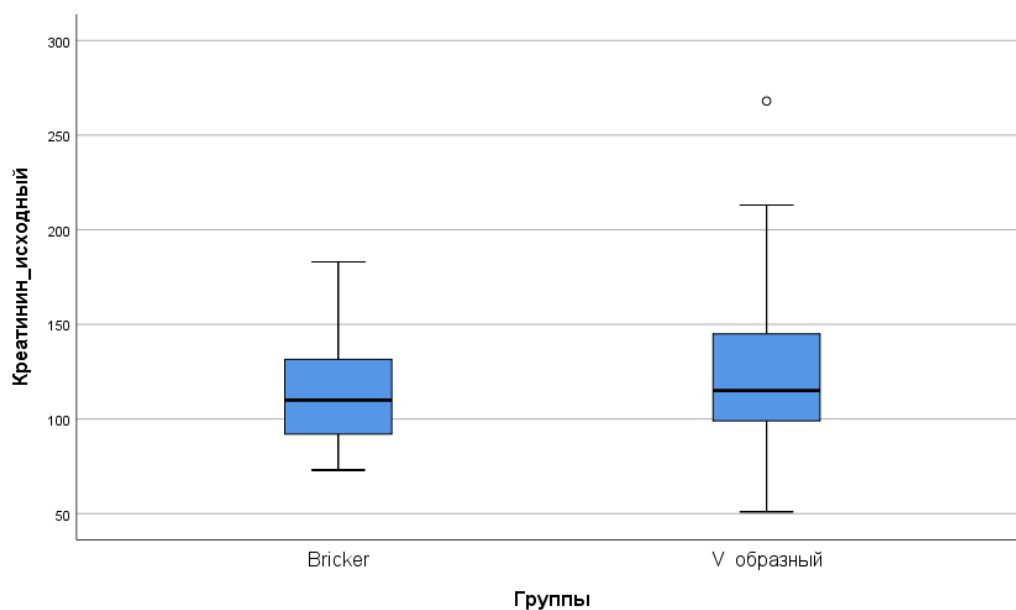


Рисунок 27 – Исходный уровень креатинина

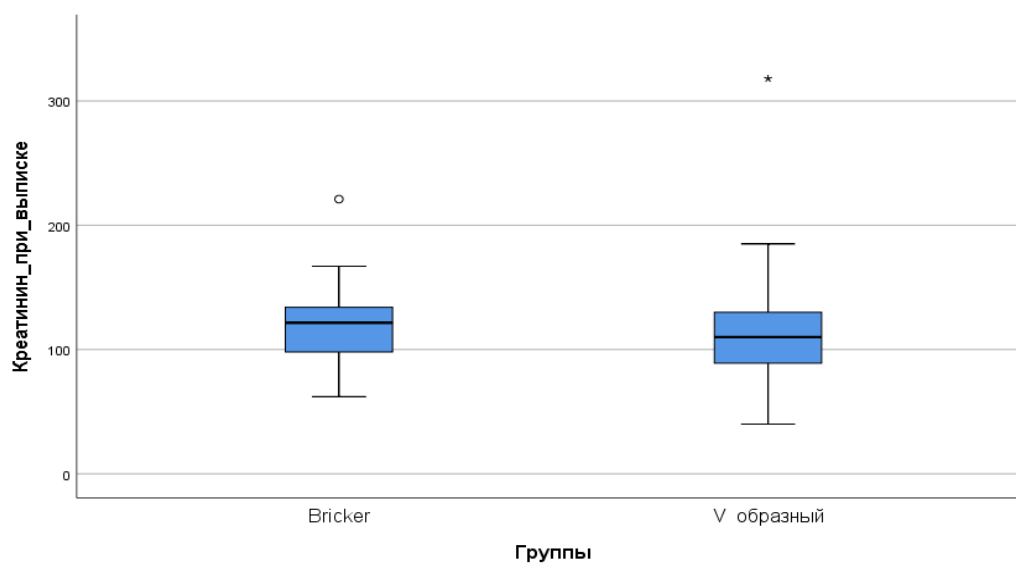


Рисунок 28 – Уровень креатинина при выписке

Исходные показатели креатинина крови составили 115,0 (98,5; 146,5) и 110,0 (92,0; 131,8) мкмоль/л для групп «V» и «Bricker» соответственно ( $p=0,462$ ), а при выписке — 110,0 (85,5; 131,5) и 121,5 (97,0; 134,0) мкмоль/л ( $p=0,259$ ).

Таким образом, больные групп исследования и контроля обладали сопоставимым функциональным статусом: как исходным, так и на момент выписки из стационара, а в таблице 14 и на рисунке 29 приведено сравнение обеих когорт по изменению уровня креатинина в динамике — от исходных значений до отдалённых результатов.

Таблица 14 – Динамика уровня креатинина в группах исследования

| Показатель креатинина, мкмоль/л*           | «V» (n=33)          | «Bricker» (n=34)    | p            |
|--------------------------------------------|---------------------|---------------------|--------------|
| Креатинин исходный                         | 115,0 (98,5; 146,5) | 110,0 (92,0; 131,8) | 0,462        |
| Креатинин при выписке                      | 110,0 (85,5; 131,5) | 121,5 (97,0; 134,0) | 0,259        |
| Креатинин через 6 мес.                     | 95,0 (80,0; 120,0)  | 125,5 (93,0; 152,8) | <b>0,016</b> |
| Креатинин через 1 год                      | 93,0 (86,0; 126,0)  | 124,5(87,3; 151,0)  | 0,086        |
| Креатинин через 2 года                     | 101,0 (81,0; 133,0) | 136,5 (97,8; 175,0) | <b>0,032</b> |
| *– Ме (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ) |                     |                     |              |

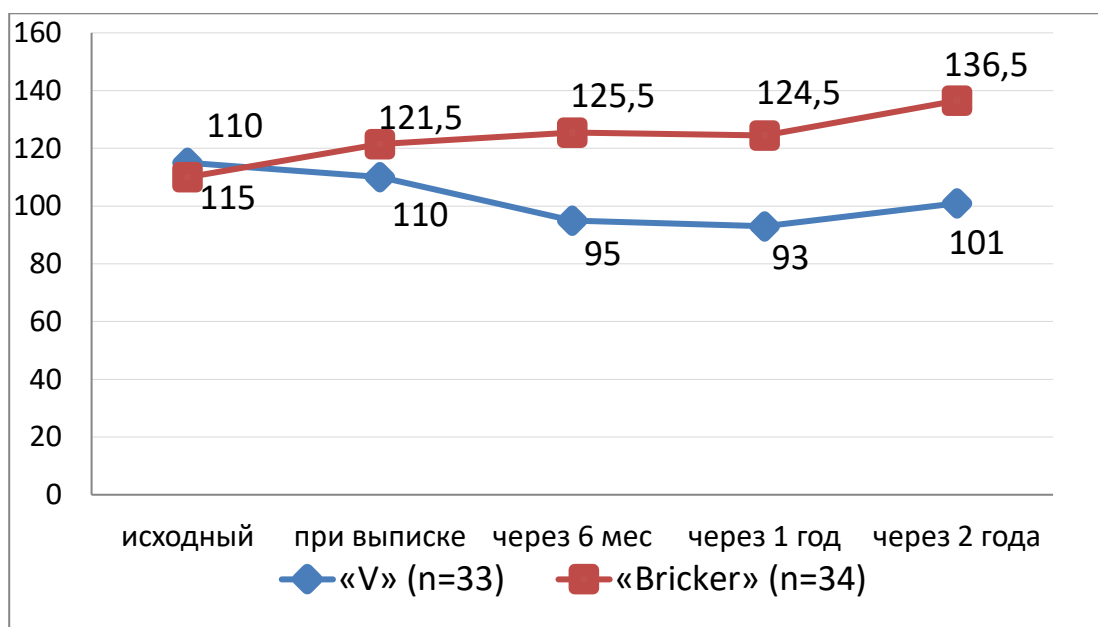


Рисунок 29 – Динамика медианного значения уровня креатинина в исследуемых группах

В соответствии с представленными данными, в течение первых двух послеоперационных лет показатели креатинина сыворотки крови у пациентов группы «V» были достоверно лучше, чем у больных группы «Bricker».

Аналогичные результаты, представленные в таблице 15 и на рисунке 30, получены и при межгрупповом сравнении по признаку «Скорость клубочковой фильтрации».

Таблица 15 – Динамика уровня СКФ в группах исследования

| Показатель СКФ,<br>мл/мин*                  | «V»<br>(n=33)     | «Bricker»<br>(n=34) | p            |
|---------------------------------------------|-------------------|---------------------|--------------|
| СКФ исходный                                | 60,0 (40,5; 71,5) | 58,5 (47,0; 78,3)   | 0,498        |
| СКФ при выписке                             | 63,0 (53,0; 91,0) | 55,0 (50,3; 68,8)   | 0,127        |
| СКФ через 6 мес.                            | 67,0 (57,0; 91,0) | 53,5 (47,0; 73,0)   | <b>0,016</b> |
| СКФ через 1 год                             | 67,0 (53,0; 87,0) | 52,0 (34,3; 79,5)   | <b>0,047</b> |
| СКФ через 2 года                            | 64,0 (50,0; 92,0) | 49,0 (34,3; 71,8)   | 0,056        |
| * – Ме (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ) |                   |                     |              |

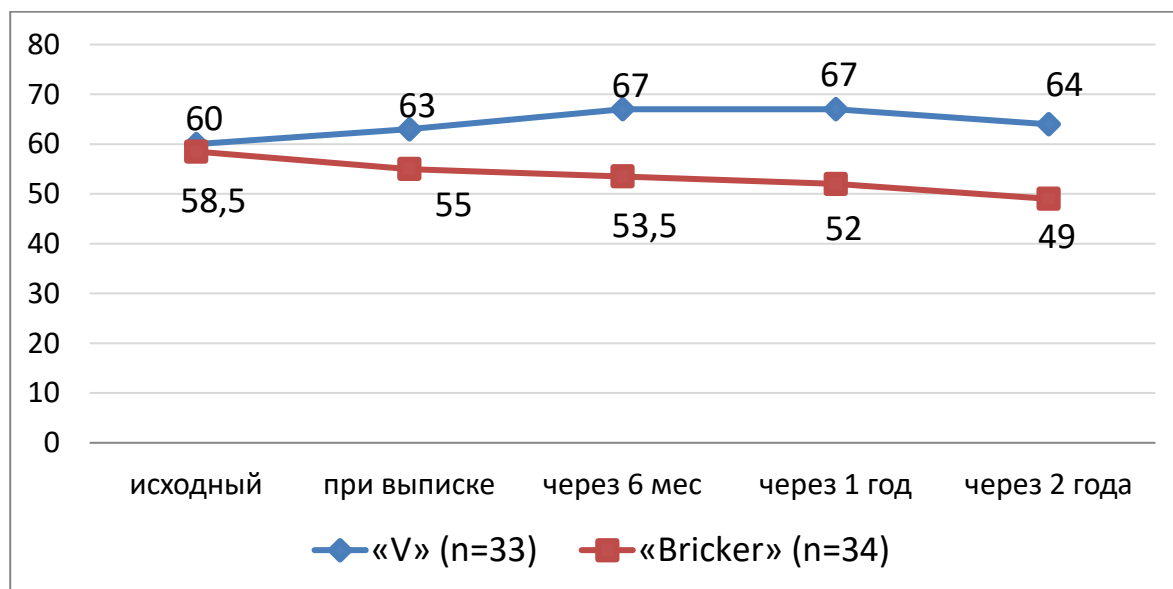


Рисунок 30 – динамика медианного значения уровня СКФ в исследуемых группах

В группе исследования «V» СКФ оказалась быстрее/выше через 6 месяцев ( $p=0,016$ ) и к концу первого года после операции ( $p=0,047$ ), а спустя два года различия были близки к статистической значимости ( $p=0,056$ ).

В соответствии с представленными данными, при сопоставимом исходном статусе, в течение первых двух послеоперационных лет функциональные показатели пациентов группы «V» были достоверно лучше, чем у больных группы «Bricker».

\*\*\*

Проведённый сравнительный анализ продемонстрировал следующие достоверные результаты. У мужчин, больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря в стадиях T2-4N0M0, осложнённым уни- и/или билатеральным уретерогидронефрозом, радикальная цистэктомия с оригинальной V-образной гетеротопической деривацией мочи сопровождается значимым снижением послеоперационных воспалительных осложнений со стороны верхних мочевых путей и более благоприятными функциональными исходами по сравнению с традиционной методикой Bricker при сопоставимых онкологических исходах.

Следует отметить, что выше приведены только те данные межгруппового сопоставления, которые могли быть выражены в числовых значениях, доступных статистическому анализу. Однако в хирургической практике существуют важные аспекты, неподвластные математической обработке. Например, у тучных людей, пациентов после лучевой терапии или больных, которым реконструктивную операцию выполняют вторым этапом после кутанеостомии, из-за серьёзного дефицита длины мочеточников формирование надёжного уретероилеоанастомоза крайне затруднено. Натяжение ишемизированных тканей в анастомозе является наиболее частой причиной его несостоятельности с развитием либо мочевого затека, либо перитонита, либо стриктуры. Предложенный V-образный способ позволяет нивелировать эти недостатки. Для

визуализации потенциальных преимуществ оригинальной методики мы представляем анализ конкретных клинических случаев.

Пациент П., 56 лет. В мае 2021 года по поводу МИРМП pT2N0M0 выполнена радикальная цистэктомия с формированием V-образного илеокондуита. На вторые сутки в связи с клинически значимой гематомой малого таза предпринята релапаротомия. Сгустки удалены. При ревизии брюшной полости установить источник кровотечения не удалось. Межкишечный и правый уретероилеоанастомозы признаны состоятельными, но обнаружен некроз дистального отдела левого мочеточника (рисунок 31).

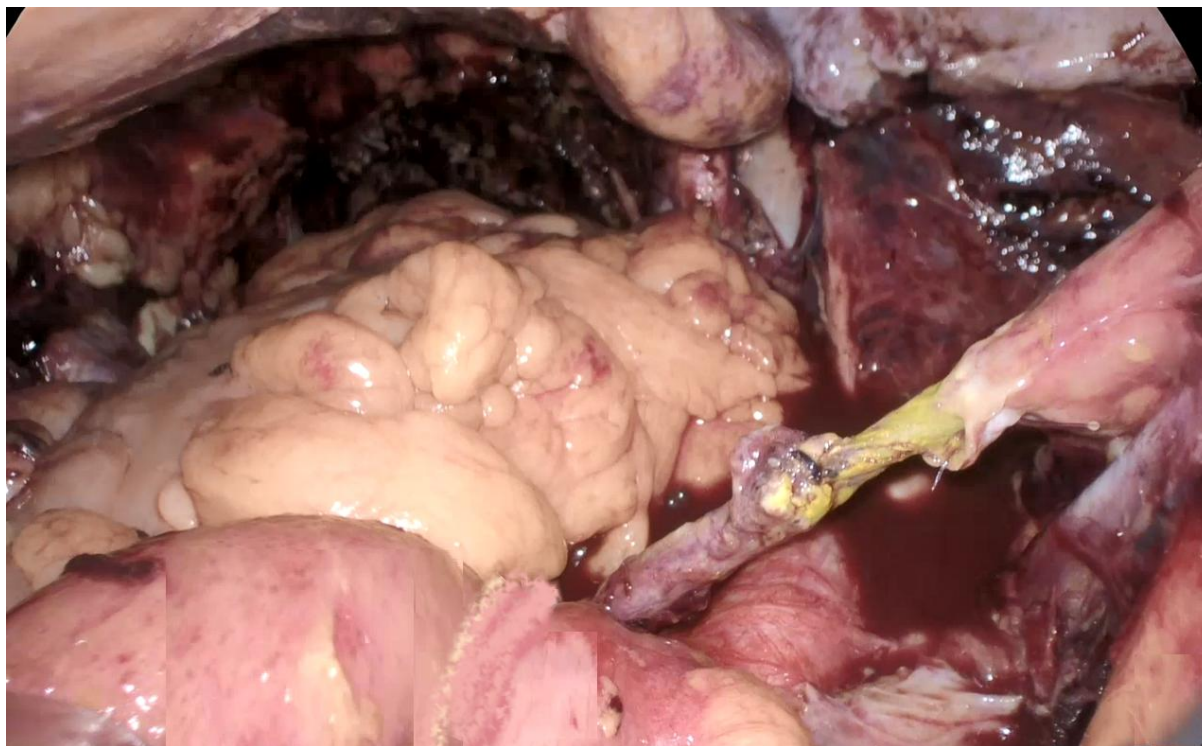


Рисунок 31 – Некроз дистального отдела левого мочеточника

Принято решение его перевязать, установить нефростому, а реконструктивную операцию выполнить в отсроченном периоде. В этом случае V-образная конфигурация илеокондуита предоставила более широкий манёвр в условиях такого грозного осложнения: правый отрог обеспечил адекватную деривацию мочи, а «независимый» левый — возможность спокойной реимплантации в последующем без риска для всего кондуита. В литературе

описаны случаи полной окклюзии уретероилеального анастомоза, вероятнее всего являющиеся следствием аналогичного, но не распознанного некроза дистального отдела мочеточника [30,107].

Подобное нежелательное событие при формировании уретероилеоанастомоза по методике Wallace наверняка привело бы к несостоятельности обоих анастомозов с высокой вероятностью утраты мочевого илеокондуита целиком. Как это произошло в следующем клиническом наблюдении, правда, по другим причинам.

72-летний пациент Д. в 2004 году перенёс радикальную цистэктомию по поводу инвазивного рака мочевого пузыря в стадии pT3N0M0. Деривация мочи осуществлена по Bricker, а уретероилеоанастомозы сформированы по Wallace. В течение 16 лет диспансерного наблюдения мужчина находился в статусе ремиссии, но в январе 2020 г. при очередном контрольном обследовании выявлен двусторонний уретерогидронефроз, причиной которого явился рецидив заболевания. В связи с чем предпринято оперативное лечение: лапаротомия, висцеролиз. При ревизии илеокондуита в зоне уретероилеоанастомоза пальпируется плотное образование до 3,0 см (рисунок 32).

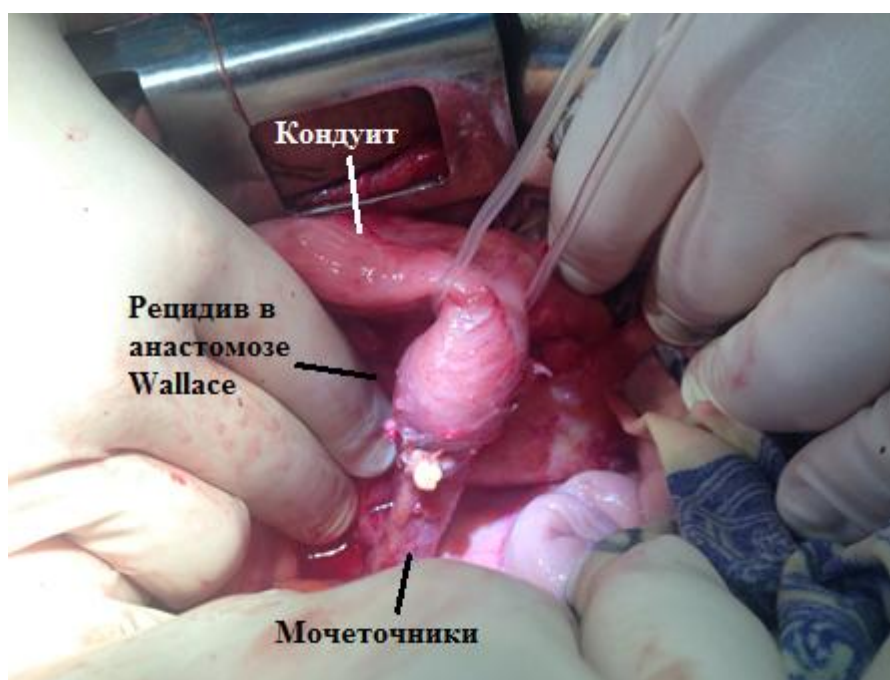


Рисунок 32 – Опухолевый рецидив в зоне анастомоза

Произведена экстирпация илеокондуита с резекцией нижних третей обоих мочеточников. При оставшейся длине мочеточников формирование уретерокутанеостом в типичных местах оказалось невозможным. По решению интраоперационного консилиума выполнена V-образная гетеротопическая илеоцистопластика. Данная методика позволила компенсировать дефицит длины мочеточников и сохранить качество жизни пациента за счёт формирования уростомы в привычной локализации [5].

При гистологическом исследовании удалённого материала верифицирована переходно-клеточная уротелиальная карцинома (рисунок 33).

В некоторых клинических случаях уретерогидронефроз — это следствие опухолевой инвазии мочеточника, и является независимым фактором риска опухолевого рецидива в зоне уретероилеоанастомоза [163].

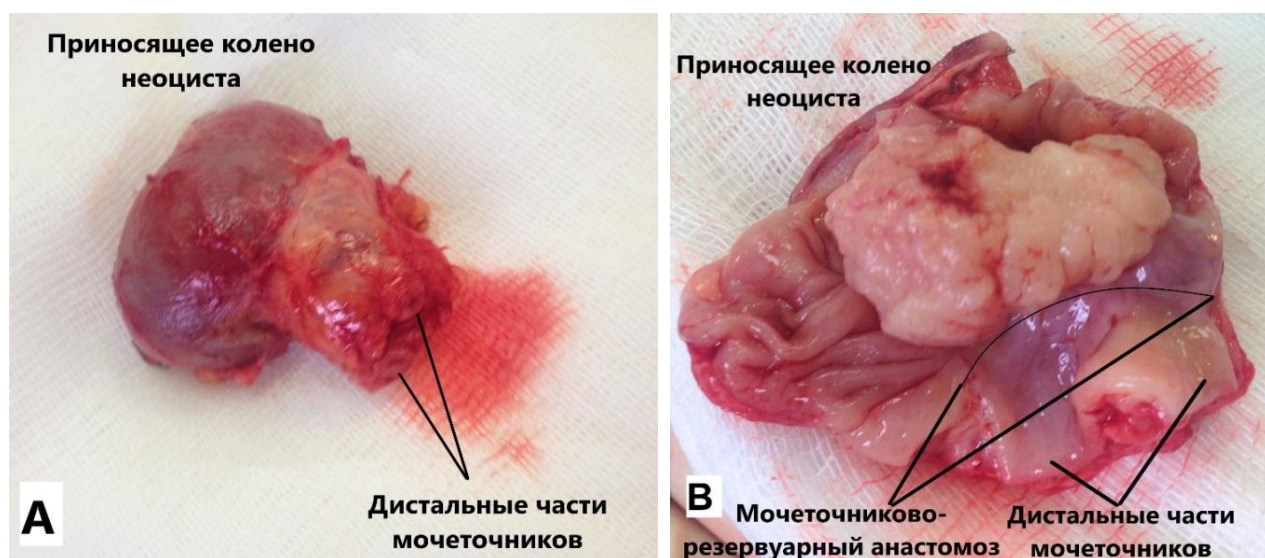


Рисунок 33 – *A* – макропрепарат рецидивной опухоли в зоне уретероилеального анастомоза; *B* – тот же препарат на разрезе

Следующий клинический пример демонстрирует преимущества отдельного V-образного отведения мочи при необходимости коррекции положения мочеточниковых стентов в раннем послеоперационном периоде.

Пациент П., 73 лет, перенёс радикальную цистэктомию с формированием V-образного кондуита. На вторые послеоперационные сутки произошло самостоятельное отхождение левого стента. На этом фоне развился острый пиелонефрит с фебрильной гипертермией, ознобом и парезом кишечника. При ультразвуковом исследовании верифицирован уретерогидронефроз слева. Последнее послужило показанием к чрескожной пункционной нефростомии, через трубку которой проведена и антеградно выведена через левое колено кондуита струна-проводник. По ней ретроградно под контролем ЭОПа установлен новый наружный стент (рисунок 34).



Рисунок 34 – Установка наружного стента под контролем ЭОПа

Приведённые наблюдения отражают основные достоинства способа V-образной гетеротопической деривации мочи как в раннем послеоперационном, так и в отсроченном периоде.

#### **ГЛАВА 4. ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ РЕЗУЛЬТАТОВ РАДИКАЛЬНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНЫМ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ, ОСЛОЖНЕННЫМ УРЕТЕРОГИДРОНЕФРОЗОМ**

Оценка влияния на выживаемость больных различных пред- и послеоперационных факторов была проведена с использованием регрессионного анализа Кокса, а её результаты представлены в таблице 16.

В таблице 16 показано, что возраст пациентов, индекс массы тела и особенности, связанные с операцией (длительность вмешательства, методика отведения мочи, кровопотеря), не являлись статистически значимыми для длительности дожития. Также не оказывали статистически значимого влияния на изменение времени дожития после операции наличие ранних и поздних послеоперационных осложнений, оценка состояния пациента по шкале ECOG, проведение курсов НАПХТ, степень злокачественности по результатам гистологии (G1-G3), уровень креатинина и СКФ до операции и при выписке. Отмечается статистически значимое влияние снижения уровня СКФ через год после операции как на общую (HR=0,982; 95% ДИ [0,969-0,995],  $p=0,008$ ), так и на канцерспецифическую выживаемость (HR=0,975; 95% ДИ [0,958-0,991],  $p=0,003$ ).

Наиболее существенным фактором, оказавшим статистически значимое негативное влияние на пятилетнюю общую выживаемость, явилось наличие у пациента билатерального уретерогидронефроза (HR=2,142; 95% ДИ [1,149-3,995],  $p=0,017$ ). В свою очередь, к числу статистически значимых факторов, снижавших длительность общей пятилетней выживаемости, относятся стадия заболевания (при референсном значении, соответствующем второй стадии процесса) (HR=1,489; 95% ДИ [1,014-2,186],  $p=0,042$ ) и степень тяжести хирургических осложнений по Clavien-Dindo (HR=1,563; 95% ДИ [1,119-2,184],  $p=0,009$ ).

Таблица 16 – Оценка влияния предикторов на длительность дожития пациентов (однофакторная регрессия Кокса)

| Фактор                                    | Общая выживаемость |       |                |                 | Канцерспецифическая выживаемость |       |                |                 |
|-------------------------------------------|--------------------|-------|----------------|-----------------|----------------------------------|-------|----------------|-----------------|
|                                           | p                  | HR    | 95% ДИ для HR  |                 | p                                | HR    | 95% ДИ для HR  |                 |
|                                           |                    |       | Нижняя граница | Верхняя граница |                                  |       | Нижняя граница | Верхняя граница |
| Возраст                                   | 0,309              | 0,979 | 0,940          | 1,020           | 0,201                            | 0,967 | 0,919          | 1,018           |
| Время операции                            | 0,143              | 0,994 | 0,985          | 1,002           | 0,452                            | 0,996 | 0,986          | 1,006           |
| Методика операции                         | 0,446              | 0,804 | 0,459          | 1,409           | 0,443                            | 0,772 | 0,399          | 1,495           |
| Кровопотеря                               | 0,778              | 1,000 | 0,998          | 1,001           | 0,878                            | 1,000 | 0,999          | 1,002           |
| НАПХТ                                     | 0,988              | 1,005 | 0,533          | 1,893           | 0,780                            | 0,898 | 0,422          | 1,911           |
| ЕСОГ                                      | 0,759              | 1,079 | 0,663          | 1,758           | 0,343                            | 1,297 | 0,757          | 2,222           |
| Стадия                                    | <b>0,042</b>       | 1,489 | 1,014          | 2,186           | 0,057                            | 1,565 | 0,987          | 2,483           |
| Осложнения после операции ранние          | 0,085              | 1,662 | 0,932          | 2,966           | 0,445                            | 1,329 | 0,640          | 2,760           |
| Осложнения после операции поздние         | 0,130              | 1,968 | 0,820          | 4,721           | 0,088                            | 2,329 | 0,881          | 6,158           |
| Степень осложнений по Clavien-Dindo       | <b>0,009</b>       | 1,563 | 1,119          | 2,184           | 0,263                            | 1,333 | 0,806          | 2,206           |
| Уретерогидронефроз одно- или двусторонний | <b>0,017</b>       | 2,142 | 1,149          | 3,995           | 0,221                            | 1,604 | 0,753          | 3,415           |
| Гистология (G1-G3)                        | 0,604              | 0,910 | 0,637          | 1,299           | 0,995                            | 0,999 | 0,656          | 1,520           |
| ИМТ                                       | 0,913              | 0,997 | 0,947          | 1,049           | 0,805                            | 1,007 | 0,953          | 1,065           |
| Креатинин исходный                        | 0,779              | 1,001 | 0,994          | 1,008           | 0,272                            | 1,006 | 0,996          | 1,016           |
| СКФ исходный                              | 0,259              | 0,992 | 0,979          | 1,006           | 0,102                            | 0,984 | 0,966          | 1,003           |
| Креатинин при выписке                     | 0,114              | 1,006 | 0,999          | 1,013           | 0,339                            | 1,006 | 0,994          | 1,018           |
| СКФ при выписке                           | 0,273              | 0,993 | 0,980          | 1,006           | 0,177                            | 0,987 | 0,970          | 1,006           |
| СКФ через 6 месяцев                       | 0,110              | 0,989 | 0,976          | 1,003           | 0,091                            | 0,984 | 0,966          | 1,003           |
| СКФ через 1 год                           | <b>0,008</b>       | 0,982 | 0,969          | 0,995           | <b>0,003</b>                     | 0,975 | 0,958          | 0,991           |
| СКФ через 2 года                          | 0,124              | 0,988 | 0,973          | 1,003           | 0,144                            | 0,986 | 0,968          | 1,005           |

Среди предикторов, рассматриваемых для канцерспецифической выживаемости, наиболее близко к уровню статистической значимости приблизилось только повышение стадии заболевания ( $p=0,057$ ) (таблица 16).

При оценке влияния наличия уретерогидронефроза на длительность пятилетнего дожития пациентов установлено, что доля пациентов с унилатеральным уретерогидронефрозом, доживших до окончания пятилетнего периода наблюдения, составила 17,6%. При билатеральном уретерогидронефрозе не было отмечено ни одного случая пятилетней выживаемости (рисунок 35).

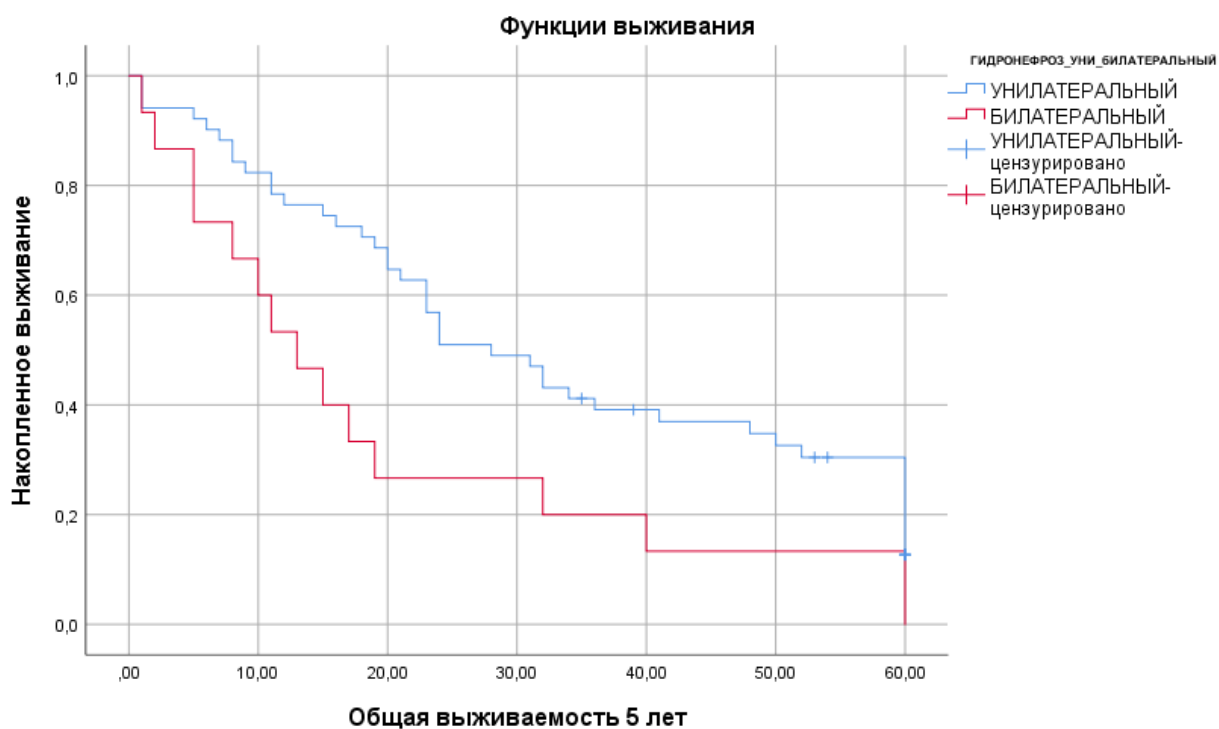


Рисунок 35 – Кривые Каплана-Мейера оценки функции общей выживаемости пациентов после радикальной цистэктомии в зависимости от характера уретерогидронефроза

Средняя длительность дожития при билатеральном уретерогидронефрозе была статистически значимо ниже:  $19,9 \pm 5,0$  против  $33,1 \pm 3,0$  месяцев при унилатеральном характере процесса ( $p=0,014$ ).

Таблица 17 – Оценка влияния характера уретерогидронефроза на общую пятилетнюю выживаемость (в месяцах) пациентов после хирургического лечения рака мочевого пузыря

| Уретерогидронефроз | Среднее арифметическое |     |                |                 | Медиана дожития |     |                |                 | p     |
|--------------------|------------------------|-----|----------------|-----------------|-----------------|-----|----------------|-----------------|-------|
|                    | M                      | ±m  | 95% ДИ         |                 | Me              | ±m  | 95% ДИ         |                 |       |
|                    |                        |     | Нижняя граница | Верхняя граница |                 |     | Нижняя граница | Верхняя граница |       |
| Унилатеральный     | 33,1                   | 3,0 | 27,2           | 39,0            | 28,0            | 4,6 | 19,0           | 37,0            | 0,014 |
| Билатеральный      | 19,9                   | 5,0 | 10,0           | 29,7            | 13,0            | 3,2 | 6,7            | 19,3            |       |

В группе пациентов с односторонним уретерогидронефрозом медиана выживаемости составила 28,0 (95% ДИ 19,0-37,0) месяцев, а в группе пациентов с билатеральным поражением медиана выживаемости была достигнута к 13-му месяцу наблюдения (95% ДИ 6,7-19,3) (рисунок 35). Данные результаты характеризуют билатеральный уретерогидронефроз как независимый предиктор негативного прогноза при выполнении радикальной цистэктомии по поводу рака мочевого пузыря.

Статистически значимо более длительный средний период дожития отмечен среди пациентов со II стадией процесса по сравнению с IIIб стадией:  $39,6 \pm 5,0$  против  $22,4 \pm 5,4$  месяцев ( $p=0,027$ ). Для выживаемости при II стадии по сравнению с IIIа стадией статистическая значимость была близкой к критическому уровню -  $39,6 \pm 5,0$  против  $28,3 \pm 3,6$  месяцев ( $p=0,094$ ). Между выживаемостью пациентов со II стадией рака мочевого пузыря и средней выживаемостью суммарного количества пациентов, относящихся к III стадии, уровень различий соответствует  $p=0,05$ . Доля цензурированных случаев при II стадии составляет 23,8%, при IIIа стадии - 9,7%, при IIIб - 13,3% (рисунок 36).

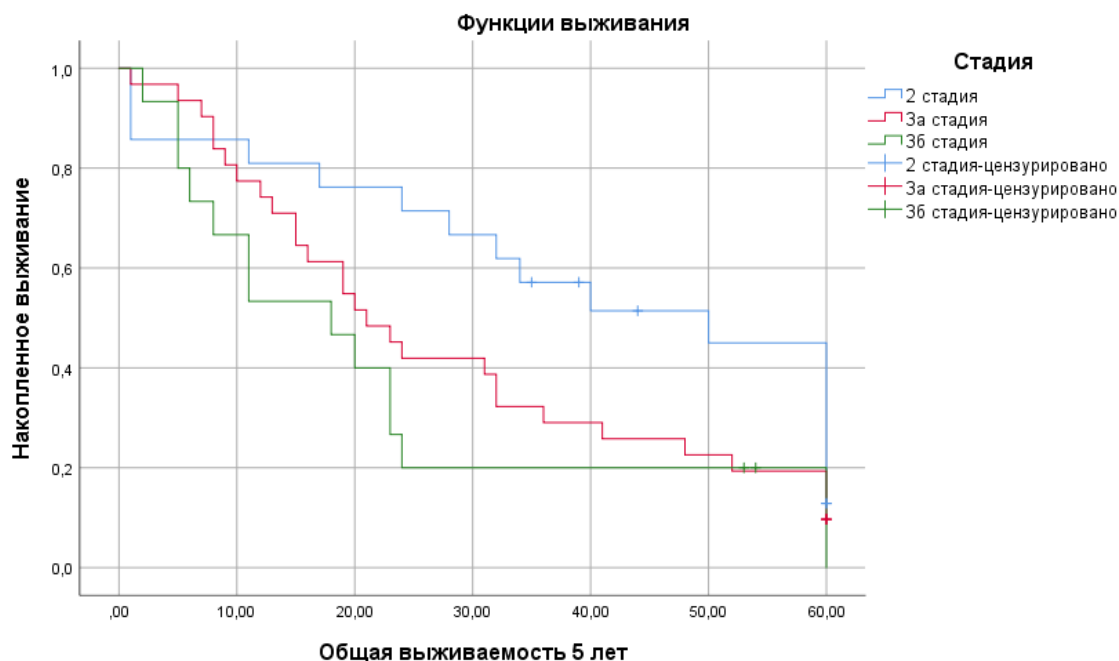


Рисунок 36 – Кривые Каплана-Мейера оценки функции общей выживаемости пациентов после радикальной цистэктомии в зависимости от стадии рака мочевого пузыря

Медиана дожития у пациентов со II стадией заболевания соответствовала 50,0 (95% ДИ 20,4-79,6) месяцев; аналогичный показатель для IIIa стадии составил 21,0 (95% ДИ 13,7-28,3) месяцев, для IIIб стадии - 18,0 (95% ДИ 6,6-29,4) (таблица 18).

Таблица 18 – Оценка влияния стадии заболевания на общую пятилетнюю выживаемость пациентов (в месяцах)

| Стадия      | Среднее арифметическое |     |                |                 | Медиана дожития |      |                |                 | p                                          |
|-------------|------------------------|-----|----------------|-----------------|-----------------|------|----------------|-----------------|--------------------------------------------|
|             | M                      | ±m  | 95% ДИ         |                 | Me              | ±m   | 95% ДИ         |                 |                                            |
|             |                        |     | Нижняя граница | Верхняя граница |                 |      | Нижняя граница | Верхняя граница |                                            |
| II стадия   | 39,6                   | 5,0 | 29,7           | 49,5            | 50,0            | 15,1 | 20,4           | 79,6            | p 1-2=0,094<br>p 1-3= 0,027<br>p 2-3=0,398 |
| IIIa стадия | 28,3                   | 3,6 | 21,3           | 35,3            | 21,0            | 3,7  | 13,7           | 28,3            |                                            |
| IIIб стадия | 22,4                   | 5,4 | 11,8           | 33,0            | 18,0            | 5,8  | 6,6            | 29,4            |                                            |

На рисунке 37 и в таблице 19 представлены выявленные статистически значимые различия в показателях выживаемости в зависимости от степени тяжести послеоперационных осложнений, оцененных по классификации Clavien-Dindo.

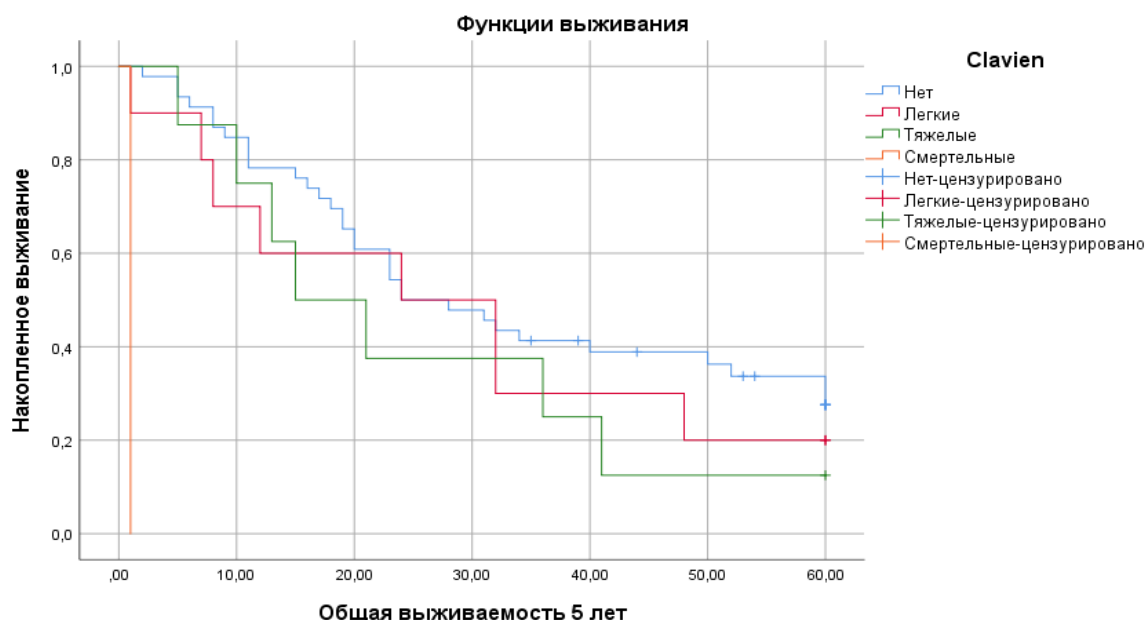


Рисунок 37 – Кривые Каплана-Мейера оценки функции общей выживаемости пациентов после радикальной цистэктомии в зависимости от степени тяжести хирургических осложнений по Clavien-Dindo

Таблица 19 – Оценка влияния степени тяжести хирургических осложнений по Clavien на общую пятилетнюю выживаемость (в месяцах)

| Осложнения по Clavien | Среднее арифметическое |     |                |                 | Медиана дожития |      |                |                 |       |
|-----------------------|------------------------|-----|----------------|-----------------|-----------------|------|----------------|-----------------|-------|
|                       | М                      | ±m  | 95% ДИ         |                 | Me              | ±m   | 95% ДИ         |                 | p     |
|                       |                        |     | Нижняя граница | Верхняя граница |                 |      | Нижняя граница | Верхняя граница |       |
| Нет                   | 33,9                   | 3,2 | 27,6           | 40,2            | 24,0            | 5,1  | 14,0           | 33,9            | 0,001 |
| Лёгкие                | 28,4                   | 6,5 | 15,5           | 41,3            | 24,0            | 10,5 | 3,3            | 44,7            |       |
| Тяжёлые               | 25,1                   | 6,2 | 12,9           | 37,3            | 15,0            | 5,7  | 3,9            | 26,1            |       |
| Смертельные           | 1,0                    | 0,0 | 1,0            | 1,0             | 1,0             | -    | -              | -               |       |

В соответствии с представленными данными, при отсутствии осложнений доля цензурированных случаев среди пациентов составила 17,4%, при наличии лёгких — 20,0%, а при тяжёлых осложнениях до окончания пятилетнего срока наблюдения не дожил ни один пациент.

Если медиана выживаемости при отсутствии осложнений и при осложнениях лёгкой степени соответствовала 24 месяцам, то при тяжёлых — 15,0 (95% ДИ 3,9-26,1) месяцев.

На рисунке 38 отображена зависимость выживаемости пациентов настоящего исследования от неоадьювантной химиотерапии.

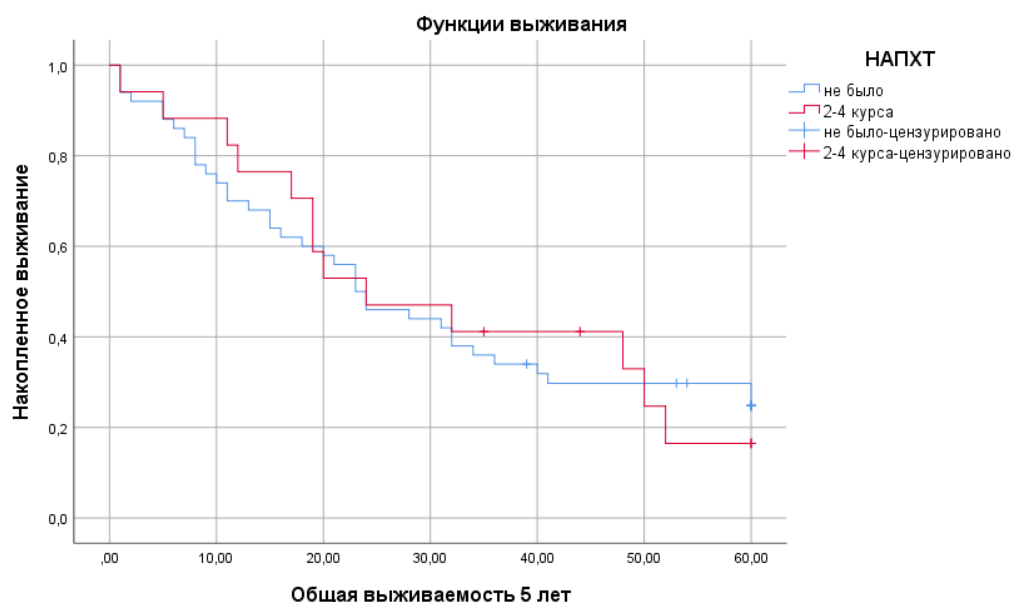


Рисунок 38 – Кривые Каплана-Мейера оценки функции общей выживаемости пациентов после радикальной цистэктомии в зависимости от проведенных курсов НАПХТ

Как видно из рисунка 38, в группе больных, которым неоадьювантная химиотерапия не проводилась вовсе, медиана выживаемости составила 23,0 (95% ДИ 14,9-31,1) месяца. В свою очередь, среди пациентов, которым проведено 2-4 курса НАПХТ, этот показатель составил 24,0 (95% ДИ 6,5-41,5) месяца. При этом статистически значимых различий выявлено не было ( $p=0,988$ ).

Анализ предикторов канцерспецифической выживаемости позволил выявить только один статистически значимый фактор, ассоциированный с продолжительностью жизни — оценка общего состояния пациента по шкале ECOG, отражённая на рисунке 39 и в таблице 20.

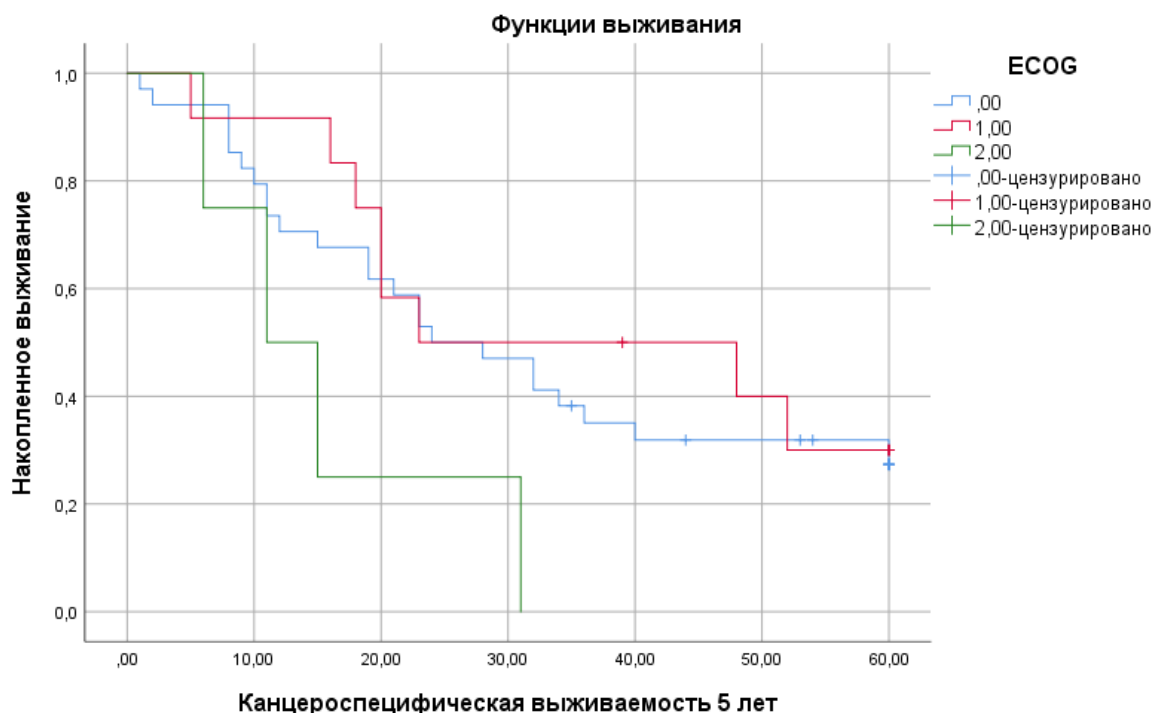


Рисунок 39 – Кривые Каплана-Мейера оценки функции канцерспецифической выживаемости пациентов в зависимости от оценки состояния пациента по шкале ECOG

Таблица 20 – Оценка влияния степени тяжести хирургических осложнений по Clavien на канцерспецифическую пятилетнюю выживаемость (в месяцах)

| Шкала<br>ECOG | Среднее арифметическое |     |                   |                    | Медиана дожития |      |                   |                    | p                                          |
|---------------|------------------------|-----|-------------------|--------------------|-----------------|------|-------------------|--------------------|--------------------------------------------|
|               | M                      | ±m  | 95% ДИ            |                    | Me              | ±m   | 95% ДИ            |                    |                                            |
|               |                        |     | Нижняя<br>граница | Верхняя<br>граница |                 |      | Нижняя<br>граница | Верхняя<br>граница |                                            |
| 0 баллов      | 31,8                   | 3,7 | 24,5              | 39,2               | 24,0            | 5,3  | 13,5              | 34,5               | p 1-2=0,661<br>p 1-3= 0,060<br>p 2-3=0,026 |
| 1 балл        | 36,5                   | 5,9 | 25,0              | 48,0               | 23,0            | 22,0 | 10,0              | 66,2               |                                            |
| 2 балла       | 15,8                   | 5,4 | 5,2               | 26,3               | 11,0            | 4,5  | 2,2               | 19,8               |                                            |

Из представленных данных следует, что доля цензурированных случаев при оценке ECOG в 0 баллов составила 29,4%, в 1 балл — 33,3%, а при 2 баллах ни

один человек пяти лет не прожил. Точечная оценка средней длительности периода дожития пациентов, имевших оценку 0 баллов, составила  $31,8 \pm 3,7$  месяцев. В свою очередь, средний период дожития при оценке в 1 балл по шкале ECOG статистически значимо отличался от средней выживаемости пациентов при оценке по ECOG, соответствовавшей 2 баллам:  $36,5 \pm 5,9$  против  $15,8 \pm 5,4$  месяцев ( $p=0,026$ ). Наименьшее значение медианы дожития соответствовало 2 баллам оценки по шкале ECOG и составило 11,0 (95% ДИ 2,2-19,8) месяцев.

С целью оценки комплексного влияния ключевых факторов на общую выживаемость проведен многофакторный анализ с использованием пошаговой регрессии Кокса. На основании результатов анализа построена прогностическая модель, включающая пять статистически значимых предикторов (таблица 21).

Таблица 21 – Оценка влияния статистически значимых предикторов на общую пятилетнюю выживаемость пациентов (многофакторная регрессия Кокса)

| Фактор                                   | $\beta$ | $\pm m$ | $\chi^2$<br>Вальда | p      | HR    | ДИ 95,0% для HR |                 |
|------------------------------------------|---------|---------|--------------------|--------|-------|-----------------|-----------------|
|                                          |         |         |                    |        |       | Нижняя граница  | Верхняя граница |
| Стадия рака мочевого пузыря              | 0,680   | 0,258   | 6,929              | 0,008  | 1,974 | 1,190           | 3,275           |
| Осложнения по Clavien-Dindo, степень     | 0,671   | 0,187   | 12,864             | <0,001 | 1,956 | 1,356           | 2,823           |
| Уретерогидронефроз (билатеральный)       | 0,791   | 0,332   | 5,695              | 0,017  | 2,206 | 1,152           | 4,226           |
| Осложнения поздние послеоперационные.    | 1,254   | 0,501   | 6,278              | 0,012  | 3,505 | 1,314           | 9,347           |
| Уровень креатинина при выписке, мкмоль/л | 0,014   | 0,004   | 11,204             | 0,001  | 1,014 | 1,006           | 1,022           |

При пошаговом отборе были выбраны следующие статистически значимые факторы, дополняющие друг друга при формировании прогноза относительно риска недожития пациента до окончания пятилетнего срока наблюдения:

- стадия заболевания (HR=1,974; 95% ДИ [1,190-3,275],  $p=0,008$ )
- степень тяжести хирургических осложнений по Clavien-Dindo (HR=1,956; 95% ДИ [1,142-2,823],  $p<0,001$ )

- наличие билатерального уретерогидронефроза (HR=2,206; 95% ДИ [1,152-4,226], p=0,017)
- наличие поздних послеоперационных осложнений (HR=3,505; 95% ДИ [1,314-9,347], p=0,012)
- уровень креатинина в анализе крови при выписке (HR=1,014; 95% ДИ [1,006-1,022], p=0,001) (таблица 21).

Данная модель представлена следующей формулой:

$$h(t|x_{1-5}) = h_0(t) \cdot e^{0,680x_1+0,671x_2+0,791x_3+1,254x_4+0,014x_5}$$

где

$h_0(t)$  - базовая функция интенсивности;

$t$  – исследуемый момент времени;

$e$  – основание натурального логарифма (2,72);

$x_1$  – стадия рака мочевого пузыря (1 – II стадия, 2 – IIIa стадия, 3 – IIIb стадия);

$x_2$  – степень тяжести осложнений по Clavien (0 – нет, 1 – легкие, 2 – тяжелые, 3 – смертельные);

$x_3$  – уретерогидронефроз (0 – унилатеральный; 1 – билатеральный);

$x_4$  – наличие поздних послеоперационных осложнений (0 – да, 1 – нет);

$x_5$  – уровень креатинина при выписке, мкмоль/л;

$\beta$  – коэффициент регрессии предиктора, отражающий среднее изменение натурального логарифма функции риска при изменении значения предиктора на единицу своего измерения.

По данным построения ROC-кривой для данной модели показатель AUC составил  $0,701 \pm 0,089$  (95% ДИ [0,538-0,887]; p=0,021), что соответствует хорошему качеству статистически значимой прогностической модели (рисунок 40).

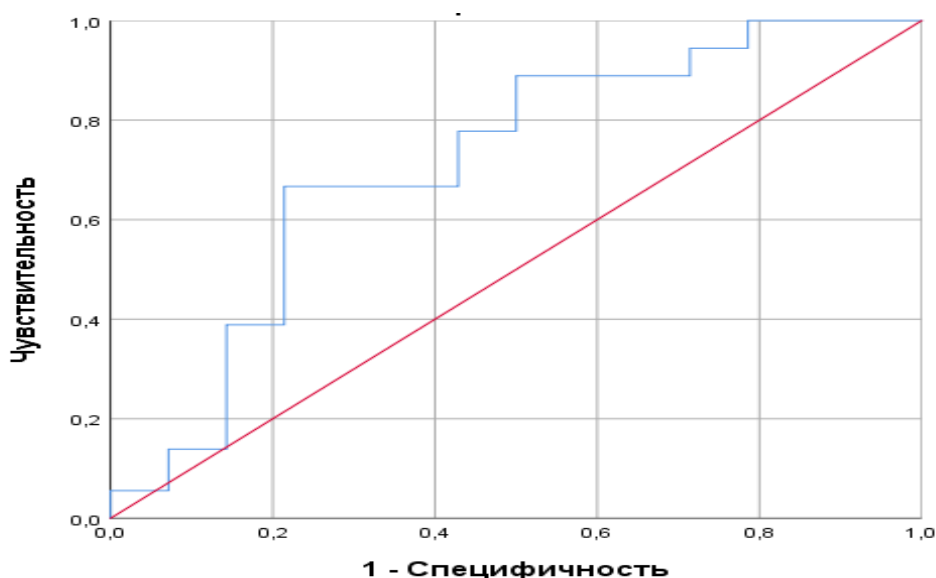


Рисунок 40 – ROC-кривая прогнозирования общей пятилетней выживаемости пациентов настоящего исследования

Таким образом, статистически значимых различий в длительности общей и канцерспецифической выживаемости между пациентами групп исследования и сравнения установлено не было. Значимыми факторами, влияющими на общую пятилетнюю выживаемость пациентов по данным однофакторного регрессионного анализа Кокса, являлись:

- Стадия рака мочевого пузыря
- Степень хирургических осложнений по Clavien-Dindo
- Наличие билатерального уретерогидронефроза

В многофакторную регрессионную прогностическую модель Кокса, помимо указанных факторов, вошли:

- Наличие поздних послеоперационных осложнений
- Уровень креатинина и СКФ по данным биохимического анализа крови

при выписке из стационара

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность темы исследования обусловлена стабильно высокой заболеваемостью раком мочевого пузыря в России. Так, из всех видов злокачественных новообразований на его долю приходится 2,7%, причем десятилетний прирост преодолел 25% рубеж (48,9 на 100 000 населения в 2011 году, тогда как в 2021 - уже 61,4). При этом, по данным академика А.Д. Каприна, среди впервые выявленных более половины составляют инвазивные опухоли, где одним из признаков распространенности процесса является формирование уретерогидронефроза. В свою очередь последний, с одной или двух сторон, возникает у четверти больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (МИРМП). Многие эксперты считают его фактором плохого прогноза, но ни одна из профессиональных медицинских ассоциаций (EAU, ESMO, ASCO, RUSSCO) не рассматривает лечение таких больных отдельно, а тактика в отношении необходимости предоперационного дренирования не определена до сих пор.

Согласно действующим клиническим рекомендациям наиболее эффективным является комбинированное лечение МИРМП, где неоадьювантная химиотерапия должна предшествовать любым последующим специальным методам лечения. Показания к ней определяются критериями Гальского, но, к сожалению, наличие уретерогидронефроза там не учитывается. В свою очередь степень хронической болезни почек, развивающейся на фоне обструкции верхних мочевых путей, нередко ставит под сомнение возможность проведения НАПХТ или требует дополнительных предварительных усилий по дренированию мочевых путей и коррекции азотемии. Это откладывает или задерживает радикальный этап, что сопряжено с прогрессирующими рисками неблагоприятного прогноза. Алгоритм действий в подобных условиях в стандартах оказания медицинской помощи четко не прописан, а проблема уни- или билатерального уретерогидронефроза, как проявления или осложнения этого тяжелого

заболевания, отражена недостаточно. Признак "уретерогидронефроз" как предиктор периоперационных, функциональных и онкологических исходов отдельно не изучался ни в одном из масштабных исследований, а критерии выбора способа деривации мочи после цистэктомии на его фоне - отсутствуют.

Радикальная цистэктомия остается "золотым стандартом" лечения инвазивного рака мочевого пузыря, а деривация по Bricker - наиболее популярным способом отведения мочи. Однако, по данным RUSSCO, это вмешательство сопровождается развитием довольно значимого количества осложнений, среди которых преобладают гнойно-септические (до 30%). Большая их часть представлена пиелонефритом на фоне различных вариантов уретеоилеальных анастомозов гетеротопического кондуита, а при уретеогидронефрозе их количество лишь увеличивается. Это обусловлено вторичными изменениями сопоставляемых в швах тканях и другими, системными, факторами, развивающимися в ответ на ретенционно-обструктивное поражение мочевых путей, особенно билатеральное. Более того, у тучных людей, облученных пациентов или больных, которым реконструктивную операцию выполняют вторым этапом после кутанеостомии, из-за серьезного дефицита длины мочеточников формирование надежного уретеоилеального соустья крайне затруднено. Натяжение ишемизированных тканей в анастомозе является наиболее частой причиной его несостоятельности с развитием либо мочевого затека и перитонита, либо - стриктуры. При развитии интра- или послеоперационных осложнений, требующих отдельного дренирования или контроля верхних мочевых путей, риск утраты кондуита Bricker особенно велик, достигая максимума при рецидивах опухоли в уротелиальной площадке Wallace.

В этом свете разработка нового способа гетеротопической деривации мочи, позволяющего нивелировать недостатки классического, представляется важной научно-практической задачей, решенной в настоящем исследовании, целью которого являлось повышение эффективности лечения больных мышечно-

инвазивным раком мочевого пузыря, осложненным уни- или билатеральным уретерогидронефрозом.

Основой работы явился ретроспективный анализ результатов хирургического лечения 650 больных МИРМП, подвергнутых радикальной цистэктомии в онкоурологических отделениях ГАУЗ ТО "МКМЦ "Медицинский город" и АО "МСЧ "Нефтяник" с января 1998 по декабрь 2021 года. Согласно установленным критериям включения, в исследование вошли только мужчины, больные МИРМП в стадии cT2-T4N0M0, осложненным уни- и/или билатеральным уретерогидронефрозом, оперированные посредством радикальной цистэктомии с гетеротопической деривацией мочи (67 человек в статусе ECOG  $\leq$  2). В рамках обозначенного плана работы пациенты разделены на две группы. Группа исследования "V" сформирована из 33 мужчин, оперированных по оригинальной методике "V"-образного гетеротопического илеокондуита. Суть авторского метода заключается в разобщенной илеоурокутанеостомии: резецированный фрагмент подвздошной кишки складывается V-образно, с формированием приводящего и отводящего колен к левому и правому мочеточникам отдельно. В случае недостаточной длины последних сегмент илеокондуита моделируется таким образом, чтобы компенсировать этот дефект. В приводящий отдел илеокондуита имплантируется левый мочеточник, проведенный под брыжейкой сигмовидной кишки, а в отводящий - правый. В середине илеокондуита, по противобрыжеечному краю, выполняется отверстие, которое выводится на переднюю брюшную стенку в виде двуствольной подвесной уростомы (Петросян Г.С. Способ формирования илеоурокутанеостомы / Патент на изобретение РФ, рег. №2716458 С1 от 16.01.2019. - М.: Роспатент, 2019). Группа контроля "Bricker" представлена 34 пациентами, которым выполнена классическая радикальная цистэктомия с отведением мочи по Bricker.

Заблаговременная пункционная нефростомия выполнялась при инфицированном уретерогидронефрозе или клинически значимой азотемии. В других случаях хирургическое лечение МИРМП было реализовано без нее.

Дизайн исследования предусматривал три вектора: изучение непосредственных хирургических, функциональных и онкологических исходов. В периоперационном периоде отслеживали частоту развития и структуру интра- и послеоперационных осложнений, объем кровопотери, продолжительность хирургического вмешательства и сроков пребывания в стационаре. Функциональные результаты оценивались исходя из динамики показателей уровня креатинина сыворотки крови и скорости клубочковой фильтрации, которые определялись этапно: перед госпитализацией, в день выписки из стационара, через полгода после операции, через год, два и три. Онкологические исходы определялись критериями общей и канцерспецифической выживаемости (с момента установления диагноза), а также по распределению верифицированных гистологических форм.

Пациенты обеих групп были сопоставимы как по антропометрическим, так и по исходным общесоматическим, функциональным, онкологическим и остальным элементам сравнения, что позволило провести адекватный статистический анализ по всем обозначенным выше критериям исследования и получить следующие достоверные результаты.

В сравнении с классической операцией с отведением мочи по Bricker радикальная цистэктомия с использованием "V"-образного гетеротопического илеокондуита позволяет значительно снизить количество таких послеоперационных осложнений, как пиелонефрит (20,59% против 3,03%;  $p=0,03$ ). По всем остальным периоперационным показателям получены идентичные результаты ( $p>0,05$  для всех).

Пациенты, оперированные по оригинальной методике, имели достоверно лучшие функциональные исходы как через 6 месяцев, так и спустя год и два ( $p<0,05$  для всех).

Хотя в данном исследовании не выявлено статистически значимых различий в общей и канцерспецифической выживаемости ( $p > 0,05$ ), установлена четкая корреляционная зависимость между функциональными исходами и продолжительностью жизни пациентов. Значимыми факторами, влияющими на общую пятилетнюю выживаемость пациентов по данным однофакторного регрессионного анализа Кокса, являлись стадия рака мочевого пузыря, степень хирургических осложнений по Clavien-Dindo и наличие билатерального уретерогидронефроза. В многофакторную регрессионную прогностическую модель Кокса помимо указанных факторов вошли наличие поздних послеоперационных осложнений и уровень креатинина и СКФ по данным биохимического анализа крови при выписке из стационара. Последнее свидетельствует в пользу "V"-образного способа деривации как наиболее перспективного в этом отношении. Вне зависимости от способа отведения мочи (предложенного или стандартного) проведение неоадьювантной химиотерапии перед радикальным хирургическим лечением пациентов с МИРМП, осложненным уретерогидронефрозом, не сопровождается улучшением выживаемости больных, а те из них, кто пережил медианное значение этого показателя, подобной терапии не получали.

Результаты проведенного исследования показали, что предложенный способ операции позволяет повысить эффективность лечения больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. Этот метод не требует от хирурга дополнительных навыков или умений. Он универсален и может использоваться не только в "открытом", но и лапароскопическом или робот-ассистированном исполнении с тем же успехом [37].

## ВЫВОДЫ

1. Уретерогидронефроз развивается у 21% больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря, в том числе у 6% — билатерально. Среди этих пациентов частота послеоперационных осложнений классической операции Bricker достигает 41%, из которых половина приходится на пиелонефрит, при этом средний темп снижения скорости клубочковой фильтрации составляет 9 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год.

2. Для этого контингента больных медиана канцерспецифической выживаемости после радикальной цистэктомии составляет 24 месяца, а общей — 22 месяца, причем уретерогидронефроз является независимым предиктором плохого прогноза. Другими факторами негативного влияния на выживаемость являются: исходный статус ECOG, наличие послеоперационных осложнений, динамика СКФ через год после операции

3. Разработанный способ V-образного илеокондуита эффективен и безопасен, обеспечивает раздельное дренирование мочевыводящих путей и допускает проведение радикальной цистэктомии без предварительной нефростомии у 67% больных раком мочевого пузыря, осложненным уретерогидронефрозом.

4. По сравнению с классической операцией Bricker радикальная цистэктомия с формированием V-образного илеокондуита позволяет значительно снизить частоту развития послеоперационного пиелонефрита (с 21 % до 3,03 %;  $p=0,03$ ) и добиться уменьшения потери СКФ в среднем, на 15 мл/мин через 6, 12 и 24 месяца. Проведенный анализ подтверждает, что предлагаемый метод не приводит к увеличению длительности операции, кровопотери, количества осложнений и сроков госпитализации, обеспечивая при этом сопоставимые онкологические исходы.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных МИРМП, осложнённым уретерогидронефрозом, заблаговременная пункционная нефростомия необходима только при клинически значимой азотемии и/или признаках инфицирования. В остальных случаях радикальная цистэктомия может быть реализована без предварительного дренирования верхних мочевых путей.

2. V-образный илеоконduit — метод выбора во всех случаях, предусматривающих гетеротопическую деривацию мочи, но особенно эффективен у тучных людей, облучённых пациентов или больных, которым реконструктивную операцию выполняют вторым этапом после кутанеостомии.

3. В отличие от операции Bricker, для формирования V-образного илеокондута требуется резецировать более протяжённый участок подвздошной кишки, длина которого подбирается интраоперационно с таким расчётом, чтобы левый и правый сегменты свободно подходили к каждому из мочеточников без натяжения.

4. В случаях недостаточной длины одного из мочеточников резецированный фрагмент подвздошной кишки следует моделировать V-образно так, чтобы компенсировать этот дефект за счёт увеличения, приводящего или отводящего сегментов илеокондута.

5. При уретерогидронефрозе наиболее эффективным уретероилеоанастомозом является соединение "конец-в-конец": расширенный мочеточник после широкой спатуляции сопоставляется с открытым просветом кишки непрерывным швом рассасывающейся монофиламентной нитью на атравматической игле.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Несмотря на продолжающийся поиск эффективных методов скрининга, проблема ранней диагностики рака мочевого пузыря остается актуальной. Учитывая высокую распространенность и характер прогрессирования мышечно-инвазивных форм заболевания, можно прогнозировать, что тематика данного исследования не только сохранит свою значимость в ближайшие годы, но и получит дальнейшее развитие.

Основные перспективы связаны со следующими направлениями:

1. В области диагностики и терапии – интенсификация исследований в сфере генетических и молекулярно-биологических маркеров для раннего выявления, профилактики и персонализированного лечения онкологического процесса.

2. В области хирургических технологий – активная разработка и внедрение инновационных решений в контексте медицинской инженерии, включая:

- Миниатюризацию хирургического инструментария и снижение инвазивности вмешательств.
- Совершенствование роботизированных хирургических систем.
- Создание автоматизированных систем поддержки принятия решений на основе технологий искусственного интеллекта.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

|        |                                                     |
|--------|-----------------------------------------------------|
| ASCO   | Американское общество клинической онкологии         |
| CIS    | Carcinoma in situ                                   |
| EAU    | Европейская ассоциация урологов                     |
| ESMO   | Европейское общество клинической онкологии          |
| GC     | Гемцитабин + цисплатин                              |
| GCarbo | Гемцитабин + карбоплатин                            |
| MVAC   | Метотрексат + винбластин + доксорубицин + цисплатин |
| RUSSCO | Российское общество клинической онкологии           |
| АПХТ   | Адьювантная полихимиотерапия                        |
| ВМП    | Верхние мочевые пути                                |
| ДЛТ    | Дистанционная лучевая терапия                       |
| КТ     | Компьютерная томография                             |
| ЛРЦЭ   | Лапароскопическая радикальная цистэктомия           |
| МРТ    | Магниторезонансная томография                       |
| МИРМП  | Мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря              |
| МНРМП  | Мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря            |
| НАПХТ  | Неoadьювантная полихимиотерапия                     |
| РАРЦЭ  | Робот-ассистированная радикальная цистэктомия       |
| РМП    | Рак мочевого пузыря                                 |
| РЦПЭ   | Радикальная цистпростатэктомия                      |
| СКФ    | Скорость клубочковой фильтрации                     |
| ТУР    | Трансуретральная резекция                           |
| УЗИ    | Ультразвуковое исследование                         |
| ХТ     | Химиотерапия                                        |
| ЧПНС   | Чрескожная пункционная нефростомия                  |
| ХПН    | Хроническая почечная недостаточность                |

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ достоверности факторов прогноза выживаемости после радикальной цистэктомии / В.А. Перепечай, О.Н. Васильев, И.М.Спицын, М.И.Коган // Экспериментальная и клиническая урология 2016. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-dostovernosti-faktorov-prognoza-vyzhivaemosti-posle-radikalnoy-tsistektomii> (дата обращения: 24.12.2024).
2. Атдуев, В.А. Раневые осложнения после радикальной цистэктомии /В.А.Атдуев, Х.М.Мамедов // Урология. – 2011. – № 5. – С. 89-92.
3. Беркут, М.В. Десятилетний опыт радикальной цистэктомии в одном центре: ретроспективный анализ и онкологические результаты / М.В.Беркут, А.К.Носов // Онкоурология. – 2024. – 20(4) – С.60-74.
4. Ближайшие результаты радикальных цистэктомий / Б.К.Комяков, С.И.Горелов, А.И.Новиков [и др.] // Урология. – 2003. – № 4. – С.15-18.
5. Вероятность развития опухоли в тонкокишечном неоплазме /А.А.Кельн, Г.С.Петросян, А.В.Купчин, А.В.Лыков, А.В.Лебедев, Л.В.Волынкина // Онкоурология. – 2022. – Т.18. – № 3. – С.128-134.
6. Влияние стадии заболевания на онкологические результаты хирургического лечения рака мочевого пузыря / М.В.Беркут, А.М.Беляев, Р.М.Хизриев, А.К.Носов // Злокачественные опухоли. – 2024. – Т. 14. – № 3S1. – С. 166.
7. Волкова, М.И. Что изменилось в клинических и практических рекомендациях по лечению онкоурологических заболеваний: уротелиальный рак / М.И.Волкова, А.Я.Алексеев, О.А.Гладков // Современная онкология. – 2023. – Т. 25, № 2. – С. 155-158.
8. Встречаемость FGFR аббераций при метастатическом раке мочевого пузыря /А.В. Ратобольских, Г.С. Петросян, А.В.Лыков, С.А.Ракитин // Материалы XII терапевтического форума. Тюмень. – 2022. – С.105-107.

9. Выбор уретероинтестинального анастомоза при кишечной деривации мочи /А.Л.Хачатрян, И.В.Серегин, Р.И.Гуспанов, О.Б.Лоран // Медицинский вестник Башкортостана. – 2015. – Т. 10, № 1. – С. 61-64.
10. Выживаемость больных раком мочевого пузыря после радикальной цистэктомии / Б.К.Комяков, Б.Г.Гулиев, А.В.Сергеев [и др.] // Онкоурология. – 2016. –12(1). –29–35.
11. Гетеротопичекая V-образная илеоцистопластика. оригинальная методика / Г.С.Петросян, А.А.Кельн, А.В.Лыков, А.В.Купчин, А.В.Вайрадян // Научный форум. Сибирь. – 2020. – Т. 6. – № 1. – С.71-72.
12. Гориловский, М.Л. Выбор типа деривации мочи при заболеваниях мочевого пузыря. Автореф. дисс... док. мед. наук. – 2005. – С.51-58.
13. Грицкевич, А.А. Возможности роботических технологий в лечении больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря: робот-ассистированная цистэктомия обзор литературы / А.А.Грицкевич, Т.П.Байтман, И.В.Мирошкина // Экспериментальная и клиническая урология. – 2021. – Т. 14, № 2. – С. 30-39.
14. Деривация мочи в гетеротопический мочевой пузырь. показания и результаты / В.А.Атдуев, Г.А.Березкина, А.Б.Строганов [и др.]; // Медицинский альманах. – 2008. – № 5. – С. 109-112.
15. Динамика изменения почечной функции у пациентов, перенесших радикальную цистопростатэктомию с различными вариантами гетеротопического резервуара / Г.С.Петросян, М.И.Школьник, А.А.Кельн, А.В.Лыков, А.В.Купчин, Д.А.Иванов // Вопросы онкологии. – 2021. – Т. 67. – № 3. – С.411-415.
16. Дифференциальная диагностика кистозно-железистого цистита и рака мочевого пузыря /А.А.Кельн, Г.С.Петросян, Б.А.Бердичевский, Д.Г.Алифов // Академический журнал Западной Сибири. – 2020. – Т. 16. – № 5. – С.39-41.
17. Каприн, А.Д. Атлас по классификации злокачественных опухолей / А.Д. Каприн, Ф.Х.Трахтенберг // 1-е Издание. Издательство практическая медицина. – 2014. – ISBN: 978-5-98811-292-1

18. 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.

19. Клиническая оценка значимости изменений в генах FGFR2/3 при уротелиальном раке: ретроспективный анализ / М.В.Беркут, Е.Н.Имянитов, В.И.Тюрин, Н.В.Митюшкина, А.С.Артемьева, А.К.Носов // Вопросы онкологии, – 2024. – 70(4). – С.685–695.

20. Клинические рекомендации по лечению рака мочевого пузыря, 2024 / URL: [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgiclfndmkaj/https://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2024/2024-1\\_2-09.pdf](chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgiclfndmkaj/https://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2024/2024-1_2-09.pdf) (дата обращения: 24.12.2024). Режим доступа: для зарегистрированных пользователей

21. Коган, М.И. Послеоперационные осложнения: роль в выживаемости больных после радикальной цистэктомии и их влияние на послеоперационную летальность / М.И.Коган, О.Н.Васильев, В.А.Перепечай // Медицинский вестник Юга России. – 2014. – № 4. – С. 57-64.

22. Коган, М.И. Рак мочевого пузыря. 2-е издание, переработанное и дополненное, 2019. – 2019.

23. Коган, М.И. Современная диагностика и хирургия рака мочевого пузыря / М.И.Коган, В.А.Перепечай. – 2002. – С.242

24. Коморбидность и её влияние на общую выживаемость больных после радикальной цистэктомии / М.И.Коган, О.Н.Васильев, И.И.Белоусов, А.В.Шангичев, А.А.Бычков // Материалы XIII Конгресса Российского Общества Урологов. – г.Москва. – 2013. – С. 354 – 355. Коморбидность и её влияние на общую выживаемость больных после радикальной цистэктомии / М.И.Коган, О.Н.Васильев, И.И.Белоусов, А.В.Шангичев, А.А.Бычков // Материалы XIII Конгресса Российского Общества Урологов. – г.Москва. – 2013. – С. 354 – 355.

25. Комяков, Б.К Радикальная цистэктомия при уротелиальном раке мочевого пузыря / Б.К.Комяков, А.В.Сергеев // Здоровье - основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2006. – Т. 1, № 1. – С. 133-134.

26. Комяков, Б.К. Лимфодиссекция при радикальной цистэктомии / Б.К.Комяков, А.В.Сергеев, В.А.Фадеев // Вопросы онкологии. – 2010. – Т. 56, № 5. – С. 508-513.

27. Континентная или инконтинентная гетеротопическая уродеривация что выбрать? / В.А.Перепечай, И.М.Спицын, О.Н.Васильев, М.И.Коган // Клиническая практика. – 2017. – № 1.

28. Лапароскопическая радикальная цистэктомия: ключевые моменты / Д.В.Перлин, И.В.Александров, В.П.Зипунников, А.О.Шманев // Онкоурология. – 2018. – 14(1). С.136-143.

29. Леявин, К.Б. Современный взгляд на методы деривации мочи и реконструкцию мочевого резервуара после радикальной цистэктомии // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2010. – № 6. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyy-vzglyad-na-metody-derivatsii-mochi-i-rekonstruktsiyu-mochevyh-rezervuarov-posle-radikalnoy-tsistektomii> (дата обращения: 24.12.2024)

30. Лоран, О.Б. Клинический случай успешного хирургического лечения двусторонней облитерации мочеточников после радикальной цистпростатвезикулэктомии, операции Брикера / О.Б.Лоран, А.Л.Хачатрян, Р.И.Гуспанов // Анналы хирургии. – 2015. – № 6. – С. 49-53.

31. Матвеев, Б.П. / Клиническая онкоурология, 2015. УДК 616.6-006-071 ББК 55.6 К493

32. Матвеев, Б.П. / Рак мочевого пузыря. 2001 / Б.П.Матвеев, К.М.Фигурин, О.Б.Карякин. – Издательство Вердана. – ISBN 5-901439-06-6

33. Местные рецидивы после радикальной цистэктомии у больных раком мочевого пузыря / Б.К.Комяков, А.Э.Саад, В.А.Фадеев [и др.] // Урологические ведомости. – 2022. – Т. 12, № 4. – С. 269-276.

34. Методика формирования гетеротопического модифицированного V-образного илеокондуита / Г.С. Петросян, А.А.Кельн, А.В. Лыков, А.В.Купчин, А.В.Вайрадян // Актуальные вопросы диагностики и лечения наиболее

распространенных заболеваний внутренних органов. Материалы XI Терапевтического форума / Тюмень. – 2020. – Т. 6, № 1. – С. 61-62.

35. Онкологические результаты радикальной цистэктомии при местнораспространенном раке мочевого пузыря / М.И.Коган, О.Н.Васильев, В.В.Иванников, И.И.Белоусов, А.В.Шангичев // Материалы XIII Конгресса Российского Общества Урологов. – Москва. – 2013. – С. 355 – 356.

36. Оперативная урология: классика и новации 2003 г. / Л.Г.Манагадзе, Н.А.Лопаткин, О.Б.Лоран, Д.Ю.Пушкаръ, С.Д.Даренков, Н.Л.Турманидзе, Р.Гогенфелле.

37. Отдаленные послеоперационные осложнения после радикальной цистэктомии и уродеривации в одиночном центре / О.Н.Васильев, М.И.Коган, В.А.Перепечай, В.В.Иванников // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2019. – № 5. – С. 257-266.

38. Осложнения после радикальной цистпростатэктомии с различными вариантами уретероилеокутанеостомии / А.А.Кельн, Г.С.Петросян, М.И.Школьник, А.В.Лыков, А.В.Купчин, П.Б.Зотов // Онкоурология. – 2021. – Т. 17. – № 1. – С.101-106.

39. Осложнения радикальной цистэктомии с кишечной деривацией мочи при раке мочевого пузыря, ассоциированные с уретероилеальными анастомозами / Д.И.Румянцева, Э.М.Мамижев, Н.Ф.Кротов, Н.А.Щекутеев, М.Е.Карасева, Д.П.Семейко, Я.П.Башмакова, А.К.Носов // Онкоурология. – 2024. – Т. 20, № 3. – С. 104-116.

40. Осложнения радикальной цистэктомии. Наш опыт у 241 пациентов / Б.К.Комяков, А.В.Сергеев, В.А.Фадеев [и др.] // Здоровье - основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2006. – Т. 1. – № 1. – С. 135-136.

41. Опыт малоинвазивного хирургического лечения рака мочевого пузыря в г. Тюмень / А.А. Кельн, Г.С. Петросян, А.В. Лыков, Н.М. Федоров, А.В. Пономарев, А.В. Купчин // Конгресс «Человек и лекарство. Урал-2019» Сборник материалов (тезисы докладов). – 2019. – С. 36-38.

42. Павлов, В.Н. Оптические маркеры мышечно- инвазивного и немышечно- инвазивного рака мочевого пузыря / В.Н.Павлов, Р.И.Сафиуллин, М.Ф.Урманцев // Злокачественные опухоли. – 2021. – Т. 11. –№ 3S1. – С. 79.

43. Павлов, В.Н. Успехи робот-ассистированной цистэктомии в лечении мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря / В.Н.Павлов, М.Ф.Урманцев, М.Р.Бакеев // Онкоурология. – 2022. – Т. 18, № 2. – С. 123-128.

44. Первые результаты выполнения «V» образной гетеротопической илеоцистопластики в Тюменской области / Г.С.Петросян, М.И.Школьник, А.А.Кельн, А.В.Лыков, А.В.Купчин, Д.А.Иванов // Вопросы урологии и андрологии. – 2021. – Т. 9. № 2. – С 5-10.

45. Первый опыт применения лапароскопической цистэктомии в лечении инвазивного рака мочевого пузыря / В.Н.Дубровин, А.В.Табаков, Г.А.Мельник [и др.] // Онкоурология. – 2008. – Т. 1. – С.29–33.

46. Петросян, Г.С. Особенности ведения пациентов с ранним парезом кишечника после илеоцистопластики / Г.С.Петросян, А.В.Купчин, А.В.Вайрадян // Конгресс «Человек и лекарство. УРАЛ - 2021». Сборник материалов (тезисы докладов). Тюмень. –2021. – С.76-77.

47. Предикторы морбидности радикальной цистэктомии и различных вариантов уродеривации: 20-летний опыт одного хирургического центра / В.А.Перепечай, О.Н.Васильев, И.М.Спицын, М.И.Коган // Онкоурология. – 2016. – Т. 12, № 1. – С. 42-57.

48. Предикторы послеоперационных осложнений радикальной цистэктомии / В.А.Атдуев, В.Э.Гасраталиев, Д.С.Ледяев [и др.] // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2019. – Т. 8, № 5. – С. 348-357.

49. Предпосылки к литогенезу после радикальной цистэктомии: обзор литературы / М.Ю.Просьянников, А.Д.Каприн, О.И.Аполихин, Б.Я.Алексеев, А.В.Сивков, И.М.Шевчук, Д.А.Войтко, Н.В.Анохин // Онкоурология. – 2022. –18. – С.190-197.

50. Применение графических методов в анализе выживаемости пациентов с раком мочевого пузыря / В.О.Магер, Е.Д.Константинова, С.Ю.Огородникова, А.Н.Вараксин // Экологические системы и приборы. – 2024. – № 1. – С. 49-61.

51. Продолжительность жизни больных метастатическим раком мочевого пузыря в Российской Федерации: результаты многоцентрового регистрового исследования URRU / И.В.Тимофеев, Г.Н.Алексеева, В.В.Петкау [и др.] // Онкоурология. – 2021. – Т.17(3). – С.102–109.

52. Профилактика развития лимфатических осложнений: сравнение клипс и электрохирургических инструментов при радикальной цистэктомии с тазовой лимфодиссекцией / С.В.Котов, А.О.Простомолотов, А.А.Неменов [и др.] // Онкоурология. – 2021. – Т. 17, № 2. – С. 93-102.

53. Радикальная цистэктомия при раке мочевого пузыря / Б.К.Комяков, А.В.Сергеев, В.А.Фадеев [и др.] // Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия. – 2006. – № 2. – С. 71-72.

54. Радикальная цистэктомия при раке мочевого пузыря: сравнение ранних хирургических осложнений при лапароскопической, открытой и видеоассистированной операции / А.К.Носов, С.А.Рева, И.Б.Джалилов, С.Б.Петров // Онкоурология. – 2015. – Т.11(3). – С.71–78.

55. Радикальная цистэктомия: терапевтические аспекты предоперационной подготовки и ведения пациентов в раннем послеоперационном периоде / С.П.Даренков, И.С.Пинчук, А.А.Проскоков [и др.] // Урология. – 2019. – № 4. – С. 44-50.

56. Рак мочевого пузыря (классика и новации) / Б.Я.Алексеев, А.С.Андронов, В.А.Атдуев [и др.] // Москва: Медфорум. – 2017. – С.262.

57. Ранние осложнения после V-образной гетеротопической илеоцистопластики / Г.С.Петросян, Э.А.Галлямов, А.Д.Кочкин, А.А.Кельн, Э.Э.Галлямов // Московский хирургический журнал. – 2024. – № 2. – С.38-43.

58. Робот-ассистированные цистэктомии в лечении больных раком мочевого пузыря: опыт одного центра / А.А.Грицкевич, Т.П.Байтман, В.А.Оганян, А.А.Костин // Вопросы онкологии. – 2023. – Т. 69, № 3S. – С. 221-223.

59. Роль инфекции в развитии осложнений после радикальной цистэктомии / В.Э.Гасраталиев, В.А.Атдуев, Д.С.Ледяев [и др.] // Медицинский альманах. – 2017. – № 5(50). – С. 175-180.

60. Спицын, И.М. Гетеротопические континентные формы деривации мочи / И.М.Спицын, В.А.Перепечай, М.И.Коган // Вестник урологии. – 2017. – № 1. – С. 63–70.

61. Спицын, И.М. Гетеротопические континентные формы деривации мочи / И.М.Спицын, В.А.Перепечай, М.И.Коган // Вестник урологии. – 2017. – Т. 5, № 1. – С. 64-70.

62. Спицын, И.М. Осложнения в хирургии гетеротопических мочевых резервуаров / И.М.Спицын, В.А.Перепечай, М.И.Коган // Вестник УГМУ. – 2017. – № 1. – С. 116-120.

63. Спицын, И.М. Осложнения в хирургии гетеротопических мочевых резервуаров / И.М.Спицын, В.А.Перепечай, М.И.Коган // Уральский медицинский журнал. – 2017. – № 2(146). – С. 114-117.

64. Сравнительная оценка результатов резекции мочевого пузыря и цистэктомии при инвазивном раке мочевого пузыря / К.М.Фигурин, Б.П.Матвеев, В.Б.Матвеев, Б.Ш.Камолов, А.Д.Панахов // Материалы VI ежегодной Российской Онкологической Конференции. 26–28 ноября 2002 г. Москва. – 2002. – С. 103.

65. Сравнительный анализ периоперационных результатов открытой и лапароскопической радикальной цистэктомии с формированием илеокондуита / С.В.Котов, А.Л.Хачатрян, А.К.Журавлева, Ш.М.Саргсян // Экспериментальная и клиническая урология. – 2022. –15(1). – С.38–44.

66. Сравнительный анализ послеоперационных хирургических осложнений и летальности после радикальной цистэктомии / С.В.Котов,

А.Л.Хачатрян, Д.П.Котова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № S1. – С. 43-44.

67. Структура 30-ти дневных осложнений радикальной цистэктомии / В.А.Атдуев, В.Э.Гасраталиев, Д.С.Ледяев [и др.] // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2019. – № 5. – С. 35-37.

68. Тактика ведения раннего послеоперационного периодау пациентов после радикальной цистэктомии с кишечной пластикой мочевого пузыря / С.П.Даренков, Г.Г.Кривобородов, С.В.Котов [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – Т. 8, № 2. – С. 234-237.

69. Тридцатидневные осложнения радикальной цистэктомии и факторы, влияющие на их развитие / В.А.Атдуев, В.Э.Гасраталиев, Д.С.Ледяев [и др.] // Онкоурология. – 2017. – Т. 13, № 3. – С. 95-102.

70. Узденов, Р.А. «Высокий кондуит» - модифицированный метод кишечной деривации по Брикер. Простое решение непростой задачи / Р.А.Узденов, А.Ю.Павлов, З.С.Цаллагова // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. – 2023. – Т. 23, № 3. – С. 90-95.

71. Хачатрян, А.Л. Стриктуры мочеточниково- кишечных анастомозов / А.Л.Хачатрян, С.В.Котов, О.Б.Лоран // Хирург. – 2017. – № 1. – С. 50-57.

72. Хирургическое лечение прогрессирующего метастатического рака мочевого пузыря. клинический случай / А.В.Лыков, А.В.Пономарев, В.Г.Знобищев, М.А.Сальников, А.С.Суриков, А.В.Купчин, А.А.Кельн, А.В.Вайрадян, Г.С.Петросян // Академический журнал Западной Сибири. – 2018. – Т. 14. –№ 5. – С.35-37.

73. Частота встречаемости аберрации гена FGFR при раке мочевого пузыря / А.А.Кельн, П.Б.Зотов, А.В.Купчин, Г.С.Петросян, М.А.Сальников // Университетская медицина Урала. – 2022. – Т. 8. № 1 (28). – С.21-22.

74. «V» Образная гетеротопическая илеоцистопластика в модификации / Г.С.Петросян, А.А.Кельн, А.В.Купчин, А.В.Вайрадян // Конгресс «Человек и

лекарство. Урал - 2021». Сборник материалов (тезисы докладов). Тюмень, 2021. – 2021. С. 75-76.

75. 10-летний опыт применения прямых уретероинтестинальных анастомозов при кишечной деривации мочи после радикальной и простой цистэктомии / О.Б.Лоран, И.В.Серегин, А.Л.Хачатрян, Р.И.Гуспанов // Урология. – 2015. – № 4. – С. 48-51.

76. 8-летний опыт выполнения «V» образной гетеротопической илеоцистопластики в Тюменской области. / Г.С.Петросян, М.И.Школьник, А.А.Кельн, А.В.Лыков, А.В.Купчин, Д.А.Иванов // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2021. – № 3. – С.37-42.

77. A comparison of the Bricker versus Wallace ureteroileal anastomosis in patients undergoing urinary diversion for bladder cancer / E.Kouba, M.Sands, A.Lentz, E.Wallen, R.S.Pruthi // J Urol. – 2007. – 178. – (3 Pt 1). – P.945-948.

78. A role of multimodality bladder-preserving therapy in patients with muscle-invasive bladder cancer plus hydronephrosis with or without pelvic nodal involvement. / Y.Chiang, JC Cheng, CY Huang, YC Tsai, CC Lin, CH Hsu, AL Cheng, YS Pu // J Formos Med Assoc. – 2017. – 116(9). – P.689-696.

79. A systematic review and meta-analysis on the oncological long-term outcomes after trimodality therapy and radical cystectomy with or without neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. / O Fahmy, MG Khairul-Asri, T Schubert, M Renninger, R Malek, H Kübler, A Stenzl, G Gakis // Urol Oncol. – 2018. – 36(2). – P. 43-53.

80. Alanee, S. Robotic-assisted partial cystectomy for muscle invasive bladder cancer: Contemporary experience. / S.Alanee, A.El-Zawahry // Int J Med Robot. – 2022. – 18(4). – P.2390.

81. Análisis de 34 casos de carcinoma infiltrante de vejiga tratados con cistectomía parcial exclusivamente (1a parte) [Analysis of 34 cases of infiltrating carcinoma of the bladder treated exclusively with partial cystectomy (part 1)]. / A Escudero Barrilero, E Fernández Fernández, M Jiménez Cidre, E Maganto Pavón, T

Mayayo Dehesa, R Rodríguez Rodríguez, F Galvis San Juan, FJ Burgos Revilla // Arch Esp Urol. – 1996. – 49(4). – P.349-364.

82. Analysis of early complications after radical cystectomy: results of a collaborative care pathway / SS Chang, MS Cookson, RG Baumgartner, N Wells, JA Smith // Jr. J Urol. – 2002. – 167(5). – P.2012-2016.

83. Analysis of risk factors of abdominal wound dehiscence after radical cystectomy / S.Kalemci, K.E.Ergun, F.Kizilay, B.Yildiz, A.Simsir // Rev Assoc Med Bras. – 2022. – 28. – 68(11). – P.1553-1557.

84. Annual trends of cystectomy complications: A contemporary analysis of the NSQIP database. / Kk Chua, HV Patel, A Srivastava, SK Doppalapudi, B Lichtbroun, N Patel, SE Elsamra, EA Singer, TL Jang, SB Ghodoussipour // Urol Oncol. – 2023. – 41(9). – P.390-399.

85. Association Between Preoperative Hydronephrosis and Prognosis After Radical Cystectomy Among Patients With Bladder Cancer: A Systemic Review and Meta-Analysis / J.J.Oh, S.S.Byun, C.W.Jeong, C.Kwak, H.H.Kim, J.H.Ku // Front Oncol. – 2019. – 19. – 9. – P.158-165.

86. Berndt, F. Prevention and management of urinary tract infections after cystectomy / F.Berndt, J.Frerichmann, T.Berndt // Curr Opin Urol. – 2023. – 1. – 33(3). – P.200-205.

87. Biphasic decline in renal function after radical cystectomy with urinary diversion / K.Makino, T.Nakagawa, A.Kanatani, [et al.] // Int J Clin Oncol. – 2017. – 22(2). – P.359-365.

88. Bricker versus Wallace anastomosis: A meta-analysis of ureteroenteric stricture rates after ileal conduit urinary diversion / NF Davis, JP Burke, T McDermott, R Flynn, RP Manecksha, JA Thornhill // Can Urol Assoc J. – 2015. – 9(5-6). – P.284-290.

89. Bricker versus Wallace ureteroileal anastomosis: A multi-institutional propensity score-matched analysis / M. Al-Nader, U.Krafft, J.Hess, C.Kesch,

M.AbdelRazek, A.Abolyosr, G.A.Alsagheer, O.Mohamed, A.Fathi, S.Tschirdewahn, B.A.Hadaschik, O.Mahmoud // *Int J Urol.* – 2024. – 31(7). – P.813-818.

90. Burkhard, F.C. Orthotopic bladder substitution / F.C.Burkhard, U.E.Studer // *Curr. Opin. Urol.* — 2000. — №10. — P. 343\_349.

91. Clavien, P.A. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. / P.A.Clavien, J.R.Sanabria, S.M.Strasberg // *Surgery* – 1992. – 111. – P.518-526.

92. Clinical Outcomes of Patients with Histologic Variants of Urothelial Cancer Treated with Trimodality Bladder-sparing Therapy / R.E.Krasnow, M.Drumm, H.J.Roberts, A.Niemierko, C.L.Wu, S.Wu, J.Zhang, N.M.Heney [et al.] // *Eur Urol.* – 2017. – 72(1). – P.54-60.

93. Clinical utility of routine postoperative serial hemoglobin measurements in patients undergoing radical cystectomy for urothelial carcinoma / S.Whalen, R.A.Rendon, D.Bell, M.Macdonald, J.Duplisea, A.Cox, G.Bailly, R.Mason // *Can Urol Assoc J.* – 2023. – 17(2). – P.34-38.

94. Comparative analysis of Bricker versus Wallace ureteroenteric anastomosis and identification of predictors for postoperative ureteroenteric stricture / U.Krafft, O.Mahmoud, J.Hess, J.P.Radtke, A.Panic, L.Püllen, C.Darr, C.Kesch, T.Szarvas, C.Rehme, B.A.Hadaschik, S.Tschirdewahn // *Langenbecks Arch Surg.* – 2022. – 407(3). – P.1233-1240.

95. Comparative study of postoperative complications after radical cystectomy during the past two decades in Japan: Radical cystectomy remains associated with significant postoperative morbidities / S.Yamada, T.Abe, A.Sazawa, H.Katano, H.Suzuki, I.Takeuchi, J.Ishizaki, K.Minami, K.Morita, K.Tsuchiya, N.Takada, S.Maru, S.Ishikawa, S.Sato, T.Kawazu, T.Yamashita, T.Ono, T.Mochizuki, T.Akino, Y.Sasaki, Y.Shinno, J.Furumido, H.Miyata, H.Kikuchi, R.Matsumoto, T.Osawa, N.Shinohara // *Urol Oncol.* – 2022. – 40(1). – P.11.

96. Comparing Prognosis Associated with Partial Cystectomy and Trimodal Therapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer Patients / Q.Su, S.Gao, C.Lu, X.Wu, L.Zuo, L.Zhang // *Urol Int.* – 2023. – 107(1). – P.46-57.
97. Comparison of complications in three incontinent urinary diversions / A.Pycha, E.Comploj, T.Martini, [et al.] // *Eur Urol* – 2008. – 54(4). – P.825-834.
98. Comparison of perioperative outcomes and complications between intracorporeal, extracorporeal, and hybrid ileal conduit urinary diversion during robot-assisted radical cystectomy: a comparative propensity score-matched analysis from nationwide multi-institutional study in Japan / S.Morizane, K.Nakane, T.Tanaka, K.Zennami, K.Muraoka, S.Ebara, N.Miura, K.Uemura, R.Sobu, A.Hoshi [et al.] // *Int J Clin Oncol.* – 2024. – 29(1). – P.64-71.
99. Comparison of renal function after open radical cystectomy, extracorporeal robot assisted radical cystectomy, and intracorporeal robot assisted radical cystectomy / Z.Lone, P.B.Murthy, J.H.Zhang, K.J.Ericson, L.Thomas, A.Khanna, G.P.Haber, B.H.Lee // *Urol Oncol.* – 2020. – 6. – P.301-309.
100. Complications After Radical Cystectomy: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials with a Meta-regression Analysis / S.Katsimperis, L.Tzelves, Z.Tandogdu, A.Ta, R.Geraghty, T.Bellos, I.Manolitsis, N.Pyrgidis, G.B.Schulz, A.Sridhar, G.Shaw, J.Kelly, A.Skolarikos // *Eur Urol Focus.* – 2023. – 9(6). – P.920-929.
101. Complications after robot-assisted radical cystectomy: results from the International Robotic Cystectomy Consortium / R.S.Johar, M.H.Hayn, A.P.Stegemann, K.Ahmed, P.Agarwal, M.D.Balbay, A.Hemal, A.S.Kibel [et al.] // *Eur Urol.* – 2013. – 64(1). – P.52-57.
102. Complications and mortality after radical cystectomy for bladder transitional cell cancer. / G.Novara, V.de Marco, M.Aragona [et al.] // *J Urol* 2009. – 182(3). – P.914-921.
103. Complications des urétérostomies cutanées trans-iléales selon Bricker. Analyse d'une série de 246 patients [Complications of Bricker ileal conduit urinary

diversion: analysis of a series of 246 patients] / J.F.Hétet, J.Rigaud, G.Karam, P.Glémain, L.Le Normand, O.Bouchot, JC.Le Néel, JM.Buzelin // *Prog Urol.* – 2005. – 15(1). – P. 23-29.

104. Complications of radical cystectomy for nonmuscle invasive disease: comparison with muscle invasive disease // M.S.Cookson, S.S.Chang, N.Wells [et al.] *J Urol* – 2003. – 169(1). – P.101-104.

105. Contemporary open radical cystectomy: analysis of perioperative outcomes / W.T.Lowrance, J.A.Rumohr, S.S.Chang [et al.] // *J Urol* – 2008. – 179(4). – P.1313-1318.

106. Critical analysis of bladder sparing with trimodal therapy in muscle-invasive bladder cancer: a systematic review / G.Ploussard, S.Daneshmand, J.A.Efstathiou, H.W.Herr, N.D.James, C.M.Rödel, S.F.Shariat, W.U.Shipley, C.N.Sternberg, G.N.Thalmann, W.Kassouf // *Eur Urol.* – 2014. – 66(1). – P.120-137.

107. Cut-to-the-light technique is useful for complete obstruction of a Wallace ureteroileal anastomosis / I.Tsuboi, S.Yokoyama, H.Nakajima, S.Yosioka, Y.Kobayashi, T.Nagami, K.Ogawa, K.Wada // *IJU Case Rep.* – 2023. – 3;6(2). – P.154-156.

108. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology / A.Shabsigh, R.Korets, K.C.Vora [et al.] // *Eur Urol.* – 2009. – 55(1). – P.164-176.

109. Differential complication rates following radical cystectomy in the irradiated and nonirradiated pelvis / V.A.C. Ramani, S.B.Maddineni, B.R.Grey, N.W.Clarke // *Eur Urol.* – 2010. – 57(6). – P. 1058-1063.

110. Effect of decreased renal function on poor oncological outcome after radical cystectomy / D.Kim, W.Nam, Y.S.Kyung, D.You, J.G.Jeong, B.Hong, J.H.Hong, H.Ahn, B.Lim // *Investig Clin Urol.* – 2023. – 64(4). – P.346-352.

111. Effect of Robot-Assisted Radical Cystectomy With Intracorporeal Urinary Diversion vs Open Radical Cystectomy on 90-Day Morbidity and Mortality Among Patients With Bladder Cancer: A Randomized Clinical Trial / JWF Catto, P.Khetrapal,

F.Ricciardi, G.Ambler, N.R.Williams, T.Al-Hammouri, MS.Khan, R.Thurairaja, R.Nair, A.Feber, S.Dixon, S.Nathan, T.Briggs, A.Sridhar, I.Ahmad, J.Bhatt, P.Charlesworth, C.Blick, M.G.Cumberbatch, SA Hussain, S.Kotwal, A.Koupparis, J.McGrath, AP Noon, E.Rowe, N.Vasdev, V.Hanchanale, D.Hagan, C.Brew-Graves, JD.Kelly // iROC Study Team. JAMA. – 2022. – 7. – 327(21). – P.2092-2103.

112. Extra-Peritoneal versus Trans-Peritoneal Open Radical Cystectomy - Comparison of Two Techniques in Early Post-Operative Complications / M.Soleimani, E.Moradkhani, N.Masoumi, J.Gholivandan // Urol J. – 2021. – 7. –18(5). – P. 519-524.

113. Factors Influencing Patient Decision-Making in the Treatment of Muscle-Invasive Bladder Cancer / A.Desai, L.Bouknight, T.Reed, D.Mueller, C.Osterman, M.Repka, T.Rose, AB.Smith // Bladder Cancer. – 2024. – 18. –10(2). – P.145-155.

114. Fujiwara, M. Renal function outcomes in the early and intermediate phases after radical cystectomy by ileal conduit / M.Fujiwara, N.Kawamura, T.Okuno // J Rural Med. –2020. – 15(4). – P.178-182.

115. Global burden of benign prostatic hyperplasia, urinary tract infections, urolithiasis, bladder cancer, kidney cancer, and prostate cancer from 1990 to 2021./ H.Zi, M.Y.Liu, L.S.Luo, Q.Huang, P.C.Luo, H.H.Luan, J.Huang, D.Q.Wang, Y.B.Wang, Y.Y.Zhang, R.P.Yu, Y.T.Li, H.Zheng, T.Z.Liu, Y.Fan, X.T.Zeng // Mil Med Res. – 2024. – 18. –11(1). – P.64-72.

116. Heterotopic neobladder after radical cystectomy: assessment of complications, functional outcomes and quality of life in 82 Japanese patients / H.Miyake, J.Furukawa, M.Muramaki, A.Takenaka, M.Fujisawa // BJU Int. – 2010. – 106(3). – P.412-416.

117. High-grade hydronephrosis predicts poor outcomes after radical cystectomy in patients with bladder cancer / D.S.Kim, K.S.Cho, Y.H.Lee, N.H.Cho, Y.T.Oh, S.J.Hong // J Korean Med Sci. – 2010. – 25(3). – P.369-373.

118. [https://ru.wikipedia.org/wiki/Барденгейер,\\_Бернгард#Биография](https://ru.wikipedia.org/wiki/Барденгейер,_Бернгард#Биография) (дата обращения: 24.12.2024)

119. Hybrid technique has lower stricture rates than Wallace and Bricker. / O.Can, E.Danış, E.G.Kutlutürk, E.C.Polat, A.Ötünçtemur // Surg Oncol. – 2024. – 52. – P.102-107.

120. Hydronephrosis as a prognostic indicator in bladder cancer patients / GE. Haleblan, EC.Skinner, MG.Dickinson, G.Lieskovsky, SD.Boyd, DG.Skinner // J Urol. – 1998. – 160. – P.2011-2014.

121. Hydronephrosis as a prognostic marker in bladder cancer in a cystectomy-only series / G.C.Bartsch, R.Kuefer, J.E.Gschwend, R.de Petriconi, R.E.Hautmann, B.G.Volkmer // Eur Urol. 2007. – 51(3). – P.690-697.

122. Hydronephrosis is an independent predictor of poor clinical outcome in patients treated for muscle-invasive transitional cell carcinoma with radical cystectomy / D.Canter, T.J.Guzzo, M.J.Resnick, B.Brucker, M.Vira, Z.Chen, J.Tomaszewski, K.VanArsdalen, A.J.Wein, S.B.Malkowicz // Urology. – 2008. – 72(2). – P.379-383.

123. Impact of postoperative complications on long-term survival in bladder cancer patients / T.Abe, S.Yamada, H.Kikuchi, A.Sazawa, H.Katano, H.Suzuki, I.Takeuchi, K.Minami, K.Morita, K.Tsuchiya, N.Takada [et al.] // Jpn J Clin Oncol. – 2023. – 53(10). – P. 966-976.

124. Intraoperative complication of radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer: does the surgical approach matter? A retrospective multicenter study using the EAUiaC classification / I.Duquesne, D.Benamran, A.Masson-Lecomte, A.De La Taille, M.Peyromaure, M.Rouprêt, N.Barry Delongchamps // World J Urol. – 2023. – 41(4). – P.1061-1067.

125. Is it necessary to perform a retrosigmoid transposition of the left ureter in Bricker Ileal Conduit surgery? / J.Wang, Z.Tuo, M.Gao, J.Min, Y.Wang, T.Zhang, D.Yu, L.Bi // BMC Urol. –2022. – 27. –22(1). – P. 116.

126. Is trimodal therapy the current standard for muscle-invasive bladder cancer? / M.López Valcárcel, M.Barrado Los Arcos, M.Ferri Molina, I.Cienfuegos Belmonte, V.Duque Santana, P.Gajate Borau at.al. // Actas Urol Esp (Engl Ed). – 2024. – 48(5). – P.345-355.

127. Kristjansson A., Renal function in the setting of urinary diversion. / A.Kristjansson, W.Mansson // *World J Urol* 22. – 2004. – P.172–177.

128. La cistectomía radical en el tratamiento del carcinoma vesical infiltrante. Análisis de quince años [Radical cystectomy for the treatment of infiltrating bladder carcinoma. Analysis of 15 years]. C.González Enguita, JM Liédana Torres, A.Roncales Badal, J.Martínez Bengoechea, MJ.Gil Sanz, LA.Rioja Sanz // *Arch Esp Urol*. – 1991. – 44(4). – P.395-402.

129. Late complications of robot-assisted radical cystectomy with totally intracorporeal urinary diversion / F.Presicce, C.Leonardo, G.Tuderti, A.Brassetti, R.Mastroianni, A.Bove, L.Misuraca, U.Anceschi, M.Ferriero, M.Gallucci, G.Simone // *World J Urol*. – 2021. – 39(6). – P. 1903-1909.

130. Leibovitch, I. Hydronephrosis as a prognostic indicator in bladder cancer patients. // *J Urol*. – 1999. –162(3 Pt 1). – P. 808.

131. Liang, H. A modified ureteroileal anastomosis can reduce ureteroileal anastomotic stricture after ileal conduit. / H.Liang, H.Sun, J.Chen // *Int Urol Nephrol*. – 2024. – 56(7). – P.2235-2241.

132. Long term outcomes and impact on renal function following radical cystectomy / Y.M.Tilala, S.Panda, A.Tripathi, S.Sharma, A.S.Paul, S.Choudhuri, S.Swain // *Urologia*. 2024. – 91(3). – P.505-511.

133. Long-term effects of ileal conduit urinary diversion on upper urinary tract in bladder cancer / W.J.Yang, S.J.Hong, S.C.Yang [et al.] // *J Urol*. – 2005. –173(4). – P.75-76.

134. Long-term Outcomes After Bladder-preserving Tri-modality Therapy for Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer / NJ.Giacalone, WU Shipley, RH Clayman, A.Niemierko, M.Drumm, N.M.Heney, M.D.Michaelson, R.J.Lee, P.J.Saylor, M.F.Wszolek, A.S.Feldman, D.M.Dahl, A.L.Zietman, J.A.Efstathiou / *An Updated Analysis of the Massachusetts General Hospital Experience*. // *Eur Urol*. – 2017. – 71(6). – P.952-960.

135. Long-term outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer after selective bladder-preserving combined-modality therapy: a pooled analysis of Radiation Therapy Oncology Group protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233 / R.H.Mak, D.Hunt, W.U.Shipley, J.A.Efstathiou, W.J.Tester, M.P.Hagan, D.S.Kaufman, N.M.Heney, A.L.Zietman // *J Clin Oncol.* – 2014. – 1. –32(34). – P.3801-3809.

136. Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: the MGH experience / J.A.Efstathiou, D.Y.Spiegel, W.U.Shipley, N.M.Heney, D.S.Kaufman, A.Niemierko, J.J.Coen, R.Y.Skowronski, J.J.Paly, F.J.McGovern, A.L.Zietman // *Eur Urol.* – 2012. – 61(4). – P.705-711.

137. Long-term renal function outcomes after radical cystectomy / M.S.Eisenberg, R.H.Thompson, I.Frank, [et al.] // *J Urol.* – 2014. – 191(3). – P.619-625.

138. Lymphadenectomy before and after radical cystectomy: does this affect the radicality? A prospective randomized comparative study / A.M.Moeen, D.A.Hameed, M.G.Mostafa, S.H.Shaban // *Int Urol Nephrol.* – 2024. – 56(3). – P.965-972.

139. Lymphatic embolization for early post-operative lymphatic leakage after radical cystectomy for bladder cancer / Y.S.Shin, K.Han, J.Lee, H.H.Han, W.S.Jang, G.M.Kim, J.E.Heo // *PLoS One.* 2024. – 24. – P.19-28.

140. Meta-analysis of neoadjuvant chemotherapy compared to radical cystectomy alone in improving overall survival of muscle-invasive bladder cancer patients / ARAH Hamid, F.R.Ridwan, D.Parikesit, F.Widia, C.A.Mochtar, R.Umbas // *BMC Urol.* – 2020. – 14. –20(1). – P.158.

141. Mostofi, F.K. Histological typing of urinary bladder tumours / F.K. Mostofi in collab. J.H. Sobin, H. Torloni Geneva, 1973. – 1973.

142. Multimodal perioperative plan for radical cystectomy and intestinal urinary diversion. I. Effect on recovery of intestinal function and occurrence of complications / M.Maffezzini, G.Gerbi, F.Campodonico, D.Parodi // *Urology.* – 2007. – 69(6). – P.1107-1111.

143. Neoadjuvant Cisplatin-based Chemotherapy in Nonmetastatic Muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Pooled Meta-analysis to Determine the Preferred Regimen / C.J.Eule, A.Warren, E.Molina Kuna, E.B.Callihan, S.P.Kim, T.W.Flaig // *Urology*. 2024. – 188. – P.118-124.

144. Neoadjuvant therapy for muscle-invasive bladder cancer: Current clinical scenario, future perspectives, and unsolved questions / V.Ruiz de Porras, J.C.Pardo, O.Etxaniz, A.Font // *Crit Rev Oncol Hematol*. – 2022. – P. 178.

145. Neoadjuvant treatment for muscle-invasive bladder cancer: The past, the present, and the future / TJN Hermans, C.S.Voskuilen, M.S. Van der Heijden, B.J.Schmitz-Dräger, W.Kassouf, R.Seiler, A.M.Kamat, P.Grivas, A.E.Kiltie, P.C.Black, BWG Van Rhijn // *Urol Oncol*. – 2018. – 36(9). – P. 413-422.

146. New clinical insights into the treatment of benign uretero-ileal anastomotic stricture following radical cystectomy and urinary diversion / Y.Mou, C.Yao, Z.Liu, P.Zhang, X.Qi, D.Zhang, Y.Chen, W.Yu, S.Wang // *Cancer Med*. – 2024. – P.13-17.

147. Oncological Outcomes of Neoadjuvant Gemcitabine plus Carboplatin versus Gemcitabine plus Cisplatin in Locally Advanced Bladder Cancer:A Retrospective Analysis. / B.Mofid, A.Razzaghdoust, M.Ghajari, A.Basiri, M.R.Fattahi, M.Houshyari, A.Jafari, F.Taghizadeh-Hesary // *Urol J*. – 2022. – 8. –19(5). – P.371-378.

148. Open versus Robot-Assisted Radical Cystectomy for the Treatment of pT4a Bladder Cancer: Comparison of Perioperative Outcomes. / D.Perri, B.Rocco, M.C.Sighinolfi, P.Bove, A.L.Pastore, A.Volpe, A.Minervini [et al.] // *Cancers (Basel)*. – 2024. – 28. –16(7). – P.1329.

149. Osanto, S. Neoadjuvant and adjuvant treatments in muscle-invasive bladder cancer: Where are we? / S.Osanto, C.Álvarez Gómez de Segura // *Arch Esp Urol*. – 2020. – 73(10). – P.971-985.

150. Parastomal hernia development after cystectomy and ileal conduit for bladder cancer: results from the Dartmouth ileal conduit enhancement (DICE) project / M.E.Rezaee, J.L.Goldwag, B.Goddard, W.Bihrlle Iii, A.Viazmenski, M.Z.Wilson, J.D.Seigne // *Can J Urol*. – 2020. – 27(5). – P.10369-10377.

151. Partial cystectomy for invasive bladder cancer / N.P.Dandekar, H.B.Tongaonkar, A.V.Dalal, J.N.Kulkarni, M.R.Kamat // J Surg Oncol. – 1995. – 60(1). – P.24-29.

152. Perioperative complications of radical cystectomy a contemporary series / V.Novotny, O.W.Hakenberg, D.Wiessner [et al.] // Eur Urol – 2007. – 51(2). – P.397-402.

153. Perioperative dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in muscle-invasive bladder cancer (VESPER): survival endpoints at 5 years in an open-label, randomised, phase 3 study / C.Pfister, G.Gravis, A.Flechon, C.Chevreau, H.Mahammed, B.Laguerre, A.Guillot, F.Joly, M.Soulie, Y.Allory, V.Harter, S.Culine; VESPER Trial Investigators. // Lancet Oncol. – 2024. – 25(2). – P.255-264.

154. Postoperative complications and determinant of selecting non intracorporeal urinary diversion in patients undergoing robot-assisted radical cystectomy: an initial experience / T.Inoue, M.Kato, T.Sasaki, Y.Sugino, S.Owa, T.Nishikawa, M.Kato, S.Higashi, S.Masui, K.Nishikawa // Transl Cancer Res. – 2024. – 31. – 13(1). – P.46-56.

155. Postoperative complications and followup in cystectomy / T.Yazaki, K.Uchida, K.Sugaya, T.Iizumi, H.Takeshima, T.Umeyama, S.Nemoto, S.Ishikawa, R.Nemoto, K.Rinsho [et al.] // Hinyokika Kiyo. – 1983. – 29(3). – P.311-318.

156. Postoperative Mortality Rate after Radical Cystectomy: A Systematic Review of Epidemiologic Series / F.Korkes, F.Timoteo, W.Baccaglini, F.Glina, O.R.Faba, J.Palou Redorta, S.Glina // Urol Int. – 2023. – 107(1). – P.96-104.

157. Pre-Op Hydronephrosis Predicts Outcomes in Patients Receiving Robot-Assisted Radical Cystectomy / C.H.Wong, I.C.Ko, D.K.Leung, S.H.Kang, K.Kitamura, S.Horie, S.Muto, C.Ohyama, S.Hatakeyama, M.Patel, C.K.Yang, K.Kijvikai, J.Y.Lee, H.G.Chen, R.Y.Zhang, T.X.Lin, L.S.Lee, J.Y.Teoh, E.Chan // Cancers (Basel). – 2024. – 12. – 16 (16). – P.2826.

158. Preoperative chemotherapy for prostatic stromal invasive urothelial bladder cancer: comparison of oncological outcomes of male patients with cT4a disease

undergoing radical cystectomy with or without preoperative chemotherapy / J.Chen, G.Miranda, J.Cai, S.Daneshmand, H.Djaladat // Scand J Urol. – 2019. – Apr – 53(2-3). – P.123-128.

159. Preoperative hydronephrosis represents an unfavorable prognostic factor in patients with muscle-invasive bladder cancer undergoing radical cystectomy from a single high-volume center / X.Zhong, Y.Pan, Y.Xiong, P.Zhang // Asian J Surg. – 2023. – 46(4). – P.1651-1652.

160. Prevention and management of complications following radical cystectomy for bladder cancer. / N.Lawrentschuk, R.Colombo, O.W.Hakenberg [et al.] // Eur Urol. – 2010. – 57(6). – P.983-1001.

161. Prevention and Management of Ureteroenteric Strictures after Robot-Assisted Radical Cystectomy: A Review of Published Evidence and Personal Experience / S.Narita, M.Saito, K.Numakura, T.Habuchi // Incidence, Etiology Curr Oncol. – 2021. – 13. – 28(5). – P.4109-4117.

162. Prognostic impact of preoperative renal function in patients treated with radical cystectomy: a multi-institutional retrospective study / D.Koguchi, K.Matsumoto, M.Ikeda, Y.Taoka, T.Hirayama, Y.Murakami, T.Utsunomiya, D.Matsuda, N.Okuno, A.Irie, M.Iwamura // Int J Clin Oncol. – 2020. – 25(11). – P.1969-1976.

163. Prognostic impact of tumor ureteral invasion on recurrence after radical cystectomy / T.Saito, K.Matsumoto, N.Tanaka, K.Fukumoto, Y.Yasumizu, T.Takeda, S.Morita, T.Kosaka, R.Mizuno, H.Asanuma, S.Hara, M.Oya // Int Urol Nephrol. – 2024. – 56(1). – P.129-135.

164. Radical cystectomy with stentless urinary diversion: A systematic review and meta-analysis of comparative studies. / A.Veccia, D.Brusa, L.Treccani, S.Malandra, E.Serafin, S.Costantino, F.Cianflone, F.Ditonno, F.Montanaro, F.Fumanelli, M.Ferro, G.Mazzon, R.Autorino, R.Bertolo, A.Antonelli // Urol Oncol. – 2025. – 43(1). – P.54-60.

165. Radical cystectomy versus trimodal therapy for muscle-invasive bladder cancer: Analysis of an other-cause mortality matched cohort / M.Finati, A.Stephens,

G.Chiarelli, G.O.Cirulli, S.Tinsley, Y.Wang, A.Sood, N.Buffi, G.Lughezzani, A.Salonia, A.Briganti, F.Montorsi, G.M.Busetto, G.Carrieri, C.Rogers, F.Abdollah // *Urol Oncol*. 2025. – 43(1). – P.645-651.

166. Renal function change after radical cystectomy for urothelial carcinoma patients with a solitary kidney may be independent of urinary diversion type. / G.H.Kim, H.D.Yuk, C.W.Jeong, C.Kwak, J.H.Ku // *Investig Clin Urol*. – 2023. – 64(5). – P.457-465.

167. Renal Morbidity Following Radical Cystectomy in Patients with Bladder Cancer / B.Schmidt, K.N.Velaer, I.C.Thomas, C.Ganesan, S.Song, A.C.Pao, A.E.Thong, J.C.Liao, G.M.Chertow, E.C.Skinner, J.T.Leppert // *Eur urol Open Sci*. – 2022. – 3. – 35. – P.29-36.

168. Reporting and Grading of Complications in Urological Surgery: Current Trends and Future Perspectives / S.Katsimperis, T.Bellos, I.Manolitsis, I.Kyriazis, P.Angelopoulos, P.Neophytou, S.Kapsalos, N.Kostakopoulos, L.Tzelves, I.Varkarakis, A.Papatsoris, A.Skolarikos, I.Mitsogiannis // *Urol Res Pract*. – 2024. – 21. – 50(3). – P.154-159.

169. Reporting perioperative complications of radical cystectomy: the influence of using standard methodology based on ICARUS and EAU quality criteria / N.B.Cinar, H.Yilmaz, I.E.Avci, K.Cakmak, O.Teke K, Dillioglugil // *World J Surg Oncol*. – 2023. – 23. – 21(1). – P.58.

170. Retrospective analysis of early postoperative complications of radical cystectomy and urinary diversion performed during a 17-year period / K.Ichihara, N.Masumori, M.Muto, F.Fukuta, M.Hirobe, H.Kitamura, T.Tsukamoto // *Hinyokika Kyo*. – 2010. – 56(11). – P.605-611.

171. Risk factors for ureteroenteric stricture after radical cystectomy and urinary diversion: A systematic review / O.Mahmoud, U.Krafft, M.Al-Nader, J.Heß, C.Kesch, M.AbdelRazek, A.Abolyosr, G.A.Alsagheer, O.Mohamed, A.Fathi, B.A.Hadaschik, S.Tschirdewahn // *Arab J Urol*. – 2023. – 23. – 22(1). – P.61-69.

172. Robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy in patients with bladder cancer (RAZOR): an open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial / D.J.Parekh, I.M.Reis, E.P.Castle, M.L.Gonzalgo, M.E.Woods, R.S.Svatek, A.Z.Weizer, B.R.Konety, M.Tollefson, T.L.Krupski [et al.] // *Lancet*. – 2018. – 23. – 391(10139). – P.2525-2536.

173. Roth, B. Uretero-ileal strictures after continent or non-continent urinary diversion with an ileum segment: is a minimally invasive endourological approach equivalent to open surgical revision? / B.Roth, R.M.Mueller, U.E.Studer // *Eur Urol Suppl* – 2008. – 7(3). – P.320.

174. Safety of neoadjuvant chemotherapy in patients with muscle-invasive bladder cancer and malignant ureteric obstruction / M.C.Strother, A.Kutikov, M.Epstein, E.Bochner, M.Deng, E.Handorf, B.Lewis, P.Ghatalia, R.E.Greenberg, D.Chen, R.Viterbo, F.Anari, M.C.Smaldone, M.R.Zibelman, R.G.Uzzo, E.R.Plimack, D.M.Geynisman // *BJU Int*. – 2022. – 129(3). – P.364-372.

175. See, W.A. Radical cystectomy--cornerstone or millstone? // *J Urol*. – 1996. – 155(2). – P.504-505.

176. Standardized analysis of frequency and severity of complications after robot-assisted radical cystectomy / B.E.Yuh, M.Nazmy, N.H.Ruel, J.T.Jankowski, A.R.Menchaca, R.R.Torrey, J.A.Linehan, C.S.Lau, K.G.Chan, T.G.Wilson // *Eur Urol*. – 2012. – 62(5). – P.806-813.

177. Stein, J.P. Risk factors for patients with pelvic lymph node metastases following radical cystectomy with en bloc pelvic lymphadenectomy: the concept of lymph node density / J.P.Stein, Jie Cai, S.Groshen, D.G.Skinner // *J Urol*. – 2003. – 170(1). – P.35-41.

178. Sullivan, J.W. Complications of ureteroileal conduit with radical cystectomy: review of 336 cases / J.W.Sullivan, H.Grabstald, W.F.Whitmore // *J Urol*. – 1980. – 124(6). – P.797-801.

179. Survival of Patients with Chronic Kidney Disease Treated with Radical Cystectomy and Risk Factors of Glomerular Filtration Rate Loss Following Radical

Cystectomy: Two Systematic Reviews and Meta-analyses of Interplay Between Radical Cystectomy and Renal Function / R.Sari Motlagh, A.Ghoreifi, T.Yanagisawa, T.Kawada, Z.Kikic, I.Gill, S.Daneshmand, H.Djaladat, S.F.Shariat // *Eur Urol Focus.* – 2024. – 10(1). – P.169-181.

180. Sweeney, P. Partial cystectomy / P.Sweeney, E.D.Kursh, M.T.Resnick // *Urol Clin North Am.* – 1992. – 19(4). – P.701-711.

181. Systematic review and cumulative analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical cystectomy / G.Novara, J.W.Catto, T.Wilson, M.Annerstedt, K.Chan, D.G.Murphy, A.Motttrie, J.O.Peabody, E.C.Skinner, P.N.Wiklund, K.A.Guru, B.Yuh // *Eur Urol.* – 2015. – 67(3). – P.376-401.

182. Technique selection of bricker or wallace ureteroileal anastomosis in ileal conduit urinary diversion: a strategy based on patient characteristics / L.Liu, M.Chen, Y.Li, L.Wang, F.Qi, J.Dun, J.Chen, X.Zu, L.Qi // *Ann Surg Oncol.* – 2014. – 21(8). – P. 2808-2812.

183. The effect of cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy on the renal function of patients undergoing radical cystectomy / M.D.Ho, A.J.Black, H.Zargar, A.S.Fairey, L.S.Mertens, C.P.Dinney [et al.] // *Can Urol Assoc J.* – 2023. – 17(10). – P.301-309.

184. The effect of retroperitonealization of ureteroileal anastomosis on perioperative complications of radical cystectomy with ileal conduit urinary diversion / A.Ariaifar, M.Salehipour, S.Zeyghami, M.Rezaei // *Arch Ital Urol Androl.* – 2022. – 29. – 94(2). – P.150-154.

185. The effect of urinary diversion on long-term kidney function after cystectomy [published online ahead of print, 2020 – 29] / K.S.Faraj, L.Mi, S.Eversman, [et al.] // *Urol Oncol.* – 2020. – 38(10). – P.796.

186. The impact of metabolic syndrome on short term radical cystectomy complications / A.S.Dahmen, A.Lazarovich, D.J.Nusbaum, B.Katebian, P.Modi, P.K.Agarwal // *Urol Oncol.* – 2024. – 42(12). – P.450.

187. The impact of perioperative risk factors on long-term survival after radical cystectomy: a prospective, high-volume cohort study / N.Pyrgidis, G.B.Schulz, Y.Volz, B.Ebner, S.Rodler, T.Westhofen, L.Eismann, J.Marcon, C.G.Stief, F.Jokisch // *World J Urol.* – 2024. – 15. – 42(1). – P.164.

188. The Influence of Preoperative Hydronephrosis on the Prognosis after Radical Cystectomy among Patients with Different Pathological Stages of Bladder Cancer / J.Du, H.Zhan, J.Chen, J.Wang, S.Fu, M.Ding, T.Luan, H.Wei, C.Yang // *Urol Int.* – 2023. – 107(7). – P. 698-705.

189. The occurrence of high-grade complications after radical cystectomy worsens oncological outcomes in patients with bladder cancer / R.Yamashita, M.Nakamura, A.Notsu, A.Hashizume, H.Shinsaka, M.Matsuzaki, M.Niwakawa // *Int Urol Nephrol.* – 2020. – 52(3). – P.475-480.

190. The prognostic value of hydronephrosis in bladder cancer treated by radical cystectomy / H.Y.Lin, S.Z.Wang, J.X.Chen, L.W.Chen, J.Xiao // *Urologia.* – 2011. – 78(1). – P.17-21.

191. Tiene cabida la cistectomía parcial en el tratamiento del cáncer infiltrante de vejiga? (2a parte) [Is there a role for partial cystectomy in the treatment of infiltrating bladder cancer? (2nd part)] / A.Escudero Barrilero, F.Lovaco Castellanos, E.García Cuerpo, S.Navio Niño, A.Allona Almagro, L.Crespo Martinez, V.Gómez, C.Carrera // *Arch Esp Urol.* – 1996. – 49(5). – P.453-464.

192. Time-to-complication Patterns After Radical Cystectomy: A Secondary Analysis of a 30-day Morbidity Assessment Using the European Association of Urology Quality Criteria for Standardized Reporting. / J.Klemm, M.Rink, M. Von Deimling, M.Koelker, P.Gild, S.F.Shariat, R.Dahlem, M.Fisch, M.W.Vetterlein // *Eur Urol Focus.* – 2023. – 9(6). – P.1072-1076.

193. Trends in renal function after radical cystectomy and ileal conduit diversion: new insights regarding estimated glomerular filtration rate variations / M.Rouanne, A.Perreaud, N.Letang, L.Yonneau, Y.Neuzillet, J.M.Hervé, H.Botto, T.Lebret // *Clin Genitourin Cancer.* 2015. – 13(3). – P.139-144.

194. Trimodal therapy for invasive bladder cancer: is it really equal to radical cystectomy? R.Mathieu, I.Lucca, T.Klatte, M.Babjuk, S.F.Shariat // *Curr Opin Urol.* – 2015. – 25(5). – P.476-482.

195. Trimodal therapy vs radical cystectomy in patients with muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of comparative studies / F.Ditunno, A.Veccia, F. Montanaro, G.Pettenuzzo, A.Franco, C.Manfredi, L.Triggiani, C.De Nunzio, M.De Sio, M.Cerruto, S.Crivellaro, A.Kutikov, R.Autorino, A.Antonelli // *BJU Int.* – 2024. – 134(5). – P.684-695.

196. Ureteroileal anastomosis stricture after urinary diversions performed by open, laparoscopic and robotic approaches. Incidence and management in a tertiary care center / E.Alonso Mediavilla, F.Campos-Juanatey, G.Azcárraga Aranegui, R.Varea Malo, R.Ballesterro Diego, M.Domínguez Esteban, E.Ramos Barseló, S.Zubillaga uerrero, P.Calleja Hermosa, J.L.Gutiérrez Baños // *Actas Urol Esp (Engl Ed).* – 2022. – 46(1). – P.49-56.

197. Urinary diversion after radical cystectomy for bladder cancer: options, patient selection, and outcomes / R.K.Lee, H.Abol-Enein, W.Artibani, B.Bochner, G.Dalbagni [et al.] // *BJU Int.* – 2014. – 113(1). – P.11-23.

198. Validation of clinical T stages and of prognostic negative markers in patients with muscle invasive bladder cancer: data in the Swedish National Bladder Cancer Registry vs. data from a detailed research database / A.Wedholm, E.Wiberg, J.Styrke, O.Lidén, F.Alamdari, J.Svensson, A.Sherif // *Transl Androl Urol.* – 2024. – 31. – 13(12). – P.2757-2770.

199. Wallace direct versus anti-reflux Le Duc ureteroileal anastomosis: comparative analysis in modified Studer orthotopic neobladder reconstruction / K.Shigemura, N.Yamanaka, O.Imanishi, M.Yamashita // *Int J Urol.* – 2012. – 19(1). – P.49-53.

200. Zhou, Y. Efficiency and Safety of Laparoscopic Radical Cystectomy for Muscle-Invasive Bladder Cancer, and Postoperative Recurrence. / Y.Zhou, H.Yang, Z.Liang // *Arch Esp Urol.* – 2023. – 76(3). – P.196-202.

**ПРИЛОЖЕНИЯ****Приложение А****Патологическая классификация рака мочевого пузыря****Опухоли мочевого пузыря****I. Эпителиальные опухоли.**

1. Переходноклеточный рак.
2. Переходноклеточная папиллома.
3. Переходноклеточная папиллома, инвертированный тип.
4. Плоскоклеточная папиллома.
5. Варианты переходноклеточного рака:
  - с плоскоклеточной метаплазией;
  - с плоскоклеточной и железистой метаплазией;
  - с железистой метаплазией.
6. Плоскоклеточный рак.
7. Недифференцированный рак.
8. Аденокарцинома.

**II. Неэпителиальные опухоли.**

1. Злокачественные.
  2. Доброкачественные.
  3. Рабдомиосаркома.
- Другие новообразования.

**III. Смешанные группы опухолей.**

1. Феохромоцитомы.
2. Лимфомы.
3. Карциносаркома.
4. Злокачественная меланома.
5. Другие новообразования.

**IV. Метастатические опухоли.**

V. Неклассифицируемые опухоли.

VI. Неопухолевые изменения эпителия.

1. Сосочковый (полипоидный) цистит.
2. Гнезда фон Брунна.
3. Кистозный цистит.
4. Железистая метаплазия.
5. Нефрогенная аденома.
6. Плоскоклеточная метаплазия.

VII. Опухолеподобные поражения.

1. Фолликулярный цистит.
2. Малакоплакия.
3. Амилоидоз.
4. Фиброзный (фиброэпителиальный) полип.
5. Эндометриоз.
6. Гамартомы.
7. Кисты.

## Приложение Б

### Стадирование рака мочевого пузыря

T — первичная опухоль. Индекс (m), добавленный к категории «T», указывает на множественные опухоли. Индекс (is) может быть добавлен к любой категории «T» для указания ассоциации с CIS.

N — регионарные лимфатические узлы. Регионарными лимфатическими узлами являются лимфатические узлы малого таза, расположенные ниже бифуркации общих подвздошных артерий, с включением лимфатических узлов вдоль подвздошных артерий.

M — отдаленные метастазы.

Tx — оценить первичную опухоль невозможно.

Ta — неинвазивная папиллома.

Tis — CIS: «плоская опухоль».

T1 — субэпителиальная соединительная ткань.

T2 — опухоль прорастает в мышечную стенку мочевого пузыря:

– T2a — внутренняя половина мышц мочевого пузыря;

– T2b — наружная половина мышц мочевого пузыря.

T3 — распространение за мышцы мочевого пузыря в паравезикальную клетчатку:

– T3a — микроскопическое;

– T3b — макроскопическое.

T4 — опухоль прорастает в следующие структуры: предстательная железа, матка, влагалище, стенка таза, брюшная стенка:

– T4a — предстательная железа, матка, влагалище;

– T4b — стенка таза, брюшная стенка.

N0 — без поражения регионарных лимфоузлов.

N1 — поражение не более одного регионарного лимфоузла в малом тазу (подчревного, запирающего, наружного подвздошного или предкрестцового).

N2 — поражение нескольких регионарных лимфоузлов в малом тазу (подчревных, запирающих, наружных подвздошных или предкрестцовых).

N3 — метастазы в общих подвздошных лимфоузлах.

M0 — отсутствие отдаленных метастазов.

M1 — наличие отдаленных метастазов.

M1a — отдаленные метастазы, ограниченные лимфатическими узлами выше уровня общей подвздошной артерии.

M1б — отдаленные не лимфогенные метастазы.

Степень дифференцировки опухоли:

GX — степень дифференцировки опухоли не может быть установлена;

G1 — высокодифференцированная опухоль;

G2 — умеренно дифференцированная опухоль;

G3/4 — низкодифференцированная/недифференцированная опухоль.

Таблица Б.1 – Стадирование рака мочевого пузыря

|            |         |         |     |
|------------|---------|---------|-----|
| Стадия 0a  | Ta      | N0      | M0  |
| Стадия 0is | Tis     | N0      | M0  |
| I          | T1      | N0      | M0  |
| II         | T2a, b  | N0      | M0  |
| IIIA       | T3a, b  | N0      | M0  |
|            | T4a     | N0      | M0  |
|            | T1-4a   | N1      | M0  |
| IIIB       | T1-4a   | N2, N3  | M0  |
| IVA        | T4b     | Любое N | M0  |
|            | Любое T | Любое N | M1a |
| IVB        | Любое T | Любое N | M1b |

## Приложение В

Таблица В.1 – классификация осложнения по Clavien-Dindo

| Степень     | Определение                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>I</b>    | Любые отклонения от нормального послеоперационного течения, не требующие медикаментозного лечения или хирургического, эндоскопического, радиологического вмешательства. Разрешается терапевтическое лечение: антипиретики, анальгетики, диуретики, электролиты, физиотерапия. Сюда же относится лечение раневой инфекции |
| <b>II</b>   | Требуется лечение в виде гемотрансфузии, энтерального или парентерального питания                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>III</b>  | Требуется хирургическое, эндоскопическое или радиологическое вмешательство                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>IIIa</b> | Вмешательство без общего обезболивания                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>IIIb</b> | Вмешательство под общим обезболиванием                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>IV</b>   | Жизнеугрожающие осложнения (включая осложнения со стороны ЦНС) *, требующие интенсивной терапии, наблюдения в отделении реанимации, резекции органа                                                                                                                                                                      |
| <b>IVa</b>  | Недостаточность одного органа                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>IVb</b>  | Полиорганная недостаточность                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>V</b>    | Смерть больного                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

## Приложение Г

Таблица Г.1 – шкала Карновского

| <b>% по шкале</b> | <b>Состояние онкологического больного</b>                                                  |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| 100               | Состояние нормальное, жалоб нет                                                            |
| 90                | Способен к нормальной деятельности, незначительные симптомы или признаки заболевания       |
| 80                | Нормальная активность с усилием, незначительные симптомы или признаки заболевания          |
| 70                | Обслуживает себя самостоятельно, не способен к нормальной деятельности или активной работе |
| 60                | Нуждается порой в помощи, но способен сам удовлетворять большую часть своих потребностей   |
| 50                | Нуждается в значительной помощи и медицинском обслуживании                                 |
| 40                | Инвалид, нуждается в специальной помощи, в том числе медицинской                           |
| 30                | Тяжелая инвалидность, показана госпитализация, хотя смерть непосредственно не угрожает     |
| 20                | Тяжелый больной. Необходимы госпитализация и активное лечение                              |
| 10                | Умирающий                                                                                  |
| 0                 | Смерть                                                                                     |

## Приложение Д

Таблица Д.1 – шкала ECOG

| <b>Баллы</b> | <b>Состояние больного</b>                                                                                                                                            |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0            | Больной полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания                                                                                              |
| 1            | Больной неспособен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу)                               |
| 2            | Больной лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50 % времени бодрствования проводит активно — в вертикальном положении |
| 3            | Больной способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50 % времени бодрствования                                               |
| 4            | Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели                                                                                    |
| 5            | Смерть                                                                                                                                                               |

**Приложение Е****Критерии Гальского (Рисунок Е.1)**

Рисунок Е.1 – Критерии Гальского (противопоказания к назначению цисплатина)

## Приложение Ж

Патент на способ формирования илеоурокутанеостомы (Рисунок Ж.1)



Рисунок Ж.1 – Патент на способ формирования илеоурокутанеостомы