

*На правах рукописи*

**Простомолотов Артём Олегович**

**Факторы риска и методы профилактики  
лимфогенных осложнений при операциях на органах малого таза**

14.01.23 – Урология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук

**Котов Сергей Владиславович**

**Научный консультант:**  
член-корреспондент РАН,  
доктор медицинских наук, профессор

**Матвеев Всеволод Борисович**

**Официальные оппоненты:**

**Раснер Павел Ильич** – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра урологии, профессор кафедры

**Велиев Евгений Ибадович** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра урологии и хирургической андрологии, профессор кафедры

**Ведущая организация:** Федеральное государственное образовательное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «18» апреля 2022 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.10 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д.2, строение 1

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 года

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

**Тельпухов Владимир Иванович**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Рак предстательной железы и рак мочевого пузыря в онкоурологии занимают лидирующие позиции [Аляев, Ю. Г., 2006; Велиев, Е. И., 2014; Глыбочко, П. В., 2016; Даренков, С. П., 2019; Лоран, О. Б., 2014; Ньюшко, К. М., 2021]. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения РФ в 2019 г. рак предстательной железы занял 2-е место (15,7 %), а рак мочевого пузыря 9-е место (4,6 %) [Каприн, А. Д., 2020]. В США в 2020 г. рак предстательной железы оказался на 1-м месте (21 %), в то время как рак мочевого пузыря на 4-м (7 %) [Siegel, R. L., 2020]. В РФ в 2019 г. рак мочевого пузыря был выявлен у 3 976 женщин [Каприн, А. Д., 2020]. В США в 2020 г. рак мочевого пузыря был установлен у 19 300 женщин [Siegel, R. L., 2020].

В 2019 г. в РФ стадии РПЖ имели следующее распределение: I – 14,0 %; II – 45,7 %; III – 20,7; IV – 18,7 %; не установлена 0,9 %, а стадии РМП: I – 54,6 %; II – 23,5 %; III – 11,0 %; IV – 9,6 %; не установлена 1,4 % [Каприн, А. Д., 2020]. Как видно из эпидемиологических данных по РПЖ и РМП отмечается неуклонный рост заболеваемости и смертности. При раке предстательной железы 85,1 % пациентов имели от II до IV стадии онкологического процесса, а это значит, что им рекомендовалось выполнение радикальной простатэктомии с тазовой лимфодиссекцией. Также и при раке мочевого пузыря 44,1 % пациентов имели от II до IV стадии (мышечно-инвазивный РМП), следовательно, они нуждались в радикальной цистэктомии с тазовой лимфодиссекцией.

Выполнение тазовой лимфодиссекции при онкоурологических операциях на органах малого таза, ассоциировано с развитием интра- и послеоперационных осложнений, таких как тромбоэмболия лёгочной артерии и тромбоз глубоких вен нижних конечностей; травма мочеточника и мочевого пузыря; травма запирающего нерва; повреждение сосудов брюшной полости и малого таза [Brössner, C., 2004; Bruins, H. M., 2014; Heidenreich, A., 2007; Kavoussi, L. R., 1993; Stone, N. N., 1997; Zorn, K. C., 2009]. Однако, самыми частыми являются лимфогенные осложнения [Ploussard, G., 2014]. Массивное повреждение лимфатических сосудов в результате лимфаденэктомии приводит к образованию лимфоцеле (симптоматических и асимптоматических), развитию лимфорей, лимфостаза половых органов и нижних конечностей [Аль-Шукри, С. Х., Коган, М. И., 2002; Clark, P. B., 1978; Clark, T., 2003; Mukenge, S., 2007; Novotny, V., 2007; Orvieto, M. A., 2011; Ploussard, G., 2014; Rousseau, B., 2014; Shao, P., 2011; Van Huele, A., 2019].

Несмотря на достижения современной онкоурологической помощи, проблема послеоперационных лимфогенных осложнений остаётся наиболее актуальной в онкоурологии

[Нюшко, К. М., 2018; Boga, M. S., 2020; Liss, M. A., 2013; Musch, M., 2008; Schwerfeld-Bohr, J., 2014; Thomas, C., 2019; Tsaur, I., 2019]. Авторы многочисленных исследований не пришли к единому мнению, какие факторы риска приводят к развитию этих осложнений и какие методы профилактики являются наиболее оптимальными [Басиашвили, Г. Т., 2018; Capitanio, U., 2011; Deutsch, S., 2021; Garayev, A., 2019; Goßler, C., 2021; Khoder, W. Y., 2011; Sforza, S., 2020; Thomas, C., 2019; Tsuda, N., 2014].

### **Цель исследования**

Повысить безопасность онкоурологических операций на органах малого таза путём снижения частоты развития лимфогенных осложнений.

### **Задачи исследования**

1. Оценить частоту и вид лимфогенных осложнений у пациентов после оперативных вмешательств на органах малого таза.
2. Определить основные факторы риска, влияющие на развитие лимфогенных осложнений после оперативных вмешательств на органах малого таза.
3. Разработать методы профилактики послеоперационных осложнений лимфатического генеза у пациентов, оперированных на органах малого таза.
4. Оценить эффективность механического и термического способов лигирования лимфатических сосудов во время оперативных вмешательств на органах малого таза
5. Спрогнозировать развитие лимфогенных осложнений после оперативных вмешательств на органах малого таза.
6. Выявить связь между анатомической локализацией лимфатических кист и развитием клинической картины, с последующей оптимизацией оперативного лечения.

### **Научная новизна**

Выявлены факторы риска развития лимфогенных осложнений после онкоурологических операций на органах малого таза.

Разработан метод профилактики развития лимфогенных осложнений при радикальной простатэктомии с тазовой лимфаденэктомией.

Разработана математическая модель прогнозирования развития лимфогенных осложнений после радикальной простатэктомии с тазовой лимфаденэктомией.

Проведено сравнение механического и термического способов лигирования лимфатических сосудов.

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

На основании полученных данных выявлены факторы риска, ведущие к развитию лимфогенных осложнений. Внедрён в клиническую практику метод профилактики (патент № 2744352) и математическая модель прогнозирования (патент № 2752949) развития лимфогенных осложнений после радикальной простатэктомии с тазовой лимфаденэктомией. Данные разработки используются в клинической практике в Университетской Клинике Урологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова на базе ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова.

### **Методология и методы исследования**

Методология диссертационной работы основана на структурно-функциональном подходе, который был направлен на определение факторов риска развития лимфогенных осложнений после онкоурологических операций, а также на изучение эффективности методов профилактики этих осложнений.

Выполнена комплексная, многоэтапная работа, включающая в себя исследование мировой литературы, ретроспективный («случай-контроль») анализ факторов риска и разработку методов профилактики развития лимфогенных осложнений. Всем пациентам проводились физикальные, лабораторные и инструментальные исследования. Статистическая обработка данных выполнена при помощи «Microsoft Office Excel 2010» и «IBM SPSS Statistics 22».

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

1. Выполнение онкоурологических операций, таких как радикальная простатэктомия с тазовой лимфаденэктомией и радикальная цистэктомия с тазовой лимфаденэктомией, ассоциировано с высокой частотой развития лимфогенных осложнений.
2. Наиболее значимыми факторами риска развития лимфогенных осложнений у пациентов после онкоурологических операций на органах малого таза могут являться: операционный доступ и объём тазовой лимфаденэктомии.
3. Запатентованный способ формирования париетального брюшинного лоскута даёт возможность снизить риск развития лимфогенных осложнений при радикальной простатэктомии с тазовой лимфаденэктомией.
4. Использование термических инструментов по сравнению с механическим лигированием приводит к меньшей частоте развития лимфогенных осложнений во время операций на органах малого таза.

5. Разработанная нами математическая модель позволяет спрогнозировать риск развития лимфогенных осложнений после радикальной простатэктомии с тазовой лимфаденэктомией с высокой чувствительностью и специфичностью.
6. Анатомическая локализация симптоматических лимфатических кист влияет на клиническую картину и определяет дальнейшую тактику оперативного лечения.

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

Результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику Университетской Клиники Урологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова на базе ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова. Материалы диссертационной работы используются в учебном процессе кафедры при семинарских и лекционных занятиях у студентов 4-5 курсов по специальности «31.05.01 Лечебное дело», клинических ординаторов, аспирантов и врачей-урологов.

Результаты диссертационной работы доложены на следующих мероприятиях: XIX Конгресс Российского Общества Урологов, 2019 г. (Ростов-на-Дону); XV Международная (XXIV Всероссийская) Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых учёных, 2020 г. (Москва); XX Конгресс Российского Общества Урологов, 2020 г. (Москва); Межрегиональная научно-практическая конференция РостГМУ и РНИМУ им. Н.И. Пирогова «Актуальные вопросы практической урологии», 2021 г. (Ростов-на-Дону); XXI Конгресс Российского Общества Урологов, 2021 г. (Санкт-Петербург).

### **Публикации**

По теме диссертационной работы опубликовано 4 научных статьи, отражающие основные результаты диссертационной работы, из них: в изданиях из Перечня Университета/Перечня ВАК при Минобрнауки – 1 статья, в журналах, включенных в международные базы: Scopus – 1 статья, Web of Science – 2 статьи. Патентов на изобретения – 2.

### **Объём и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 138 страницах печатного текста и состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций; включает 21 рисунок, 32 таблицы, 14 диаграмм, 2 формулы. Список литературы содержит 139 библиографических источников (из них отечественные - 29; зарубежные - 110).

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационное исследование было проведено в Университетской Клинике Урологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова на базе ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова. В исследование вошли 203 пациента, которым была выполнена радикальная простатэктомия с ТЛАЭ с января 2017 г. по март 2020 г. И 60 пациентов, которым была выполнена радикальная цистэктомия с ТЛАЭ с января 2016 г. по октябрь 2020 г. Всего в исследовании приняло участие 263 пациента.

Диссертационная работа носила ретроспективный («случай-контроль») и проспективный характер. Группы наблюдения формировались следующим образом: при радикальной простатэктомии с ТЛАЭ (1-я группа без лимфогенных осложнений ( $n = 118$ ), 2-я группа с лимфогенными осложнениями ( $n = 85$ )); при радикальной цистэктомии с ТЛАЭ (1-я группа без лимфогенных осложнений ( $n = 31$ ), 2-я группа с лимфогенными осложнениями ( $n = 29$ )).

Пациентам, с морфологически подтверждённым диагнозом аденокарцинома предстательной железы или уротелиальная карцинома мочевого пузыря, проводились стандартные методы обследования (сбор анамнеза, физикальные, лабораторные и инструментальные методы, консультации смежных специалистов).

При открытой позадилоной радикальной простатэктомии с ТЛАЭ с формированием париетального брюшинного лоскута ( $n = 51$ ), использовался экстраперитонеальный доступ, однако в конце операции париетальная брюшина вскрывалась, и формировался лоскут. При лапароскопической радикальной простатэктомии с ТЛАЭ с формированием париетального брюшинного лоскута ( $n = 51$ ), использовался трансперитонеальный доступ, в случае этой операции париетальный брюшинный лоскут формировался в начале операции. При открытой позадилоной радикальной простатэктомии с ТЛАЭ без формирования париетального брюшинного лоскута ( $n = 101$ ) использовался экстраперитонеальный доступ, париетальная брюшина не вскрывалась, она отслаивалась тупым путём и отводилась ретрактором.

Радикальная цистэктомия с ТЛАЭ выполнялась открыто или лапароскопически. Деривацию мочи осуществляли как инконтинентной, так и континентной методикой, при этом преобладала операция по Брикеру. У мужчин вместе с мочевым пузырём удаляли предстательную железу и семенные пузырьки, а у женщин матку с придатками, уретру и переднюю стенку влагалища.

Всем пациентам выполнялась или стандартная или расширенная ТЛАЭ. Вся лимфатическая ткань удалялась в едином блоке. Лимфостатические средства (фибриновые губки, клей) во время операции не использовались.

Медиана ( $Q_1 - Q_3$ ) периода наблюдения составила 12 месяцев (6 - 36). Лимфорей считалась длительной, если она продолжалась более 3 суток и с потерей более 100 мл лимфы в сутки. Если сформировывались симптоматические лимфоцеле, то пациентов госпитализировали в стационар для дальнейшего обследования и определения лечебной тактики.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью электронных таблиц “Microsoft Office Excel 2010” (Microsoft Corporation, США) и пакета прикладных программ “IBM SPSS Statistics 22” (IBM, США). Для проверки вида распределения использовались критерии Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. При нормальном виде распределения числовых данных применялись методы параметрической статистики t-критерий Стьюдента для независимых выборок (при сравнении средних величин). При отсутствии нормального распределения данных применялись методы непараметрической статистики U-критерий Манна-Уитни (для сравнения независимых совокупностей). Для сравнения двух независимых групп по качественным признакам применяли критерий согласия Пирсона ( $\chi^2$ ) с поправкой Йетса на непрерывность (при значениях меньше 10) или двусторонний точный критерий Фишера (при значениях меньше 5). Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$  (95 %-й уровень значимости) и при  $p < 0,01$  (99 %-й уровень значимости). Корреляционный анализ осуществлялся при помощи коэффициента корреляции Пирсона и коэффициента ранговой корреляции Спирмана. В ходе построения математической модели был проведён многофакторный анализ (метод бинарной логистической регрессии) влияния факторов риска на развитие лимфатических осложнений.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **Результаты исследования пациентов с РПЖ**

Первая часть диссертационной работы состояла в анализе факторов риска развития лимфогенных осложнений при лечении 203 пациентов, которым была выполнена позадилоновая или лапароскопическая РПЭ с ТЛАЭ. Общая клиническая характеристика 203 пациентов (таблица 1). А также лимфатические осложнения, классифицированные в соответствии со шкалой Clavien-Dindo (диаграмма 1).



Таблица 1 - Общая характеристика 203 пациентов

	<b>M ± SD</b>
Возраст, лет	64,9 (5,8)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	26,6 (3,5)
	<b>Me (Q<sub>1</sub> – Q<sub>3</sub>)</b>
Объём предстательной железы, см <sup>3</sup>	42,6 (31,3 – 58,2)
Простат-специфический антиген, нг/мл	12,2 (7,6 – 19,8)
	<b>Пациенты, n (%)</b>
Стадия первичной опухоли (pT)	
pT2	134 (66 %)
pT3a	21 (10,4 %)
pT3b	48 (23,6 %)
Индекс Глисона	
≤ 6	78 (38,4 %)
7	106 (52,2 %)
≥ 8	19 (9,4 %)
Метастатическое поражение л/у (pN)	
наличие метастазов	44 (21,7 %)
отсутствие метастазов	159 (78,3 %)
	<b>Me (Q<sub>1</sub> – Q<sub>3</sub>)</b>
Время операции, мин	150 (130 – 170)
Кровопотеря во время операции, мл	100 (100– 200)
Количество удалённых лимфатических узлов	15 (10 – 19)
	<b>Пациенты, n (%)</b>
Вид операции	
экстраперитонеальный (ПлРПЭ без лоскута)	101 (49,8 %)
трансперитонеальный (ЛРПЭ с лоскутом + ПлРПЭ с лоскутом)	102 (50,2 %)
Тазовая лимфаденэктомия	
расширенная	100 (49,3 %)
стандартная	103 (50,7 %)
Лимфатические осложнения	
Clavien I (асимптоматические лимфатические кисты)	38 (18,7 %)
Clavien I (лимфедема нижних конечностей, половых органов)	9 (4,5 %)
Clavien I (лимфорей)	25 (12,3 %)
Clavien III (симптоматические лимфатические кисты)	13 (6,4 %)

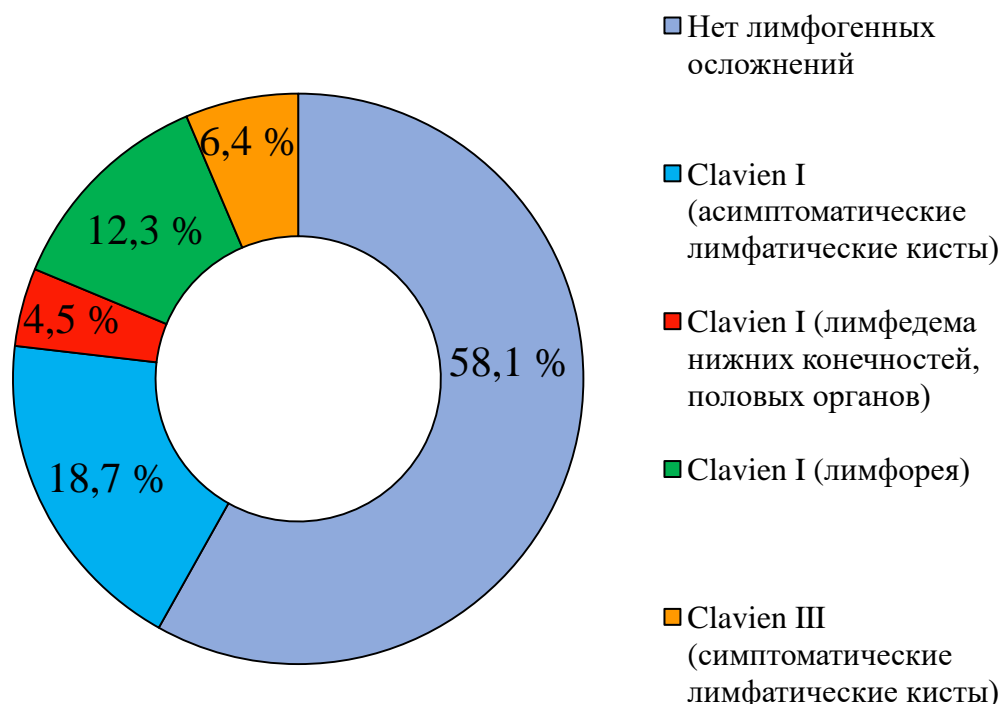


Диаграмма 1 - Лимфогенные осложнения после РПЭ с ТЛАЭ

При анализе факторов риска развития лимфогенных осложнений все пациенты были разделены на две группы: 1-я группа – пациенты без лимфатических осложнений ( $n = 118$ ); 2-я группа – пациенты с лимфатическими осложнениями ( $n = 85$ ), (диаграмма 2).

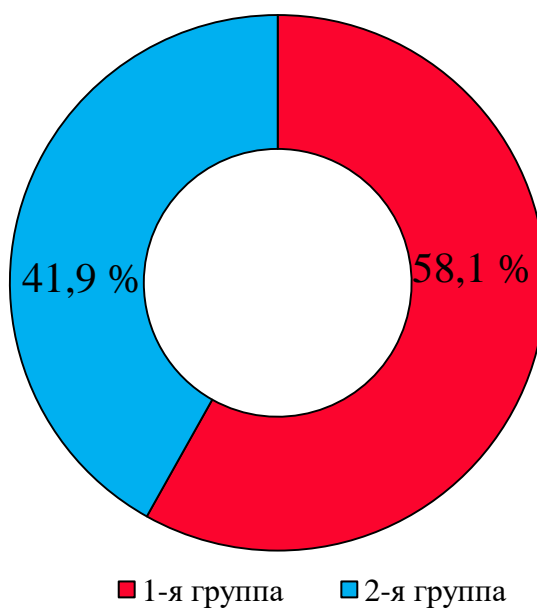


Диаграмма 2 - Распределение пациентов по 2-м группам

**Трансперитонеальный и экстраперитонеальный хирургические доступы.** Частота развития лимфатических осложнений была выше в группе ПлРПЭ без формирования париетального брюшинного лоскута, в которую вошли 53 пациента из 101, по сравнению с группой ПлРПЭ с формированием париетального брюшинного лоскута, включавшую 18 пациентов из 102, и с группой ЛРПЭ с формированием париетального брюшинного лоскута, которую составили 14 пациентов из 102, ( $p = 0,028$ ), (таблица 2). Корреляционная связь между развитием лимфогенных осложнений и экстраперитонеальным доступом (ПлРПЭ без формирования париетального брюшинного лоскута) составила ( $r = 0,241$ ;  $p = 0,002$ ).

Таблица 2 - Сравнение доступов при оперативном лечении

	<b>1-я группа</b>	<b>2-я группа</b>	
	<b>Пациенты, n (%)</b>	<b>Пациенты, n (%)</b>	<b>p-value</b>
ПлРПЭ без лоскута	48 (40,6 %)	53 (62,4 %)	<b>0,028</b>
ПлРПЭ с лоскутом ЛРПЭ с лоскутом	70 (59,4 %)	32 (37,6 %)	

**Расширенная и стандартная тазовая лимфаденэктомия.** Частота развития лимфатических осложнений была выше в группе с расширенной ТЛАЭ, в которую вошли 55 пациентов из 100, по сравнению с группой со стандартной ТЛАЭ, включавшую 30 пациентов из 103 соответственно, ( $p < 0,001$ ), (таблица 3). Была обнаружена корреляционная связь развития лимфогенных осложнений и расширенной ТЛАЭ ( $r = 0,262$ ;  $p < 0,001$ ).

Таблица 3 - Сравнение вариантов тазовой лимфаденэктомии

	<b>1-я группа</b>	<b>2-я группа</b>	
	<b>Пациенты, n (%)</b>	<b>Пациенты, n (%)</b>	<b>p-value</b>
Расширенная ТЛАЭ	45 (38,1 %)	55 (64,7 %)	<b>&lt; 0,001</b>
Стандартная ТЛАЭ	73 (61,9 %)	30 (35,3 %)	

**Количество удалённых лимфатических узлов.** Медиана удалённых лимфатических узлов составила 17 у пациентов с лимфатическими осложнениями, по сравнению с 13 у пациентов без лимфатических осложнений ( $p = 0,004$ ), (таблица 4). Корреляционная связь между развитием лимфогенных осложнений и количеством удалённых лимфатических узлов ( $r = 0,250$ ;  $p < 0,001$ ). Также удалось проследить корреляционную связь между лимфаденэктомией и количеством удалённых лимфатических узлов ( $r = 0,212$ ;  $p = 0,002$ ).

Таблица 7 - Сравнение количества удалённых лимфатических узлов

	<b>1-я группа</b>	<b>2-я группа</b>	
	<b>Me (Q<sub>1</sub> – Q<sub>3</sub>)</b>	<b>Me (Q<sub>1</sub> – Q<sub>3</sub>)</b>	<b>p-value</b>
Количество удалённых л/у	13 (9 – 17)	17 (11 – 21)	<b>0,004</b>

Далее был проведён многофакторный анализ (метод логистической регрессии): экстраперитонеальный доступ (отношение шансов 0,375; 95% доверительный интервал 0,203 – 0,693;  $p = 0,0019$ ), расширенная ТЛАЭ (отношение шансов 0,373; 95 % доверительный интервал 0,202 – 0,690;  $p = 0,0018$ ) и количество удалённых лимфатических узлов более 11 (отношение шансов 0,944; 95 % доверительный интервал 0,903 – 0,986;  $p = 0,0095$ ) остались независимыми предикторами развития лимфогенных осложнений (таблица 8).

Таблица 8 - Многофакторный анализ (метод логистической регрессии)

	<b>Отношение шансов (95% доверительный интервал)</b>	<b>p-value</b>
Расширенная лимфаденэктомия	0,373 (0,202 – 0,690)	<b>0,0018</b>
Экстраперитонеальный доступ (ПлРПЭ без лоскута)	0,375 (0,203 – 0,693)	<b>0,0019</b>
Количество удалённых л/у > 11	0,944 (0,903 – 0,986)	<b>0,0095</b>

### **Способ профилактики развития лимфогенных осложнений после РПЭ с ТЛАЭ**

С целью профилактики развития лимфогенных осложнений, а именно формирования лимфатических кист и длительной лимфореи, нами был разработан способ формирования париетального брюшинного лоскута (патент № 2744352).

Суть метода заключается не в простом рассечении париетальной брюшины, чтобы создать окно для лимфооттока в брюшную полость из малого таза, а в формировании париетального брюшинного лоскута. Так как после снижения пневмоперитонеума при лапароскопической РПЭ или ушивания операционной раны при открытой позадилонной РПЭ, перивезикальная жировая ткань контактирует с сосудами, где была выполнена лимфодиссекция, возникает ограниченное пространство. Лимфатическая жидкость накапливается в этом пространстве без доступа в брюшную полость для реабсорбции и в конечном итоге приводит к образованию ЛК.

При открытой позадилонной РПЭ способ осуществляется следующим образом: выполняют ТЛАЭ, удаляют предстательную железу с семенными пузырьками, формируют уретро-везикальный анастомоз. Далее в конце операции париетальную брюшину, которая расположена на передней брюшной стенке, рассекают ультразвуковым скальпелем латеральнее и вдоль медиальных пупочных складок, начиная от пупочного кольца и до переходной складки брюшины (формируется равнобедренная трапеция: в основании снизу находится мочевой

пузырь). Затем париетальную брюшину отсепаровывают от передней брюшной стенки. Сверху париетальный лоскут брюшины на равном расстоянии от крайних точек по средней линии рассекают вдоль на 4 см в направлении сверху вниз (формируется париетальный лоскут брюшины по типу “хвоста ласточки” (рисунок 1)). При лапароскопической РПЭ париетальный лоскут брюшины формируется вначале операции.

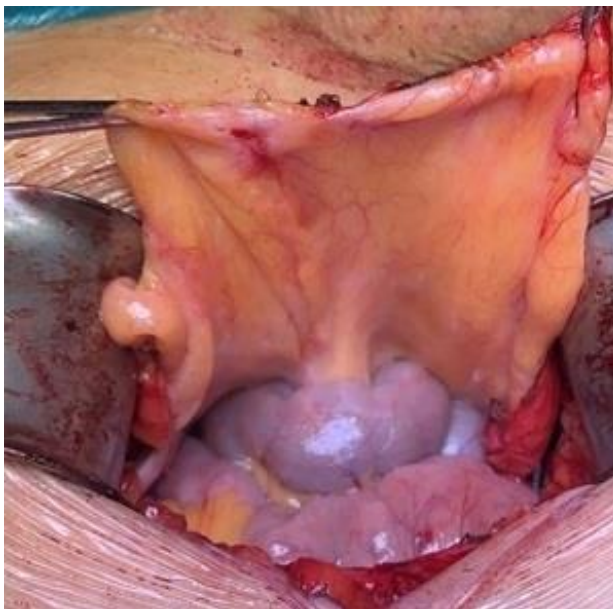


Рисунок 1 - Париетальный лоскут брюшины по типу “хвоста ласточки”

После чего, париетальный листок брюшины укладывают в зону уретро-везикального анастомоза, и его свободные верхние концы фиксируют двумя швами к культям лоннопростатических связок справа и слева (рисунок 2).

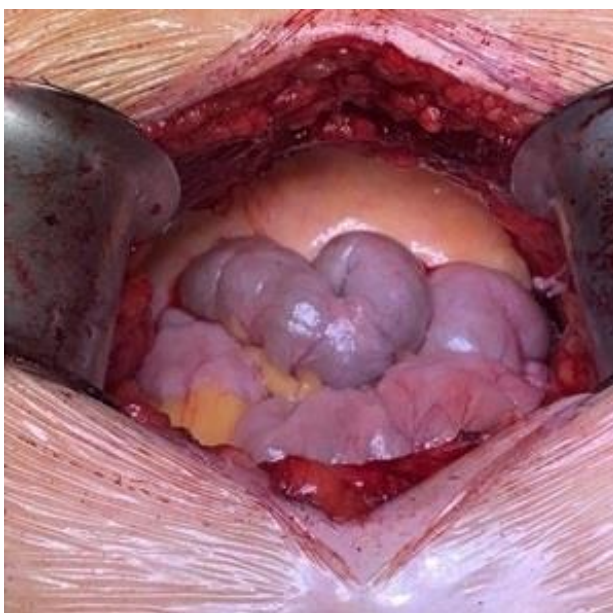


Рисунок 2 - Расположение париетального лоскута брюшины

Анализ результатов сравнения 2-х групп в профилактике развития лимфогенных осложнений при радикальной простатэктомии с тазовой лимфодиссекцией продемонстрировал высокую эффективность и безопасность формирования париетального лоскута брюшины. У пациентов 1-й группы наблюдалось в 1,7 раза меньше лимфогенных осложнений по сравнению со 2-й группой ( $p = 0,028$ ), (диаграмма 3).



Диаграмма 3 - Частота лимфогенных осложнений в 2-х группах

Структура лимфогенных осложнений при формировании или не формировании париетального лоскута брюшины во время выполнения радикальной простатэктомии с тазовой лимфодиссекцией (таблица 9).

Таблица 9 - Сравнение 2-х групп по частоте лимфогенных осложнений

	<b>1-я группа</b>	<b>2-я группа</b>	<b>p-value</b>
Пациенты, n (%)	102 (100 %)	101 (100 %)	
Лимфатические осложнения			
лимфорейя	8 (7,9 %)	17 (16,9 %)	0,052
лимфатические кисты	21 (20,6 %)	30 (29,7 %)	<b>0,035</b>
лимфедема	3 (2,9 %)	6 (5,9 %)	0,310
	<b>Me (Q<sub>1</sub> – Q<sub>3</sub>)</b>	<b>Me (Q<sub>1</sub> – Q<sub>3</sub>)</b>	<b>p-value</b>
Объём лимфатических кист, см <sup>3</sup>	90 (20 – 485)	105 (35 – 200)	0,789
Длительность дренирования, дни	4 (3 – 6)	4 (3 – 7)	0,344
Длительность госпитализации, дни	7 (6 – 8)	8 (7 – 9)	0,501

### Результаты исследования пациентов с РМП

Вторая часть диссертационной работы состояла в анализе факторов риска развития лимфогенных осложнений при лечении 60 пациентов, которым была выполнена РЦЭ с ТЛАЭ. Общая клиническая характеристика 60 пациентов (таблица 10). А также лимфатические осложнения, классифицированные в соответствии со шкалой Clavien-Dindo (диаграмма 4).

Таблица 10 - Общая характеристика 60 пациентов

		Пациенты, n (%)
Пол		
	мужской	55 (91,7 %)
	женский	5 (8,3 %)
		<b>M ± SD</b>
Возраст, лет		66,5 (8,6)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>		26,6 (4,0)
		<b>Пациенты, n (%)</b>
Стадия первичной опухоли (pT)		
	pTis	1 (1,7 %)
	pT1	14 (23,3 %)
	pT2	31 (51,7 %)
	pT3	9 (15 %)
	pT4	5 (8,3 %)
Метастатическое поражение л/у (pN)		
	наличие метастазов	13 (21,7 %)
	отсутствие метастазов	47 (78,3 %)
Степень злокачественности опухоли (pG)		
	low grade	6 (10 %)
	high grade	42 (70 %)
	лечебный патоморфоз	12 (20 %)
		<b>Me (Q<sub>1</sub> – Q<sub>3</sub>)</b>
Время операции, мин		275 (215 – 345)
Кровопотеря во время операции, мл		200 (100 – 275)
Количество удалённых лимфатических узлов		13 (10 – 15)
		<b>Пациенты, n (%)</b>
Метод деривации мочи		
	по Брикеру	36 (60 %)
	по Штудеру	10 (16,7 %)
	уретерокутанеостомы	14 (23,3 %)
Тазовая лимфаденэктомия		
	расширенная	29 (48,3 %)
	стандартная	31 (51,7 %)
Лимфатические осложнения		
	Clavien I (асимптоматические ЛК)	3 (5 %)
	Clavien I (лимфедема нижних конечностей, половых органов)	2 (3,3 %)
	Clavien I (лимфорей)	17 (28,3 %)
	Clavien III (симптоматические ЛК)	7 (11,7 %)

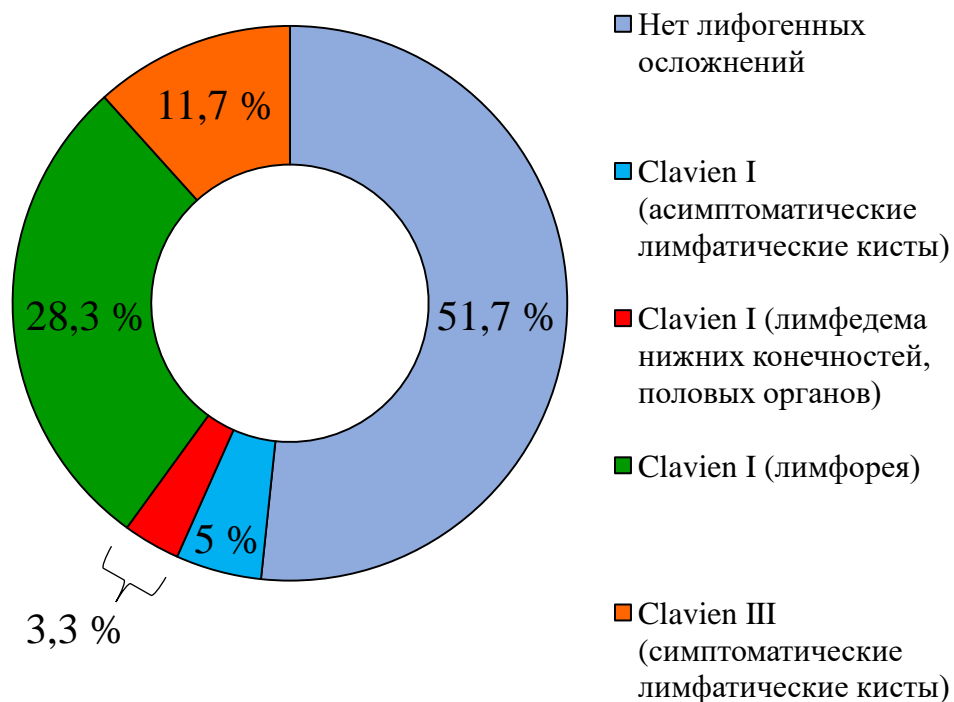


Диаграмма 4 - Лимфогенные осложнения после РЦЭ с ТЛАЭ

При анализе факторов риска развития лимфогенных осложнений все пациенты были разделены на две группы: 1-я группа – пациенты без лимфатических осложнений ( $n = 31$ ); 2-я группа – пациенты с лимфатическими осложнениями ( $n = 29$ ), (диаграмма 5).

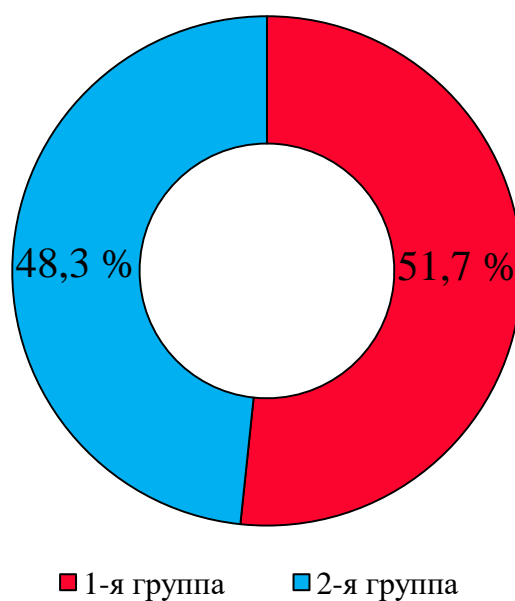


Диаграмма 5 - Распределение пациентов по 2-м группам



**Расширенная и стандартная тазовая лимфаденэктомия.** Частота развития лимфатических осложнений была выше в группе с расширенной ТЛАЭ, в которую вошли 19 пациентов из 29, по сравнению с группой со стандартной ТЛАЭ, включавшую 10 пациентов из 31 соответственно, ( $p = 0,008$ ), (таблица 11). Была обнаружена корреляционная связь развития лимфогенных осложнений и расширенной ТЛАЭ ( $r = 0,333$ ;  $p = 0,009$ ).

Таблица 11 - Сравнение вариантов тазовой лимфаденэктомии

	<b>1-я группа</b>	<b>2-я группа</b>	
	<b>Пациенты, n (%)</b>	<b>Пациенты, n (%)</b>	<b>p-value</b>
Расширенная ТЛАЭ	10 (32,3 %)	19 (65,5 %)	<b>0,008</b>
Стандартная ТЛАЭ	21 (67,7 %)	10 (34,5 %)	

**Количество удалённых лимфатических узлов.** Медиана удалённых лимфатических узлов составила 15 у пациентов с лимфатическими осложнениями по сравнению с 11 у пациентов без лимфатических осложнений ( $p < 0,001$ ), (таблица 12). Корреляционная связь между развитием лимфогенных осложнений и количеством удалённых лимфатических узлов ( $r = 0,501$ ;  $p < 0,001$ ). Также удалось проследить корреляционную связь между лимфаденэктомией и количеством удалённых лимфатических узлов ( $r = 0,253$ ;  $p = 0,049$ ).

Таблица 12 - Сравнение количества удалённых лимфатических узлов

	<b>1-я группа</b>	<b>2-я группа</b>	
	<b>Me (Q<sub>1</sub> – Q<sub>3</sub>)</b>	<b>Me (Q<sub>1</sub> – Q<sub>3</sub>)</b>	<b>p-value</b>
Количество удалённых л/у	11 (9 – 14)	15 (13 – 19)	<b>&lt; 0,001</b>

Далее был проведён многофакторный анализ (метод логистической регрессии): расширенная ТЛАЭ (отношение шансов 0,72; 95 % доверительный интервал 0,57 – 0,91;  $p = 0,006$ ) и количество удалённых лимфатических узлов более 12 (отношение шансов 0,17; 95 % доверительный интервал 0,37 – 0,80;  $p = 0,025$ ) остались независимыми предикторами развития лимфогенных осложнений (таблица 13).

Таблица 13 - Многофакторный анализ (метод логистической регрессии)

	<b>Отношение шансов (95% доверительный интервал)</b>	<b>p-value</b>
Расширенная лимфаденэктомия	0,72 (0,57 – 0,91)	<b>0,006</b>
Количество удалённых л/у > 12	0,17 (0,37 – 0,80)	<b>0,025</b>

### Сравнение клипс и термических инструментов при лигировании лимфатических сосудов во время РЦЭ с ТЛАЭ

Анализ результатов сравнения 2-х групп в профилактике развития лимфогенных осложнений во время радикальной цистэктомии с тазовой лимфодиссекцией продемонстрировал высокую эффективность и безопасность применения термических инструментов. У пациентов 1-й группы наблюдалось в 2,2 раза меньше лимфогенных осложнений по сравнению со 2-й группой ( $p = 0,004$ ), (диаграмма б).

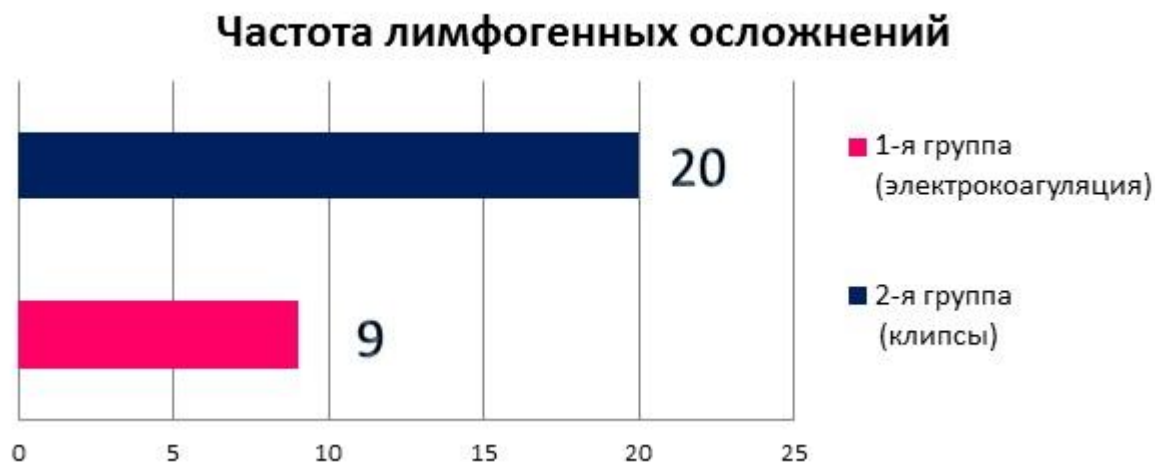


Диаграмма б - Частота лимфогенных осложнений в 2-х группах

Структура лимфогенных осложнений при применении клипс или ультразвукового/биполярного инструментов во время выполнения радикальной цистэктомии с тазовой лимфодиссекцией (таблица 14).

Таблица 14 - Сравнение 2-х групп по частоте развития лимфогенных осложнений

	<b>1-я группа</b>	<b>2-я группа</b>	<b>p-value</b>
Пациенты, n (%)	30 (100 %)	30 (100 %)	
Лимфатические осложнения			
лимфорейя	5 (16,7 %)	12 (40 %)	<b>0,043</b>
лимфатические кисты	4 (13,3 %)	6 (20 %)	0,482
лимфEDEMA	0 (0 %)	2 (6,7 %)	0,098
	<b>Me (Q<sub>1</sub> – Q<sub>3</sub>)</b>	<b>Me (Q<sub>1</sub> – Q<sub>3</sub>)</b>	<b>p-value</b>
Объём лимфорейи, мл	1200 (1165 – 2700)	2400 (1475 – 3135)	<b>0,026</b>
Длительность дренирования, дни	3 (2,5 – 5,5)	5,5 (3 – 8,5)	<b>0,031</b>
Длительность госпитализации, дни	9,5 (8 – 17)	14 (9,5 – 22,5)	0,893

### Математическая модель прогнозирования риска развития лимфогенных осложнений после РПЭ с ТЛАЭ

При разработке способа было исследовано 203 пациента с РПЖ, которым была выполнена РПЭ с тазовой лимфаденэктомией (патент № 2752949). Для проведения математического моделирования прогноза развития лимфогенных осложнений сформирована выборка прогностических факторов риска ( $n = 15$ ), которые теоретически могли повлиять на развитие этих осложнений (таблица 15).

Таблица 15 - Факторы риска и их значения, преобразованные в условные баллы

Фактор	Описание фактора риска	Условные баллы
X <sub>1</sub>	Возраст	0 – ≤ 65 лет 1 – > 65 лет
X <sub>2</sub>	Индекс массы тела	0 – < 25 кг/м <sup>2</sup> 1 – ≥ 25 кг/м <sup>2</sup>
X <sub>3</sub>	Простат-специфический антиген (общий)	0 – < 4 нг/мл 1 – ≥ 4 нг/мл
X <sub>4</sub>	Объем предстательной железы (трансректально)	0 – < 30 см <sup>3</sup> 1 – ≥ 30 см <sup>3</sup>
X <sub>5</sub>	Анестезиологический риск ASA	0 – < 3 баллов 1 – ≥ 3 баллов
X <sub>6</sub>	Стадия первичной опухоли (pT)	0 – < 3 1 – ≥ 3
X <sub>7</sub>	Метастатическое поражение лимфатических узлов (pN)	0 – нет метастазов 1 – есть метастазы
X <sub>8</sub>	Индекс Глисона после оперативного вмешательства	0 – ≤ 6 1 – ≥ 7
X <sub>9</sub>	Неoadьювантная гормональная терапия	0 – не проводилась 1 – проводилась
X <sub>10</sub>	Время оперативного вмешательства	0 – ≤ 150 мин 1 – > 150 мин
X <sub>11</sub>	Кровопотеря во время оперативного вмешательства	0 – ≤ 100 мл 1 – > 100 мл
X <sub>12</sub>	Количество удалённых лимфатических узлов	0 – ≤ 11 узлов 1 – > 11 узлов
X <sub>13</sub>	Доступ при РПЭ	0 – трансперитонеальный 1 – экстраперитонеальный
X <sub>14</sub>	Тазовая лимфаденэктомия	0 – стандартная 1 – расширенная
X <sub>15</sub>	Дренажи	0 – устанавливались 1 – не устанавливались

Модель, описывающая результаты прогнозирования риска развития лимфогенных осложнений после РПЭ с ТЛАЭ при использовании пошагового алгоритма, представлена следующей формулой (1):

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}}, \quad (1)$$

где:  $e$  – основание натурального логарифма и равно 2,718;  $z$  – показатель, который определяется по следующей формуле (2):

$$Z = A + \sum_{i=1}^{15} b_i \cdot X_i, \quad (2)$$

где:  $A$  – константа равная -2,641;  $b_i$  – коэффициенты, расчёт которых является задачей логистического регрессионного анализа;  $X_i$  – преобразованное значение  $i$ -го фактора риска, выраженного в условных баллах.

Таким образом, если вероятность развития лимфогенных осложнений ( $p$ ), рассчитанная данным способом, менее 0,5 ( $p < 0,5$ ) – риск осложнений считается невысоким, а в случае если полученное значение равно или больше 0,5 ( $p \geq 0,5$ ) – риск осложнений считается высоким.

Чувствительность данной модели в плане предсказания лимфогенных осложнений составила 81,18 %, а специфичность – 87,29 %. Общая точность модели – 84,73 %. Количественная интерпретация результатов проводилась по ROC-кривым с оценкой показателя AUC. Площадь под кривой (AUC) оказалась равной  $0,818 \pm 0,30$  (95 % доверительный интервал 0,76 - 0,877;  $p < 0,001$ ), (рисунок 3).

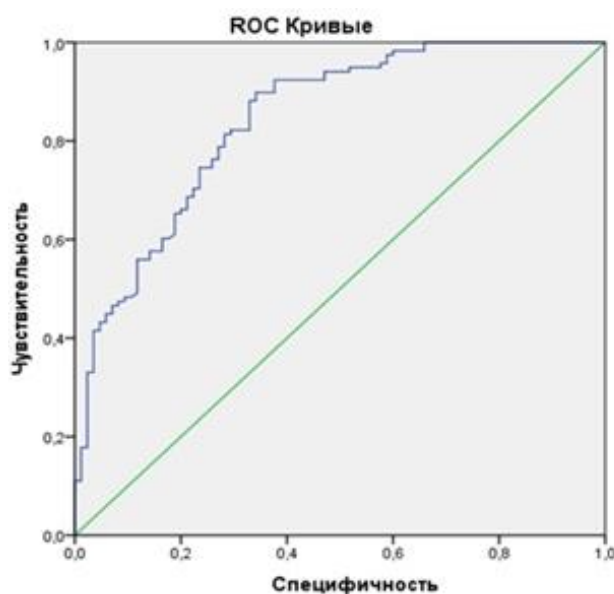


Рисунок 3 - ROC-кривая прогнозирования развития лимфогенных осложнений после РПЭ с ТЛАЭ

### Оперативное лечение пациентов с лимфатическими кистами

Всего нами было проанализировано послеоперационное течение у 61 пациента. Из 61 у 41 пациента сформировались асимптоматические лимфоцеле, а у 20 пациентов симптоматические лимфоцеле. По данным историй болезни и визуализирующих методов исследования (МСКТ и УЗИ органов забрюшинного пространства, брюшной полости и малого таза), лимфатические кисты были классифицированы по 4-м анатомическим локализациям: паравазально-подвздошные; паравезикальные; превезикальные; тазово-забрюшинные (рисунки 4-7).



Рисунок 4 - Паравазально – подвздошные ЛК с двух сторон (МСКТ, аксиальный срез)



Рисунок 5 - Правосторонняя паравезикальная ЛК, смещающая мочевой пузырь влево. В мочевом пузыре определяется баллончик уретрального катетера (МСКТ, аксиальный срез)



Рисунок 6 – Превезикальная ЛК, смещающая мочевой пузырь вниз (МСКТ, сагитальный срез)



Рисунок 7 - Тазово-забрюшинные ЛК с обеих сторон. Справа визуализируется сдавленная нижняя полая вена. Слева визуализируется расширенная чашечно-лоханочная система, вследствие сдавления мочеточника (МСКТ, фронтальный срез)

Оперативное лечение ЛК было предпринято у 19 пациентов, 1 пациента с лимфостазом нижней конечности вели консервативно. Выбор варианта оперативного пособия был следующим: при больших ЛК и простом расположении – чрескожное дренирование лимфоцеле под ультразвуковым контролем с установкой дренажа в кисту; при инфицированных ЛК и кистах, которые рецидивировали – лапароскопическая/открытая марсупиализация (таблица 15).

Таблица 15 - Оперативное лечение пациентов с симптоматическими ЛК

	Пациенты, n (%)
Чрескожное дренирование под УЗИ контролем с установкой дренажа	13 (65 %)
Открытая марсупиализация	3 (15 %)
Лапароскопическая марсупиализация	3 (15 %)
Консервативное ведение	1 (5 %)

Из 13 пациентов, которым было выполнено чрескожное дренирование лимфоцеле под ультразвуковым контролем с установкой дренажа в полость кисты, у 2 пациентов (15,4 %) сформировались повторные симптоматические ЛК, и поэтому мы применили лапароскопическую марсупиализацию, которая оказалась 100 % успешной. Всего было выполнено 8 операций по иссечению стенки лимфоцеле – лапароскопическая/открытая марсупиализация.

### ВЫВОДЫ

1. Частота развития лимфогенных осложнений после радикальной простатэктомии с тазовой лимфаденэктомией составляет 41,9 %. Основные виды лимфогенных осложнений: лимфорей - 12,3 %; асимптоматические лимфоцеле - 18,7 %; симптоматические лимфоцеле - 6,4 %; лимфедема половых органов и нижних конечностей - 4,5 %. Частота развития лимфогенных осложнений после радикальной цистэктомии с тазовой лимфаденэктомией составляет 48,3 %. Основные виды лимфогенных осложнений: лимфорей - 28,3 %; асимптоматические лимфоцеле - 5,0 %; симптоматические лимфоцеле - 11,7 %; лимфедема половых органов и нижних конечностей - 3,3 %. Развитие лимфогенных осложнений достоверно приводит к увеличению продолжительности послеоперационного периода, частоты повторных госпитализаций и оперативных вмешательств.

2. Достоверными факторами риска развития лимфогенных осложнений при радикальной простатэктомии с тазовой лимфаденэктомией являются: экстраперитонеальный доступ ( $p = 0,028$ ), расширенная тазовая лимфаденэктомия ( $p < 0,001$ ), количество удаленных лимфатических узлов более 11 ( $p = 0,004$ ); при радикальной цистэктомии с тазовой лимфаденэктомией являются: расширенная тазовая лимфаденэктомия ( $p = 0,008$ ); количество удаленных лимфатических узлов более 12 ( $p < 0,001$ ). Объем расширенной лимфаденэктомии

коррелирует с количеством удаленных лимфатических узлов, при радикальной простатэктомии ( $r = 0,212$ ;  $p = 0,002$ ) и при радикальной цистэктомии ( $r = 0,253$ ;  $p = 0,049$ ).

3. Запатентованный способ формирования париетального брюшинного лоскута с фиксацией его к лонным связкам, позволяет снизить частоту лимфогенных осложнений при радикальной простатэктомии с тазовой лимфаденэктомией независимо от оперативного доступа ( $p = 0,028$ ).

При данном методе снижается частота развития лимфореи с 16,9 % до 7,9 %; лимфедемы половых органов и нижних конечностей с 5,9 % до 2,9 % и формирования лимфоцеле с 29,7 % до 20,6 %.

4. Применение термических инструментов позволяет снизить риск развития лимфогенных осложнений во время операций на органах малого таза ( $p = 0,004$ ). Снижается частота развития лимфореи с 40 % до 16,7 %, а также объём лимфореи и длительность дренирования в 2 раза; лимфедемы половых органов и нижних конечностей с 6,7 % до 0 % и формирования лимфоцеле с 20 % до 13,3 %.

5. Разработанная и запатентованная математическая модель прогнозирования развития лимфогенных осложнений после радикальной простатэктомии с тазовой лимфаденэктомией, включает определение факторов риска и расчёт показателя ( $p$ ) по формуле. При показателе ( $p$ )  $< 0,5$  риск развития лимфогенных осложнений невысокий, а при показателе ( $p$ )  $\geq 0,5$  – высокий. Чувствительность модели - 81,18 %, специфичность - 87,29 %, общая точность - 84,73 %.

6. Анатомическая локализация лимфатических кист влияет на клинические проявления и определяет дальнейшую тактику лечения. Методом выбора оперативного лечения симптоматических лимфатических кист является выполнение чрескожного дренирования лимфоцеле под ультразвуковым контролем с установкой дренажа. Однако частота рецидива при чрескожном дренировании под ультразвуковым контролем составляет - 15,4 %. При рецидиве симптоматических лимфатических кист методом выбора является лапароскопическая марсупиализация.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При планировании радикальной простатэктомии с ТЛАЭ и радикальной цистэктомии с ТЛАЭ, следует учитывать факторы риска и рассчитывать шанс развития лимфогенных осложнений, используя предложенную математическую модель.

2. Для профилактики развития лимфогенных осложнений при радикальной простатэктомии с ТЛАЭ рекомендуется формировать париетальный брюшинный лоскут.

3. Для профилактики развития лимфогенных осложнений во время операций на органах малого таза при лигировании лимфатических сосудов рекомендуется использовать термические инструменты (ультразвуковой/ биполярный).

4. Рекомендуется выполнение контрольного УЗИ органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства у пациентов, которым была выполнена лимфаденэктомия через 1 месяц.
5. При выполнении расширенной лимфаденэктомии и удалении большого количества лимфатических узлов по данным патологоанатомического исследования рекомендуется выполнение повторного УЗИ органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства через 3 месяца после оперативного лечения.
6. При формировании симптоматических лимфатических кист рекомендуется использовать их клиничко-анатомическую классификацию, опираясь на вспомогательные методы диагностики, такие как УЗИ и МСКТ органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства и исходя из этого, выбирать вид оперативного вмешательства.
7. При развитии симптоматических лимфатических кист рекомендуется выполнение чрескожного дренирования под ультразвуковым контролем с установкой дренажа.
8. При рецидиве симптоматических лимфатических кист, рекомендуется отказаться от повторного чрескожного дренирования под ультразвуковым контролем с установкой дренажа и отдать предпочтение лапароскопической марсупиализации.

#### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. **Простомолотов А.О.** Факторы риска и методы профилактики лимфогенных осложнений при онкоурологических операциях на органах малого таза (систематический обзор) / С.В. Котов, **А.О. Простомолотов**, Р.И. Гуспанов, М.С. Жилов // **Онкоурология**. 2020. № 16 (2). С. 144 - 151. [**Web of Science**].
2. **Простомолотов А.О.** Симптоматические лимфатические кисты после онкоурологических операций на органах малого таза и влияние их анатомической локализации на клиническую картину / С.В. Котов, **А.О. Простомолотов** // **Вестник Урологии**. 2020. № 8 (4). С. 72 - 79.
3. **Простомолотов А.О.** Профилактика развития лимфатических осложнений: сравнение клипсы и электрохирургических инструментов при радикальной цистэктомии с тазовой лимфодиссекцией / С.В. Котов, **А.О. Простомолотов**, А.А. Неменов, А.А. Клименко, И.С. Павлов // **Онкоурология**. 2021. № 17 (2). С. 93 - 102. [**Web of Science**].
4. **Простомолотов А.О.** Факторы риска развития лимфогенных осложнений после радикальной простатэктомии с тазовой лимфаденэктомией / С.В. Котов, **А.О. Простомолотов**, А.А. Неменов // **Урология**. 2021. № 3. С. 114 - 121. [**Scopus**].



**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

ЛК – лимфатическая киста

ЛРПЭ – лапароскопическая радикальная простатэктомия

ЛУ – лимфатический узел

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ПлРПЭ – позадилоная радикальная простатэктомия

РМП – рак мочевого пузыря

РПЖ – рак предстательной железы

РПЭ – радикальная простатэктомия

РЦЭ – радикальная цистэктомия

ТЛАЭ – тазовая лимфаденэктомия

УЗИ – ультразвуковое исследование