

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКИЙ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Простомолотов Артём Олегович

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

14.01.23 – Урология

Диссертация

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Котов Сергей Владиславович

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор,

член-корреспондент РАН

Матвеев Всеволод Борисович

Москва - 2021

Оглавление

Введение	4
Глава 1. Лимфогенные осложнения при операциях на органах малого таза.	
Обзор литературы	11
1.1. Тазовая лимфаденэктомия. Современный взгляд на проблему.....	11
1.1.1. Роль тазовой лимфаденэктомии при РПЖ.....	11
1.1.2. Роль тазовой лимфаденэктомии при РМП.....	13
1.2. Эпидемиология лимфогенных осложнений.....	14
1.3. Патофизиология лимфогенных осложнений	17
1.4. Факторы риска, способствующие развитию лимфогенных осложнений.....	18
1.5. Методы профилактики лимфогенных осложнений.....	29
1.6. Лечение лимфогенных осложнений	35
Глава 2. Материалы и методы исследования.....	38
2.1. Дизайн исследования	38
2.2. Характеристика методов анализа и исследования пациентов с РПЖ	38
2.3. Характеристика методов анализа и исследования пациентов с РМП	43
2.4. Методы статистической обработки результатов исследования	47
Глава 3. Результаты диссертационного исследования.....	49
3.1. Результаты исследования пациентов с РПЖ	49
3.1.1. Общая клиническая характеристика пациентов с РПЖ	49
3.1.2. Анализ факторов риска развития лимфогенных осложнений	51
3.1.3. Способ профилактики развития лимфогенных осложнений после РПЭ с ТЛАЭ	59
3.2. Результаты исследования пациентов с РМП	68
3.2.1. Общая клиническая характеристика пациентов с РМП	68

3.2.2. Анализ факторов риска развития лимфогенных осложнений	71
3.2.3. Сравнение клипс и термических инструментов при лигировании лимфатических сосудов во время РЦЭ с ТЛАЭ	78
Глава 4. Прогнозирование риска развития лимфогенных осложнений	86
4.1. Математическая модель прогнозирования риска развития лимфогенных осложнений после РПЭ с ТЛАЭ	86
Глава 5. Оперативное лечение пациентов с лимфатическими кистами	93
5.1. Клинико-анатомическая классификация лимфатических кист	93
5.2. Оперативное лечение пациентов с симптоматическими лимфатическими кистами	98
Глава 6. Обсуждение результатов исследования	102
6.1. Обсуждение результатов исследования пациентов при операциях на органах малого таза	102
Заключение	110
Выводы	114
Практические рекомендации	116
Список сокращений и условных обозначений	118
Список литературы	120
Приложение А	137
Приложение Б	138

Введение

Актуальность темы исследования

Рак предстательной железы и рак мочевого пузыря в онкоурологии занимают лидирующие позиции [5; 7; 9; 10; 17; 20]. С каждым годом отмечается их среднегодовой темп прироста и по мировому стандарту на 2019 г. в Российской Федерации (РФ) он составил при раке предстательной железы (РПЖ) у мужчин – 3,9 %, а при раке мочевого пузыря (РМП) у мужчин и женщин – 1,36 % [11]. В 2019 г. в РФ диагноз рак предстательной железы был установлен 44 706 пациентам, а летальность в первый год составила 7,3 % [12]. Также в 2019 г. в РФ диагноз рак мочевого пузыря у мужчин и женщин был установлен 16 601 пациенту, а летальность в первый год составила 14,3 % [12].

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 %) [11]. Абсолютное число умерших мужчин в 2019 г. в РФ от рака предстательной железы – 13 205 человек, а от рака мочевого пузыря – 4 809 человек [11]. В Соединённых Штатах Америки (США) в 2020 г. рак предстательной железы оказался на 1-м месте (21 %), в то время как рак мочевого пузыря на 4-м (7 %) [116]. Абсолютное число умерших в 2020 г. в США от рака предстательной железы – 33 330 человека, а от рака мочевого пузыря – 13 050 человек [116].

В РФ в 2019 г. рак мочевого пузыря был выявлен у 3 976 женщин [11]. Абсолютное число умерших женщин в 2019 г. в РФ от рака мочевого пузыря – 1 323 человек [11]. В США в 2020 г. рак мочевого пузыря был установлен у 19 300 женщин [116]. Абсолютное число умерших женщин в 2020 г. в США от рака мочевого пузыря – 4 930 человек [116].

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 % [12].

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 (РПЭ) с тазовой лимфаденэктомией (ТЛАЭ). Также и при раке мочевого пузыря 44,1 % пациентов имели от II до IV стадии (мышечно-инвазивный РМП), следовательно, они нуждались в радикальной цистэктомии (РЦЭ) с тазовой лимфодиссекцией.

Выполнение тазовой лимфодиссекции при онкоурологических операций на органах малого таза, ассоциировано с развитием интра- и послеоперационных осложнений, таких как тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА) и тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВ); травма мочеточника и мочевого пузыря; травма запирающего нерва; повреждение сосудов брюшной полости и малого таза [41; 42; 73; 78; 122; 139]. Однако, самыми частыми являются лимфогенные осложнения [107]. Массивное повреждение лимфатических сосудов в результате лимфаденэктомии приводит к образованию лимфатических кист (ЛК) (симптоматических и асимптоматических), развитию лимфореи, лимфостаза половых органов и нижних конечностей [4; 13; 51; 53; 95; 101; 104; 107; 109; 113; 130].

Несмотря на достижения современной онкоурологической помощи, проблема послеоперационных лимфогенных осложнений остаётся наиболее актуальной в онкоурологии [19; 38; 88; 97; 110; 124; 128]. Авторы многочисленных исследований не пришли к единому мнению, какие факторы риска приводят к развитию этих осложнений и какие методы профилактики являются наиболее оптимальными [6; 44; 58; 63; 67; 81; 112; 124; 129].

Степень разработанности темы исследования

Количество научных работ, которые посвящены теме лечения РПЖ и РМП, увеличивается с каждым годом. Существенный вклад в изучение проблемы лечения рака предстательной железы и рака мочевого пузыря внесли такие видные отечественные учёные, как Ю. Г. Аляев, О. Б. Лоран, Б. Я. Алексеев, В. Б.

Матвеев, Д. Ю. Пушкарь, П. В. Глыбочко, С. П. Даренков, Е. А. Безруков, С. В. Котов, Е. И. Велиев, К. М. Ньюшко и многие другие. Их работы в значительной мере способствовали изучению этиологии и патогенеза РПЖ и РМП. В их исследованиях отражены методы оперативного лечения, а также методы профилактики возможных осложнений. Однако, при этом, имеется необходимость решить проблему повышения безопасности онкоурологических операций на органах малого таза за счёт снижения частоты развития лимфогенных осложнений.

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), (приложение А) и математическая модель прогнозирования (патент № 2752949), (приложение Б) 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.

Личный вклад соискателя

Автор участвовал в разработке дизайна исследования, а также создал электронную базу данных для сбора и анализа статистических данных по пациентам с РПЖ и РМП, которым провели оперативное лечение. Вносил в базу данных сведения и отслеживал ранние и отдалённые лимфогенные осложнения.

Проводил анализ литературы по теме исследования, статистическую обработку полученных данных. Разработал совместно с сотрудниками кафедры и внедрил в клиническую практику способ профилактики (патент № 2744352), (приложение А) и способ прогнозирования (патент № 2752949), (приложение Б) развития лимфогенных осложнений. Непосредственно был лечащим врачом и участвовал в оперативном лечении пациентов.

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 России – 1 статья, в журналах, включённых в международные базы: Scopus – 1 статья, Web of Science – 2 статьи. Патентов на изобретения – 2.

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).

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).

Глава 1. Лимфогенные осложнения при операциях на органах малого таза.

Обзор литературы

1.1. Тазовая лимфаденэктомия. Современный взгляд на проблему

1.1.1. Роль тазовой лимфаденэктомии при РПЖ

Выполнение тазовой лимфодиссекции является неотъемлемой частью оперативного лечения больных с РПЖ. Комплексное хирургическое стадирование позволяет в полном объеме провести лечение, определить степень распространения заболевания и необходимость в адъювантной гормональной терапии, а также максимально снизить риск развития рецидива [14; 26; 36; 60; 100; 137]. В исследованиях прошлого века частота выявления метастазов в лимфатических узлах (ЛУ) составляла 25 % [59; 64]. Однако в настоящее время, в связи с развитием методов визуализации и скрининга рака предстательной железы, частота обнаружения метастазов в лимфатических узлах снизилась и варьирует от 5 % до 10 % [40; 62].

При высоком риске биохимического рецидива рака предстательной железы выполнение тазовой лимфодиссекции не вызывает сомнений. В группе среднего риска для определения показаний к ней, используют дооперационные номограммы, такие как Briganti, Partin и Memorial Sloan Kettering Cancer Center, которые рассчитывают индивидуальный риск поражения лимфатических узлов [50]. Выполнение тазовой лимфодиссекции у пациентов с низким риском биохимического рецидива не является оправданным, учитывая, что частота выявления метастазов в лимфатических узлах составляет всего 1 % [54].

Существуют различные виды тазовой лимфаденэктомии: ограниченная, стандартная, расширенная и супер-расширенная. Если риск поражения лимфатических узлов более 5 % (по данным номограмм), то это показание к выполнению расширенной тазовой лимфодиссекции. По рекомендациям Европейского Общества Урологов расширенная тазовая лимфодиссекция включает в себя удаление лимфатических узлов, которые расположены по ходу

наружной подвздошной артерии и вены, в запирающей ямке краниально и каудально от запирающего нерва, медиально и латерально от внутренней подвздошной артерии [94]. При такой степени тазовой лимфодиссекции становятся возможным стадирование 94 % поражённых лимфатических узлов [90].

В недавних проспективных рандомизированных исследованиях были продемонстрированы преимущества выполнения расширенной ТЛАЭ по сравнению с ограниченной и стандартной ТЛАЭ в количестве удалённых лимфатических узлов и частоте выявления метастазов в них [1; 3; 53; 110]. В ретроспективном исследовании, проведённом Б. Я. Алексеевым и соавт., среднее количество удалённых лимфатических узлов при расширенной ТЛАЭ составило $26 \pm 7,8$ (12 – 56) ЛУ. При этом было обнаружено, что за пределами границ стандартной ТЛАЭ метастазы выявлялись в 44,3 % случаев [3].

Однако недавний систематический обзор, проведённый N. Fossati и соавт., в котором было проанализировано 66 исследований, не показал преимущества выполнения любого вариант тазовой лимфодиссекции во время РПЭ ни по одному из онкологических показателей, включая выживаемость [60]. Тем не менее, выполнение самой тазовой лимфодиссекции, является лечебной процедурой, если при этом удаляются все метастазы при начальном онкологическом процессе [34; 105].

В систематическом обзоре, проведённом G. Ploussard и соавт., было показано, что из общего числа всех периоперационных осложнений от 3 до 8 % напрямую были связаны с выполнением тазовой лимфодиссекции [107]. В другом систематическом обзоре, проведённом К. А. Keegan и соавт., частота развития периоперационных осложнений при тазовой лимфаденэктомии составила от 1 % до 17 % [79].

Таким образом, тазовая лимфодиссекция повышает частоту возникновения осложнений, связанных непосредственно с её выполнением: тромбоз глубоких вен нижних конечностей/тромбоэмболия лёгочной артерии (до 8 %); травма мочеточника/мочевого пузыря (до 1 %); травма запирающего нерва (до 5 %);

повреждение сосудов брюшной полости и малого таза (до 3 %) [73; 78; 122; 139]. Однако, самыми частыми являются лимфогенные осложнения, такие как, образование лимфатических кист (до 51 %), (симптоматические (до 8 %) и асимптоматические (до 43 %)), развитие лимфореи (до 12 %), лимфостаза половых органов (до 11 %) и нижних конечностей (до 4 %) [4; 13; 53; 104; 109; 130].

1.1.2. Роль тазовой лимфаденэктомии при РМП

Выполнение радикальной цистэктомии с ТЛАЭ и различными методами деривации мочи является общепризнанным мировым стандартом лечения пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря [10; 16; 17; 18]. А также у пациентов с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря, у которых невозможно выполнить эндоскопическое лечение, в связи с большим объёмом опухолевой ткани, и при резистентности к внутривезикулярной химиотерапии [33; 47; 52]. Тазовая лимфодиссекция так же, как и при раке предстательной железы помогает правильно стадировать онкологический процесс и спрогнозировать развитие рецидива рака мочевого пузыря. По данным мировой литературы 20 – 25% пациентов имеют метастазы в лимфатических узлах при раке мочевого пузыря, что является неблагоприятным прогностическим фактором для онкологических результатов [72; 119]. В аутопсийном исследовании, проведённом Wallmeroth и соавт., было показано, что частота поражения лимфатических узлов составила 92 % (околопузырные или тазовые), 72 % (забрюшинные), 35 % (абдоминальные). Также отмечена корреляция между метастатическим поражением лимфатических узлов и сопутствующими отдалёнными метастазами ($p < 0,0001$) [132].

Существуют различные виды тазовой лимфаденэктомии: ограниченная, стандартная, расширенная и супер-расширенная. Европейское Общество Урологов не даёт чётких рекомендаций, какой из вариантов тазовой лимфодиссекции выполнять при раке мочевого пузыря. В систематическом

обзоре, проведённом Н. М. Bruins и соавт., было продемонстрировано, что выполнение любого вида тазовой лимфодиссекции имеет преимущества по сравнению с отсутствием лимфодиссекции, а также, что расширенная лимфодиссекция превосходит ограниченную/стандартную [42]. В проспективном рандомизированном исследовании, выполненном J. E. Gschwend и соавт., расширенная лимфаденэктомия не давала преимущества по безрецидивной, канцероспецифической и общей выживаемости перед ограниченной лимфодиссекцией [71].

В систематическом обзоре и мета-анализе, проведённом Y. C. Wang и соавт., было показано, что частота ранних периоперационных осложнений после радикальной цистэктомии с тазовой лимфодиссекцией составила от 24 % до 54 %, а поздних от 10 % до 28 % [133].

Таким образом, при радикальной цистэктомии с тазовой лимфодиссекцией существуют риски развития осложнений, непосредственно связанные с выполнением лимфаденэктомии: тромбоз глубоких вен нижних конечностей/тромбоэмболия лёгочной артерии (до 6 %); травма запирающего нерва и повреждение сосудов брюшной полости и малого таза (менее 1 %) [41; 42]. Все же, самыми частыми являются лимфогенные осложнения, такие как, образование лимфатических кист (до 8 %), (симптоматические (до 3 %) и асимптоматические (до 5 %)), развитие лимфореи (до 40 %), лимфостаза половых органов (менее 1 %) и нижних конечностей (до 23 %) [51; 95; 101; 113].

Тазовая лимфаденэктомия при онкоурологических операциях на органах малого таза хорошо переносится пациентами. Её потенциальные преимущества превышают возможное развитие осложнений. Если пациенту с РПЖ или РМП рекомендуется лимфодиссекция, то стоит выполнить её расширенный вариант [2; 3].

1.2. Эпидемиология лимфогенных осложнений

Истинная частота развития лимфогенных осложнений после онкоурологических операций на органах малого таза недостаточно изучена, так

как клинически большинство таких осложнений протекают бессимптомно, и далеко не всем пациентам после оперативного вмешательства выполняются физикальные и визуализирующие методы обследования.

В работе, проведённой G. Novara и соавт., продемонстрировано 415 случаев выполнения робот-ассистированной радикальной простатэктомии (РАРПЭ) с тазовой лимфодиссекцией ($n = 81$) или без лимфодиссекции ($n = 334$), после которых частота развития лимфореи составила 4,3 % ($n = 18$) [100]. В отечественной работе, Г. Т. Басиашвили и соавт., было включено 150 пациентов, которым выполнили радикальную простатэктомию с тазовой лимфодиссекцией ($n = 97$) или без лимфодиссекции ($n = 53$), частота развития лимфореи составила 22 % ($n = 33$) [6].

В исследовании, проведённом P. Shao и соавт., 43 пациентам была выполнена лапароскопическая РЦЭ с расширенной тазовой лимфодиссекцией, в 17 (39,5 %) случаях в послеоперационном периоде у пациентов развивалась лимфорея [113].

В ретроспективном исследовании, проведённом W. Y. Khoder и соавт., продемонстрировано 1163 случаев выполнения позадилоной радикальной простатэктомии (ПлРПЭ) с тазовой лимфодиссекцией ($n = 1001$), без лимфаденэктомии ($n = 85$), а также у 77 пациентов неизвестно о выполнении лимфодиссекции. Частота образования лимфатических кист составила 26 % ($n = 304$). Лимфоцеле выявляли с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости и малого таза. Из 1163 пациентов у 276 (23,7 %) лимфоцеле были асимптоматическими, а у 28 (2,4 %) лимфоцеле вызывали клиническую симптоматику, и потребовалось выполнение оперативного вмешательства [81]. В другом ретроспективном исследовании, проведённом M. Froehner и соавт., описано выполнение радикальной простатэктомии ($n = 2754$) с тазовой лимфодиссекцией ($n = 2614$) или без лимфодиссекции ($n = 140$), после которых частота развития лимфатических кист составила 26,7 % ($n = 734$). Лимфоцеле выявляли с помощью ультразвукового исследования и компьютерной томографии органов брюшной полости и малого таза. Из 2754 пациентов у 600

(21,8 %) лимфоцеле были асимптоматическими, а у 134 (4,7 %) лимфоцеле вызывали клиническую симптоматику и потребовалось выполнение оперативного вмешательства [61].

В работе, опубликованной V. Novotny и соавт., описано 516 случаев выполнения РЦЭ с расширенной ТЛАЭ, после которых частота образования лимфатических кист составила 8,1 % ($n = 42$). Из 516 пациентов у 28 (5,4 %) лимфоцеле были асимптоматическими. В связи с развитием симптоматических лимфоцеле хирургическому вмешательству подверглись 14 (2,7 %) из 516 пациентов [101].

В проспективном рандомизированном исследовании, проведённом T. Clark и соавт., было включено 123 пациента, которым выполняли радикальную простатэктомию с расширенной (на одной стороне) или стандартной ТЛАЭ (на другой стороне). Из 123 пациентов у 5 (4,1 %) развилась лимфедема нижних конечностей [53]. В другом проспективном исследовании, проведённом K. N. Kim и соавт., продемонстрировано 464 случаев выполнения робот-ассистированной РПЭ с расширенной ($n = 170$) или со стандартной ТЛАЭ ($n = 294$). Из 464 пациентов у 19 (4,1 %) развилась лимфедема нижних конечностей [82]. В ретроспективной работе, выполненной N. N. Stone и соавт., описано 189 случаев выполнения РПЭ с расширенной ($n = 39$) или со стандартной ($n = 150$) тазовой лимфодиссекцией. Из 189 пациентов у 11 (5,8 %) развился лимфостаз мошонки/полового члена, а у 4 (2,1 %) лимфедема нижних конечностей [122].

В работе, опубликованной P. V. Clark и соавт., 43 пациентам была выполнена открытая РЦЭ с тазовой лимфодиссекцией. Из 43 пациентов у 10 (23,3 %) развилась лимфедема нижних конечностей [51].

Описанные исследования демонстрируют, что развитие лимфатических осложнений после онкоурологических операций является актуальной проблемой в хирургии органов малого таза.

1.3. Патопфизиология лимфогенных осложнений

Лимфа – разновидность соединительной ткани, представляющая собой прозрачную жидкость. Она состоит из интерстициальной жидкости, которая по своему составу схожа с плазмой крови и содержит в себе белки, глюкозу, факторы свёртывания, а также большое количество лимфоцитов (таблица 1). Главная её роль заключается в транспортировке продуктов жизнедеятельности и чужеродных антигенов в лимфатические узлы для последующей элиминации. При онкологических заболеваниях с помощью лимфы метастатические раковые клетки могут транспортироваться в регионарные и отдалённые лимфатические узлы.

Таблица 1 - Характеристика лимфатической жидкости (физические, химические свойства и бактериологические показатели)

Цвет жидкости	светло-жёлтая
Прозрачность	опалесцирующая
pH (кислотность)	щелочная (7,4 - 9)
Удельный вес	1,010 - 1,016
Основные клеточные элементы	лимфоциты 90 - 98 %
Глюкоза	2,5 - 3 ммоль/л
Наличие фибрина	сгустки фибрина
Бактериологические показатели	роста микрофлоры нет

Главной причиной развития лимфорей (лимфоррагии) после тазовой лимфодиссекции при выполнении онкоурологических операций на органах малого таза является ятрогенное повреждение лимфатических сосудов, вследствие плохой, а иногда и невозможной, визуализации собирательных лимфатических сосудов [30; 103; 123]. Стенки лимфатических сосудов практически не содержат гладкую мускулатуру и не способны к вазоконстрикции. При выполнении лимфодиссекции происходит активация факторов свёртывания в лимфе, и это приводит к закрытию повреждённого афферентного лимфатического

сосуда [81; 92]. Если повреждение лимфатических сосудов незначительное, могут образовываться коллатеральные лимфатические сосуды, по которым будет оттекать лимфа. При обширном повреждении и при недостаточном лигировании афферентных лимфатических сосудов, они могут оставаться открытыми на срок до 48 часов после операции [136].

Лимфатические кисты (лимфоцеле) были впервые описаны в статье N. Mori и соавт. в 1955 г. [93]. Лимфоцеле – это скопление свободной лимфатической жидкости в ограниченном пространстве (между тканями и органами), в месте, где была выполнена лимфодиссекция: по ходу подвздошных лимфатических сосудов, в obturatorной ямке, в предпузырном пространстве [98; 104]. Лимфатические кисты, образующиеся после операции, являются псевдоцистами, поскольку в составе их стенки отсутствует эпителиальная выстилка, а стенкой кисты является плотная соединительнотканная оболочка, которая сформировалась из свернувшихся фибриновых сгустков [27].

Лимфедема (лимфостаз) половых органов и нижних конечностей – это осложнение, приводящее к прогрессивному накоплению лимфатической жидкости в интерстициальном пространстве в подкожно-жировой клетчатке в результате дисбаланса между производством и её транспортировкой в систему кровообращения [45]. При повышенной скорости фильтрации лимфатической жидкости в интерстициальном пространстве и не способности обеспечить адекватную транспортировку, вследствие ятрогенной обструкции и/или разрыва лимфатических сосудов, эта жидкость задерживается, что приводит к отёку поражённой анатомической области, увеличению адипоцитов и последующему разрастанию соединительной ткани (фиброз) [69].

1.4. Факторы риска, способствующие развитию лимфогенных осложнений

Опыт хирурга

Возможным фактором риска увеличения частоты развития лимфатических осложнений является опыт хирурга, особенно при выполнении РАРПЭ, где

существует очевидная кривая обучения [57; 126]. В исследовании R. I. Slusarenco и соавт. наглядно продемонстрировано, что с увеличением опыта хирурга, выполняющего РАРПЭ, наблюдалось расширение границ тазовой лимфодиссекции ($p = 0,003$), а также снижение количества осложнений ($p = 0,02$) [120]. Эти данные подтверждают A. Ghanzi и соавт., с увеличением опыта хирурга наблюдается уверенность в расширении границ тазовой лимфодиссекции, что приводит к увеличению общего количества удаляемых лимфатических узлов [65].

Даже при открытой простатэктомии хирурги с большим объёмом выполненных операций демонстрировали половину всех осложнений и более короткий срок пребывания пациента в стационаре ($p = 0,03$) по сравнению с хирургами с меньшим объёмом выполненных операций [75].

Возраст пациента

Одним из важных нехирургических факторов риска развития лимфатических осложнений является возраст пациента на момент операции. У пожилых пациентов, в большинстве случаев, отмечается синдром недостаточности питания, а также пониженный уровень белков в крови (гипоальбуминемия и гипопропротеинемия), что приводит к снижению способности к заживлению и восстановлению репаративных свойств травмированных тканей, что в свою очередь ведёт к длительной лимфореи. Многочисленные исследования показали, что у пожилых пациентов с большим количеством сопутствующих заболеваний частота возникновения осложнений после онкоурологических операций выше [75; 76]. В исследовании, проведённом Capitanio и соавт., авторы выполнили 552 ПЛРПЭ с ТЛАЭ и установили, что каждый дополнительный год возраста пациента после 65 лет увеличивает риск развития симптоматических лимфатических кист на 5 % [44]. В недавнем ретроспективном исследовании, проведённом С. Thomas и соавт., приняли участие 595 пациента, которым выполняли ПЛРПЭ с ТЛАЭ. Частота развития симптоматических лимфатических кист составила 4,4 % ($n = 26$). Независимым фактором риска развития

симптоматических лимфоцеле явился возраст пациентов (72 года по сравнению с 66 годами), ($p = 0,007$) [125].

Индекс массы тела пациента

Вопрос о влиянии индекса массы тела (ИМТ) пациента, как нехирургического фактора риска развития лимфатических осложнений, остаётся до конца неясным. В исследовании, опубликованном J. Mundhenk и соавт. выполняли ПлРПЭ с ТЛАЭ и отметили, что у пациентов, у которых образовывались симптоматические лимфатические кисты, имели более низкие значения ИМТ ($24,4 \text{ кг/м}^2$ по сравнению с $26,4 \text{ кг/м}^2$), по сравнению с пациентами у которых лимфоцеле отсутствовали ($p = 0,0008$) [96]. Эти данные являются неожиданными, поскольку можно было бы предположить, что интерстициальная жидкость, дренируемая лимфатическими сосудами, имеет увеличенный лимфатический поток у пациентов с ожирением, и эта особенность приводит к повышенной склонности к образованию лимфатических кист.

Авторы последующих исследований не получали достоверной взаимосвязи ИМТ с частотой образования лимфоцеле, например, С. Thomas и соавт. сравнивали риски развития симптоматических лимфатических кист в группах, где выполнялись ПлРПЭ с ТЛАЭ и РАРПЭ с ТЛАЭ. У пациентов, перенёсших ПлРПЭ с ТЛАЭ, индекс массы тела не оказал значительного влияния на развитие симптоматических лимфатических кист. Но у пациентов с ожирением наблюдалась тенденция к развитию симптоматических лимфоцеле ($p = 0,08$) [125].

Однако в недавнем ретроспективном исследовании, проведённом S. Sforza и соавт., приняли участие 282 пациента, которым выполняли РАРПЭ с ТЛАЭ. Частота развития симптоматических лимфатических кист составила 7,4 % ($n = 21$). Независимым фактором риска развития симптоматических лимфоцеле явился повышенный ИМТ пациентов ($30,4 \text{ кг/м}^2$ по сравнению с $25,8 \text{ кг/м}^2$), ($p = 0,001$) [112].

На основании имеющихся современных данных не следует принимать во внимание индекс массы тела, как специфический фактор риска развития лимфатических осложнений, у пациентов с ожирением, перенёсших РПЭ с ТЛАЭ.

Антикоагулянтная профилактика

Следующим наиболее важным фактором риска, который может повлиять на частоту развития лимфатических осложнений, является периоперационная антикоагулянтная профилактика венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). Целью периоперационной антикоагулянтной профилактики является уменьшение рисков развития ВТЭО, таких как тромбоз глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболия лёгочной артерии, которые являются жизнеугрожающими состояниями. Процент таких осложнений, как ТГВ и ТЭЛА в систематическом обзоре и мета-анализе, опубликованном G. Novara и соавт., после выполнения в разных клинических центрах 10 436 РАРПЭ в период с 2008 по 2011 гг., в среднем составил для ТГВ – 0,2 % (от 0 до 0,7 % в некоторых исследованиях), а для ТЭЛА – 0 % [100]. Однако в этом исследовании не было конкретного упоминания о проведении какой-либо антикоагулянтной профилактики венозных тромбоэмболических осложнений. В исследовании J. Beuer и соавт., было выполнено 415 РПЭ с ТЛАЭ с проведением антикоагулянтной профилактики низкомолекулярным гепарином (НМГ), у 2,41 % пациентов развился тромбоз глубоких вен нижних конечностей, а у 1 % – тромбоэмболия лёгочной артерии [35].

В исследовании, проведённом R. Tomić и соавт., наблюдалось увеличение частоты образования лимфатических кист в 7 раз, а также объёма и длительности лимфореи у пациентов, получавших предоперационную инъекцию гепарина [127]. Аналогичным образом, в проспективном анализе, проведённом M. A. Orvieto и соавт., высокая частота образования лимфоцеле (51 %) в этой группе могла быть связана с использованием в периоперационном периоде НМГ [104]. Поскольку в лимфе так же содержатся факторы свёртывания, использование НМГ может оказывать существенное влияние на время закрытия афферентных лимфатических

сосудов и увеличение частоты развития лимфатических осложнений [15]. Тем не менее, у пациентов, которым вводят инъекции НМГ для предотвращения развития венозных тромбозных осложнений, могут развиваться ТГВ и ТЭЛА вторично по отношению к образованию лимфатических кист, вследствие нарушения венозного кровотока в малом тазу.

В работе D. Kropfl и соавт. продемонстрировали, что инъекции гепарина в верхнюю конечность приводили к меньшему объёму и длительности лимфорей, а также к минимальной концентрации гепарина в лимфе по сравнению с инъекциями в нижнюю конечность [85]. Однако прямая зависимость между проведением антикоагулянтной профилактики и развитием лимфатических осложнений отсутствует. Результаты исследований показали, что нет различий в частоте образования лимфатических кист между пациентами, которые получали и не получали инъекции гепарина при выполнении РПЭ с ТЛАЭ [46; 115]. В недавнем проспективном, рандомизированном исследовании V. R. Patel и соавт., процент развития симптоматических лимфатических кист составил около 3 %, а также было продемонстрировано отсутствие статистической разницы в группах пациентов, которым выполняли или не выполняли периоперационную антикоагулянтную профилактику [106].

В целом можно утверждать, что риск развития венозных тромбозных осложнений должен перевешивать потенциальный риск развития лимфатических осложнений при планировании периоперационной антикоагулянтной профилактики низкомолекулярным гепарином, особенно если у пациента имеется высокий риск развития периоперационных ВТЭО.

Трансперитонеальный и экстраперитонеальный доступы

Одним из главных потенциальных факторов риска развития лимфатических осложнений является хирургический доступ, осуществляемый при выполнении оперативного вмешательства на органах малого таза. Традиционно при выполнении операций в полости малого таза используется либо трансперитонеальный, либо экстраперитонеальный доступ. Накопленный опыт

открытых РПЭ позволяет предположить, что трансперитонеальный доступ, из-за имеющейся более широкой поверхности для реабсорбции лимфы, способствует меньшему проценту образования лимфатических кист [83]. В опубликованных статьях F. Porpiglia и соавт., J. S. Chung и соавт. продемонстрировали более низкие показатели симптоматических лимфатических кист при трансперитонеальном доступе по сравнению с экстраперитонеальным [49; 108]. В ретроспективном исследовании, проведённом J. Mundhenk и соавт., приняли участие 302 пациента, которым выполняли ПЛРПЭ с ТЛАЭ или РАРПЭ с ТЛАЭ. Частота развития симптоматических лимфатических кист составила 5,3 % ($n = 16$). Независимым фактором риска развития симптоматических лимфоцеле явился экстраперитонеальный доступ (8,6 % по сравнению с 0,8 %), ($p < 0,001$) [96]. Обоснование и польза перитонеальной фенестрации подтверждено так же в недавнем мета-анализе, в котором систематически проанализированы исследования, посвящённые трансплантации почки [91].

В настоящее время РАРПЭ является наиболее часто используемой операцией при локализованном раке предстательной железы, при этом трансперитонеальный доступ более распространён по сравнению с экстраперитонеальным доступом [31; 111]. В ретроспективном исследовании, проведённом D. Horovitz и соавт., сообщалось, что при сравнении экстраперитонеального доступа при РАРПЭ с ТЛАЭ ($n = 671$) и трансперитонеального доступа при РАРПЭ с ТЛАЭ ($n = 671$) не выявлено достоверной разницы в частоте образования симптоматических лимфатических кист – 2,83 % ($n = 19$) в 1-й группе и 1,49 % ($n = 10$) во 2-й группе, ($p = 0,09$) [74]. В другом ретроспективном исследовании, проведённом M. Froehner и соавт. установили, что при выполнении ПЛРПЭ с ТЛАЭ ($n = 2438$) и РАРПЭ с ТЛАЭ ($n = 296$) процент образования симптоматических лимфоцеле был равен 4,9 % в 1-й группе и 4,7 % во 2-й группе [61]. В работе K. S. Zorn и соавт., так же не обнаружили существенных различий в проценте формирования лимфатических кист (2,5 % в 1-й группе, 2 % во 2-й группе) при выполнении тазовой

лимфодиссекции во время РПЭ, осуществляемой или экстраперитонеальным или трансперитонеальным доступом [139].

В своём исследовании F. Jentzmik и соавт. выполняли пациентам экстраперитонеальную РЦЭ (n = 48) и трансперитонеальную РЦЭ (n = 47) с ТЛАЭ. Процент лимфатических кист в 1-й группе составил 12,5 % (n = 6), во 2-й группе лимфатических кист не отмечалось (p = 0,014) [77].

В целом, роль экстраперитонеального или трансперитонеального доступа в развитии лимфатических осложнений все ещё остаётся противоречивой и сомнительной. Хотя есть бесспорная польза от реабсорбирующей способности брюшины с точки зрения минимизации образования лимфоцеле, но в какой степени до конца не ясно, так как лимфоцеле все ещё образуются после трансперитонеального хирургического доступа.

Расширенная и стандартная тазовая лимфодиссекция

Основной причиной развития лимфатических осложнений, является выполнение тазовой лимфодиссекции при онкоурологических операциях на органах малого таза. Необходимо отметить, что рассыпной тип афферентных лимфатических сосудов (встречается и в норме) более характерен для опухолевой патологии, это связано с феноменом нелимфангиогенеза [8]. Следовательно, к одному лимфатическому узлу подходят большое количество лимфатических сосудов, и выходят несколько эфферентных. Также отмечено, что средний диаметр афферентных и эфферентных лимфатических сосудов при опухолевой патологии больше, чем при отсутствии опухолевого процесса [8]. Таким образом, при выполнении лимфодиссекции происходит обширное повреждение лимфатического русла, что приводит к развитию лимфатических осложнений.

В ретроспективной работе A. Briganti и соавт., пациентам была выполнена ПлРПЭ, в 1-й группе с расширенной ТЛАЭ (n = 767), во 2-й группе со стандартной ТЛАЭ (n = 196). Авторы сравнили группы по различным осложнениям, в частности по проценту формирования лимфатических кист. Авторы продемонстрировали различия между 2 группами в процентном

соотношении различных осложнений (в 1-й группе 19,8 %, во 2-й группе 8,2 %), ($p < 0,001$) и образовании лимфатических кист (в 1-й группе 10,3 %, во 2-ой группе 4,6 %), ($p = 0,01$) [40].

В проспективном, рандомизированном исследовании J. E. Gschwend и соавт., пациентам была выполнена РЦЭ, в 1-й группе с расширенной ТЛАЭ ($n = 198$), во 2-й группе со стандартной ТЛАЭ ($n = 203$). Авторы сравнили группы по проценту формирования лимфатических кист, которые потребовали установки чрескожного дренажа через 90 дней. Процент лимфатических кист в 1-й группе составил 8,6 % ($n = 17$), во 2-й группе 3,4 % ($n = 7$), ($p = 0,04$) [71]. В отечественной работе С. Б. Петров и соавт., пациентам выполняли РЦЭ, в 1-й группе с расширенной ТЛАЭ ($n = 18$), во 2-й группе со стандартной ТЛАЭ ($n = 41$). Процент развития лимфореи был выше в 1-й группе и составил 50 % ($n = 9$), а во 2-й группе 12,2 % ($n = 5$) [21].

В исследовании В. Е. Yuh и соавт., пациентам была выполнена РАРПЭ, в 1-й группе с расширенной ТЛАЭ ($n = 202$), во 2-й группе со стандартной ТЛАЭ ($n = 204$). Авторы сравнили группы по различным осложнениям, в частности по проценту формирования симптоматических лимфатических кист. Исследователи не отметили различий между 2 группами в процентном соотношении различных осложнений (в 1-й группе 22,8 %, во 2-й группе 21,6 %) и образовании симптоматических лимфатических кист (в 1-й группе 2,5 %, во 2-ой группе 2,9 %). А также в 1-й группе у 1 пациента (0,5 %) развилась лимфедема нижних конечностей, во 2-й группе у 3 пациентов (1,5 %) развился лимфостаз половых органов. Интересно, что частота метастатического поражения лимфатических узлов была выше в группе, где выполнялась расширенная ТЛАЭ, чем в группе со стандартной ТЛАЭ (12 % по сравнению с 4 %) [137].

В другом исследовании М. А. Liss и соавт. сравнили 492 случая РАРПЭ с выполнением расширенной, стандартной или без выполнения ТЛАЭ. Процент образованных лимфоцеле был схожим (5,6 % в 1-й группе, 5,2 % во 2-й группе). Единственное различие между группами заключалось в том, что 3 % пациентов, перенёвших стандартную ТЛАЭ, нуждались в оперативном вмешательстве по

поводу симптоматических лимфоцеле, тогда как, ни один пациент, перенёсший расширенную ТЛАЭ, не нуждался в лечении [88].

Вклад расширенной ТЛАЭ в развитие лимфатических осложнений остаётся до конца не ясным, и в дальнейшем нуждается в долгосрочных исследованиях. Тем не менее, если пациенту необходимо провести тазовую лимфодиссекцию, то рекомендуется выполнение расширенной ТЛАЭ, так как онкологические риски перевешивают потенциальный риск развития осложнений.

Количество удалённых лимфатических узлов

Другим значимым фактором риска, который может потенциально увеличивать риск развития лимфатических осложнений, является количество удалённых лимфатических узлов во время тазовой лимфодиссекции. Чем больше количество удалённых лимфатических узлов, тем больше вероятность травмы и постоянного лимфооттока из афферентных лимфатических сосудов.

В исследовании, проведённом U. Capitanio и соавт., были проанализированы прогностические факторы образования лимфоцеле после ПЛРПЭ с ТЛАЭ. Авторы указали, что пороговым числом для прогнозирования образования лимфатических кист было удаление 20 лимфатических узлов. Для каждого лимфатического узла, удалённого дополнительно к пороговому значению, показатель образования лимфоцеле увеличивался на 5 % [44]. В ретроспективном исследовании, проведённом J. Mundhenk и соавт., приняли участие 302 пациента, которым выполняли ПЛРПЭ с ТЛАЭ или РАРПЭ с ТЛАЭ. Частота развития симптоматических лимфатических кист составила 5,3 % (n = 16). Независимым фактором риска развития симптоматических лимфоцеле явилось количество удалённых лимфатических узлов (17 по сравнению с 13), (p = 0,009) [96]. В другом недавнем ретроспективном исследовании, проведённом Thomas и соавт., приняли участие 595 пациента, которым выполняли ПЛРПЭ с ТЛАЭ. Частота развития симптоматических лимфатических кист составила 4,4 % (n = 26). Независимым фактором риска развития симптоматических лимфоцеле явилось

количество удалённых лимфатических узлов (13 по сравнению с 10), ($p = 0,047$) [125].

Напротив, в многоцентровом ретроспективном исследовании W. Y. Khoder и соавт. не отметили корреляции между количеством удалённых лимфатических узлов и образованием симптоматических лимфоцеле [81]. Однако проблема соотношения частоты лимфатических осложнений непосредственно с количеством удалённых лимфатических узлов заключается в том, что у пациентов не существует стандартного их количества. У каждого человека количество в фиброзно-жировой ткани малого таза различается [134]. Кроме того, фактическое количество удалённых ЛУ также может зависеть от способа, которым патологоанатомы оценивают лимфатические узлы малого таза, особенно при раке мочевого пузыря [37]. Разумно предположить, что при удалении большого количества ЛУ будет выше вероятность развития лимфатических осложнений. Эта корреляция, скорее всего, зависит от самого факта выполнения тазовой лимфодиссекции, нежели от конкретного числа удалённых лимфатических узлов.

Метастатическое поражение лимфатических узлов

Следующим потенциальным фактором риска, связанным с развитием лимфатических осложнений после тазовой лимфодиссекции, является наличие метастатического поражения лимфатических узлов. Различные исследования сообщают о противоречивых результатах, касающихся развития лимфатических осложнений и их связи с наличием метастазов в лимфатических узлах. В исследованиях M. A. Orvieto и соавт. ($p = 0,03$) и J. Y. Lee и соавт. ($p = 0,041$) сообщалось, о том, что метастатическое поражение лимфатических узлов явилось высоким фактором риска образования лимфатических кист после РАРПЭ с ТЛАЭ [87; 104]. Аналогично, в исследовании H. Danuser и соавт., у пациентов с метастазами в лимфатических узлах (1-я группа), которым была выполнена ПлРПЭ или РАРПЭ с расширенной ТЛАЭ, выявлено большее количество симптоматических лимфатических кист, в дальнейшем потребовавших лечения, чем у пациентов с отсутствием метастазов в лимфатических узлах (2-я группа),

(10 % в 1-й группе, 2 % во 2-й группе), ($p < 0,02$). Кроме того, у пациентов с отсутствием метастазов в лимфатических узлах была более низкая тенденция к формированию лимфатических кист, чем у пациентов с наличием метастазов (14 % в 1-й группе, 5 % во 2-й группе), ($p = 0,06$) [56]. Это соотношение не зависело от хирургической техники, а также не было статистического различия в патологической стадии между этими группами.

В недавнем мультицентровом ретроспективном исследовании, проведённом М. Oderda и соавт., приняли участие 14 921 пациент, которым была выполнена РПЭ с расширенной ТЛАЭ, после исключения некоторого количества больных, в исследовании осталось 12 009 пациентов. Общий процент осложнений, связанный с выполнением расширенной ТЛАЭ составил 8,9 % ($n = 1027$). Частота развития симптоматических лимфатических кист/лимфедемы составила 3,2 % ($n = 374$). Из 374 пациентов у 58 (5,3 %) обнаружены метастазы в лимфатических узлах, а у 316 (3,0 %) метастазов не было, ($p < 0,001$) [102].

В другом исследовании U. Caritiano и соавт., продемонстрировали, что не было никакой связи между наличием метастазов и повышенной лимфореей ($p = 0,7$) или развитием симптоматических лимфатических кист ($p = 0,2$) в группе пациентов с ПЛРПЭ с ТЛАЭ [44].

В настоящее время нет чёткого ответа относительно того, имеет ли статус лимфатических узлов прямую взаимосвязь с развитием лимфатических осложнений. Тем не менее, обнаружение метастатического поражения лимфатических узлов напрямую соотносится со степенью тазовой лимфодиссекции. Это означает, что, если до операции ожидается вовлечение лимфатических узлов, у оперирующего хирурга больше шансов сделать более широкую лимфодиссекцию, тем самым увеличив потенциальный риск развития лимфатических осложнений.

1.5. Методы профилактики лимфогенных осложнений

Лигирование лимфатических сосудов

Использование лимфостатических средств, различных энергетических инструментов и клипс может повлиять на вероятность развития лимфатических осложнений. Тщательное лигирование афферентных лимфатических сосудов, может свести к минимуму образование лимфатических кист. До сих пор ведутся споры относительно того, какой тип лигирования является наиболее эффективным при выполнении лимфодиссекции. В исследовании, проведенном G. N. Vox и соавт., на грудном лимфатическом протоке свиней сравнивались различные инструменты, предназначенные для лигирования лимфатических сосудов при выполнении лапароскопических операций. Монополярные, биполярные и ультразвуковые энергетические инструменты сравнивали по способности лигировать грудной проток. С помощью аппарата, который повышал давление в грудном протоке после лигирования различными инструментами, проводилась оценка герметичности. Результаты показали, что монополярные инструменты были худшими в герметизации грудного протока, а биполярные и ультразвуковые инструменты лигировали его с давлением в 6 – 9 раз больше, чем монополярные [39].

В ретроспективном исследовании I. White и соавт. сравнили титановые клипсы, ультразвуковой и биполярный инструменты при биопсии сторожевого лимфатического узла у пациентов с меланомой кожи. Процент лимфатических кист в 1-й группе с титановыми клипсами составил 20 % ($n = 14$), во 2-й группе с использованием ультразвукового инструмента 19 % ($n = 7$), а в 3-й группе с биполярным 5 % ($n = 2$). Статистическая значимость между биполяром и клипсами составила ($p = 0,023$), между ультразвуком и клипсами ($p = 0,893$), а между биполяром и ультразвуком ($p = 0,044$) [135].

В проспективном, рандомизированном исследовании P. Grande и соавт. сравнили 220 случаев РАРПЭ с расширенной ТЛАЭ. В 1-й группе ($n = 110$) использовали титановые клипсы, во 2-ой группе ($n = 110$) – биполярный

инструмент. Частота образования симптоматических лимфатических кист была схожей (5 % в 1-й группе, 4 % во 2-й группе) [70].

Тазовая лимфодиссекция с тщательным лигированием афферентных лимфатических сосудов при использовании клипс и термических инструментов может минимизировать риск образования лимфатических осложнений.

Лимфостатические средства

Поскольку в лимфе также содержатся факторы свёртывания, использование гемостатических средств, таких как FloSeal®, TachoSil® и Arista®АН, в сочетании с клипсами и биполярными инструментами может уменьшить время закрытия афферентных лимфатических сосудов и снизить частоту развития лимфатических осложнений. В проспективном, рандомизированном исследовании А. Simonato и соавт. указали на значительное уменьшение частоты случаев развития лимфоцеле при использовании TachoSil® (Takeda, Linz, Austria). В исследовании приняли участие 60 пациентов, которым была выполнена ПлРПЭ с расширенной ТЛАЭ. Они были поделены на следующие группы: 1-я группа (n = 30) – стандартная методика выполнения операции с использованием TachoSil® и 2-я группа (n = 30) – стандартная методика без использования TachoSil®. Обнаружено, что в группе, где использовался TachoSil® процент 16 % (n = 5) образования лимфоцеле был меньше, чем в группе, где TachoSil® не использовался 63 % (n = 19), (p = 0,0013) [117].

В исследовании М. Waldert и соавт. продемонстрировали уменьшение количества симптоматических лимфатических кист и экономическую выгоду при использовании FloSeal® (Baxter, Vienna, Austria). В исследовании приняли участие 142 пациента, которым была выполнена экстраперитонеальная лапароскопическая РПЭ или экстраперитонеальная робот-ассистированная РПЭ с ТЛАЭ. Они были поделены на следующие группы: 1-я группа (n = 32) – с использованием FloSeal® и 2-я группа (n = 110) – без использования FloSeal®. Отмечено, что в группе, где использовался FloSeal® процент образования

симптоматических лимфоцеле был меньше 3,1 % ($n = 1$), чем в группе, где FloSeal® не использовался 14,5 % ($n = 16$), ($p = 0,149$) [131].

В проспективном, рандомизированном исследовании D. R. Gilbert и соавт. указали на уменьшение количества лимфатических кист при использовании Arista®АН (Davol Ink, USA). В исследовании приняли участие 88 пациентов, которым была выполнена трансперитонеальная РАРПЭ со стандартной ТЛАЭ ($n = 74$) или с расширенной ТЛАЭ ($n = 14$), на одну из сторон, где выполняли лимфодиссекцию наносили Arista®АН. Количество образованных лимфоцеле составило ($n = 14$). Из 14 лимфатических кист 5 (5,7 %) сформировались на стороне, где наносили Arista®АН и 9 (10,2 %) на необработанной стороне ($p = 0,248$). Все лимфоцеле были бессимптомными и статистической разницы в среднем размере лимфатических кист обнаружено не было ($p = 0,441$) [66].

Вышеописанные исследования демонстрируют, что использование фибриновых материалов при тазовой лимфаденэктомии является эффективным методом профилактики развития лимфогенных осложнений. Однако существуют недостатки, такие как приобретение дорогостоящего материала, что ведёт к увеличению финансовых затрат на лечение. Кроме того, возможно образование спаек в зоне применения фибриновых лимфостатических материалов.

Формирование париетального брюшинного лоскута

Формирование париетального брюшинного лоскута является перспективным методом профилактики лимфогенных осложнений, так как такой приём позволяет создать постоянный отток лимфы из малого таза в брюшную полость, где в дальнейшем она подвергается реабсорбированию брюшиной. В статье, опубликованной J. U. Stolzenburg и соавт., выполняли двустороннюю перитонеальную фенестрацию в конце экстраперитонеальной РПЭ с ТЛАЭ у 50 пациентов (1-я группа) и сравнивали их с 50 пациентами, у которых брюшина оставалась нетронутой (2-я группа). Количество и процент сформированных лимфатических кист были следующими: в 1-й группе – 3 (6 %); во 2-й группе – 16 (32 %), ($p < 0,001$). В 1-й группе симптоматических лимфоцеле не наблюдалось, а

во 2-й группе количество сформированных симптоматических лимфатических кист составило 7 (14 %) [121]. В отечественном ретроспективном исследовании, проведённом К. М. Ньюшко и соавт., пациентам была выполнена ПлРПЭ с расширенной ТЛАЭ, в 1-й группе без лапаротомии ($n = 37$), во 2-й группе с лапаротомией ($n = 22$). Процент развития симптоматических лимфатических кист в 1-й группе ($n = 8$ (21,6 %)) был выше по сравнению со 2-й группой ($n = 1$ (4,5 %)), ($p = 0,0026$). Также средняя длительность лимфореи у пациентов с лапаротомией была ниже, чем у пациентов без лапаротомии, ($p = 0,027$) [19].

В другом ретроспективном исследовании, проведённом С. Lebeis и соавт., пациентам была выполнена трансперитонеальная РАРПЭ с расширенной ТЛАЭ или со стандартной ТЛАЭ, в 1-й группе с формированием брюшинного лоскута ($n = 77$), во 2-й группе без его формирования ($n = 77$). Исследователи отметили, что в 1-й группе лимфатических кист не было, а во 2-й группе сформировалось 9 (11,6 %) лимфоцеле, и все они были симптоматическими ($p = 0,0033$) [86]. Аналогичные данные получили F. Dal Moro и соавт., они выполнили трансперитонеальную РАРПЭ с расширенной ТЛАЭ или со стандартной ТЛАЭ, в 1-й группе с формированием брюшинного лоскута ($n = 176$), во 2-й группе без его формирования ($n = 195$). Процент развития симптоматических лимфатических кист в 1-й группе ($n = 1$ (0,6 %)) был ниже по сравнению со 2-й группой ($n = 8$ (4,1 %)), ($p = 0,039$) [55]. В ретроспективном исследовании J. U. Stolzenburg и соавт. выполняли трансперитонеальную лапароскопическую РПЭ или РАРПЭ с расширенной ТЛАЭ, в 1-й группе с формированием лоскута ($n = 193$), во 2-й группе без формирования лоскута ($n = 193$). Частота образования бессимптомных и симптоматических лимфатических кист в 1-й группе составила 2,07 % ($n = 4$) и 1,03 % ($n = 2$) ($p=0,0058$), во 2-й группе 8,3 % ($n = 16$) и 4,6 % ($n = 9$) соответственно, ($p = 0,0322$) [120].

В недавнем ретроспективном исследовании, проведённом M. S. Voga и соавт., авторы продемонстрировали противоположные данные. Пациентам выполнялась РАРПЭ с расширенной ТЛАЭ, в 1-й группе с формированием брюшинного лоскута ($n = 41$), во 2-й группе без его формирования ($n = 38$).

Процент развития симптоматических лимфатических кист в 1-й группе ($n = 5$ (12,2 %)) был выше по сравнению со 2-й группой ($n = 2$ (5,3 %)), статистический показатель ($p=0,43$) [38]. Эти данные подтверждает проспективное, рандомизированное исследование, проведенное J. Brundl и соавт. В исследовании приняли участие 232 пациента, которым была выполнена РАРПЭ с билатеральной ТЛАЭ: 1-я группа с формированием лоскута ($n = 108$), а 2-я группа без формирования лоскута ($n = 124$). Процент развития симптоматических лимфатических кист в 1-й группе ($n = 9$ (8,3 %)) был незначительно ниже по сравнению со 2-й группой ($n = 12$ (9,7 %)), ($p = 0,82$) [41].

Формирование брюшинного лоскута – безопасный и эффективный метод профилактики развития лимфатических осложнений после выполнения тазовой лимфодиссекции. Реабсорбирующие способности брюшины могут помочь в уменьшении количества лимфы в малом тазу. Для подтверждения этих данных необходимо проведение мультицентровых, проспективных и рандомизированных исследований в этой области.

Установка дренажей

Установка страховых дренажей после РПЭ с тазовой лимфодиссекцией является одним из методов профилактики, позволяющим избежать развития лимфогенных осложнений. Использование дренажей является спорным вопросом, так как они увеличивают дискомфорт пациента, способствуют риску присоединения инфекций и требуют постоянного обезболивания. Все эти факторы приводят к продолжительному пребыванию пациента в стационаре, что в свою очередь ведёт к увеличению расходов на его лечение [114]. В проспективном, рандомизированном исследовании H. Danuser и соавт. сравнивали 3 группы пациентов: в 1-й группе ($n = 66$) дренажи удаляли на 7-е сутки; во 2-й ($n = 66$) дренажи удаляли на 1-е сутки; в 3-й ($n = 73$) дренажи не устанавливали. Всем пациентам была выполнена ПлРПЭ с расширенной ТЛАЭ. Количество и частота сформированных лимфатических кист были следующими: в 1-й группе – 4 (6 %); во 2-й – 8 (12 %); в 3-й – 7 (10 %). Симптоматические лимфоцеле чаще

встречались во 2-й и 3-й группах. Отмечено, что более длительный период дренирования малого таза сводит к минимуму вероятность формирования симптоматических лимфоцеле [56].

Напротив, в исследовании J. Y. Lee и соавт. не было отмечено корреляции установки страховых дренажей и формировании симптоматических лимфатических кист после экстраперитонеального доступа при РАРПЭ с тазовой лимфодиссекцией [87]. В ретроспективном исследовании, проведённом G. T. Gotto и соавт., показано, что количество размещённых страховых дренажей (с одной или с двух сторон) после ПлРПЭ или лапароскопической радикальной простатэктомии (ЛРПЭ) не повлияло на формирование симптоматических лимфатических кист [68].

Проспективное, рандомизированное исследование, проведённое A. Chenam и соавт., продемонстрировало отсутствие статистически значимых различий в группах пациентов, которым была выполнена трансперитонеальная РАРПЭ с ТЛАЭ с установкой или отсутствием страховых дренажей. В 1-й группе (n = 92) без установки страховых дренажей – 2 (2,2 %) случая лимфоцеле; во 2-й группе (n = 97) с установкой страховых дренажей – 4 (4,1 %) случая лимфоцеле, (p = 0,7). В данном исследовании все лимфатические кисты были симптоматическими [48].

В недавнем систематическом обзоре и мета-анализе, проведённом Kowalewski и соавт., было продемонстрировано, что установка страховых дренажей после онкоурологических операций (РПЭ, РЦЭ и нефрэктомии) не влияет на развитие лимфатических кист. В исследование было включено 507 пациентов, которым дренировали брюшную полость и малый таз и 1000 пациентов без дренирования. Количество и частота сформированных лимфатических кист были следующими: в группе с дренажами – 19 (3,7 %); в группе без дренажей – 14 (1,4 %), (p = 0,6) [84].

Дренирование малого таза после РПЭ с ТЛАЭ выполняется с целью предотвращения образования тазовых гематом, так как гематома при давлении на пузырно-уретральный анастомоз может вызвать его несостоятельность. Также дренирование малого таза помогает предотвратить развитие мочевого перитонита

в случае подтекания мочи из пузырно-уретрального анастомоза. Установка страховых дренажей после онкоурологических операций с целью профилактики образования лимфатических кист была бы полезной, если бы страховые дренажи в малом тазу устанавливались на более длительный промежуток времени. Таким образом, если послеоперационный гемостаз был выполнен адекватно и сформирован надёжный пузырно-уретральный анастомоз, то вполне разумно отказаться от дренирования малого таза. Риски, связанные со страховыми дренажами, превышают их вероятную возможность предотвращать образование лимфатических кист.

1.6. Лечение лимфогенных осложнений

Лимфоррея (лимфоррагия), которая продолжается дольше 7 суток и при этом происходит потеря более 100 мл лимфы в сутки, приводит к невосполнимой потере лимфоцитов, клеток иммунной системы, белка (альбумина), калия, натрия и других элементов, что отражается на показателях гомеостазиса. В комплекс лечебных мер входит назначение пищи богатой жирами, восполнение потерь организмом метаболитов, в частности альбумина. В случае неэффективности вышеописанных методов лечения применяют эндолимфатическую лимфостатическую терапию препаратами этамзилата натрия или транексамовой кислоты. В редких случаях при жизнеугрожающем состоянии возможно выполнение оперативного лечения - прошивание лимфатических сосудов в месте раннее выполненной операции. Для обнаружения места истечения лимфы используют контрастирование лимфатических сосудов [29]. Применение дистанционной лучевой терапии может быть использовано для лечения лишь у определённого контингента больных.

Большинство симптоматических и бессимптомных лимфатических кист (лимфоцеле) объёмом до 100 см³ спонтанно регрессируют. Лимфатические кисты, которые вызывают острую клиническую симптоматику, такую как боль в брюшной полости, лихорадку, кишечную непроходимость, уретерогидронефроз,

ТГВ нижних конечностей и ТЭЛА, нуждаются в оперативном лечении. Варианты хирургического вмешательства зависят от тяжести клинических симптомов, расположения, размера и степени инфицирования лимфоцеле, а также общего состояния пациента.

Существуют несколько видов оперативного лечения. Одним из них является чрескожное дренирование лимфатической кисты под ультразвуковым контролем с установкой дренажа в полости кисты для её опорожнения. Дренаж обычно оставляют на длительный промежуток времени, в среднем от 10 до 20 дней. Также возможно введение склерозирующих веществ, таких как этанол, повидон-йод, доксициклин/тетрациклин, блеомицин, фибриновый клей/герметик. Они вызывают дегидратацию и денатурацию белков, а также способствуют возникновению воспалительной реакции, что в свою очередь ведёт к адгезии и склерозу стенок кисты. Частота рецидивов составляет 20 – 25%, но в большинстве случаев окончательная облитерация полости кисты происходит при дополнительном введении склерозанта [32].

В ретроспективном исследовании, проведённом W. Y. Khoder и соавт., приняло участие 105 пациентов с симптоматическими лимфоцеле. Из 105 пациентов у 55 до этого исследования выполнение чрескожного дренирования лимфатических кист с введением или без введения склерозирующих веществ было не эффективным. Поэтому авторы выбрали более радикальную методику, выполнили лапароскопическую марсупиализацию лимфатических кист, при этом рецидив возник только у 3 (2,9 %) из 105 пациентов. В 2-х случаях повторно выполнили лапароскопическую марсупиализацию, в 1-м случае была использована открытая методика [80].

Если попытки уменьшить объем лимфатической кисты путём малоинвазивного вмешательства не увенчались успехом, рекомендовано выполнение лапароскопической марсупиализации кисты. Одним из способов, помогающим правильно идентифицировать лимфатическую кисту в малом тазу, является введение индигокармина через дренаж в её полость.

Наконец, открытая методика также может быть использована для иссечения стенки кисты, но она требует большого разреза и обычно используется только при инфицированных и сложных кистах. Задача оперативных вмешательств состоит в том, чтобы создать широкую связь между лимфатической кистой и брюшной полостью, с целью реабсорбции лимфы брюшиной.

В лечении пациентов с лимфедемой (лимфостазом) нижних конечностей и половых органов применяются как терапевтические, так и хирургические методы. Консервативные виды лечения включают в себя: исключение длительных физических и статических нагрузок; эластическая компрессия (тугое нижнее белье, компрессионный трикотаж); лечебная физкультура и лимфатический массаж; внутритканевое введение ферментного препарата гиалуронидазы. Оперативное лечение предполагает формирование лимфовенозных анастомозов, а в некоторых случаях липосакцию. Также нашли применение такие физиотерапевтические методы как: лечебный электрофорез, низкочастотное ультразвуковое воздействие, ультратонотерапия, электроимпульсная стимуляция [28].

Подводя итог. Изучив мировую научную литературу по эпидемиологии, патофизиологии, факторах риска, методах профилактики и лечения лимфогенных осложнений после онкоурологических операций на органах малого таза, можно утверждать, что эта проблема является весьма актуальной [22]. Поэтому мы решили провести данную исследовательскую работу, с целью повышения безопасности при выполнении операций на органах малого таза.

Глава 2. Материалы и методы исследования

2.1. Дизайн 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 тазовой лимфодиссекцией с января 2017 г. по март 2020 г. И 60 пациентов, которым была выполнена радикальная цистэктомия с тазовой лимфодиссекцией 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 ($n = 29$)).

Научное исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (выписка из протокола заседания № 192 от 27 января 2020 г.).

2.2. Характеристика методов анализа и исследования пациентов с РПЖ

Нами было проанализировано 203 истории болезни пациентов, которым была выполнена радикальная простатэктомия с тазовой лимфодиссекцией. В исследование включались пациенты, отвечающие следующим условиям.

Критерии включения:

- ✓ Выполненная радикальная простатэктомия со стандартной или расширенной тазовой лимфодиссекцией

Критерии невключения:

- Выполненная радикальная простатэктомия без тазовой лимфодиссекции или с ограниченной тазовой лимфодиссекцией
- Наличие хронического инфекционного заболевания в стадии обострения

Критерии исключения:

- ✘ Добровольный отказ пациента от участия в диссертационном исследовании
- ✘ Смерть пациента интраоперационно или в послеоперационном периоде (первые 30 суток)
- ✘ Невозможность связаться с пациентом для проведения опроса, физикального и инструментального обследования

Пациентам, с морфологически подтверждённым диагнозом (при мультифокальной трансректальной биопсии) аденокарцинома предстательной железы, проводились стандартные методы обследования (сбор анамнеза, физикальные, лабораторные и инструментальные методы, консультации смежных специалистов).

Сбор анамнеза и физикальный осмотр. После того, как врачом-исследователем при беседе с пациентом детально были обсуждены цели, методы и задачи диссертационной работы и при согласии пациента участвовать в нём, подписывалось согласие. Далее проводили сбор жалоб и анамнеза (информация о назначении неoadъювантной гормональной терапии), пациентом заполнялись опросники (international prostate symptom score (IPSS), quality of life (QoL), international index of erectile function 5 (IIEF-5)), физикальный осмотр (особое внимание уделяли антропометрии (измерение веса), ректальному осмотру предстательной железы по стандартному протоколу).

Лабораторные методы обследования. На дооперационном этапе пациентам проводили следующие лабораторные тесты: общий и биохимический

анализы крови (общий белок, альбумин, креатинин, азот мочевины, мочевая кислота, глюкоза, калий, натрий); общий и свободный простат-специфический антиген (ПСА); коагулограмма (международное нормализованное отношение (МНО), фибриноген, протромбин, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время и протромбиновый индекс); группа крови и резус фактор; серологические маркёры вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), гепатит В и С, сифилис; общий анализ и бактериологический посев мочи.

Общие инструментальные методы обследования. Пациентам в обязательном порядке выполняли ультразвуковую доплерографию вен нижних конечностей (УЗДГ) и малого таза, электрокардиографию, рентген органов грудной клетки (РОГК). При необходимости и по рекомендациям смежных специалистов: эзофагогастродуоденоскопию, функцию внешнего дыхания, эхокардиографию.

Специальные инструментальные методы обследования. Пациентам проводили УЗИ предстательной железы трансабдоминально и трансректально (для измерения объёма железы и выявления патологических очагов); магнитно-резонансную томографию (МРТ) с внутривенным контрастированием (с целью оценки распространённости опухолевого процесса и состояния регионарных лимфатических узлов); остеосцинтиграфию (при ПСА > 20 нг/мл и болях в костях, для исключения метастатического поражения костей скелета).

Оперативное лечение. Перед выполнением оперативного вмешательства пациенты беседовали с врачом-анестезиологом. Врач проводил комплексный осмотр и анализ документации, далее классифицировал пациентов по опроснику American society of anesthesiologist (ASA). Всем пациентам помимо стандартного компрессионного трикотажа проводилась периоперационная антикоагулянтная тромбопрофилактика инъекциями низкомолекулярных гепаринов (дозировка препаратов зависела от ИМТ пациента) в подкожно-жировую клетчатку живота, начинавшаяся за 12 часов до операции и продолжавшаяся амбулаторно в течение 30 дней после операции. Пациентам выполнялось оперативное лечение в объёме

радикальной простатэктомии с лимфаденэктомией 6-ю хирургами по стандартной методике.

При открытой позадилоной радикальной простатэктомии с ТЛАЭ с формированием париетального брюшинного лоскута ($n = 51$), (патент № 2744352), (приложение А) использовался экстраперитонеальный доступ, однако в конце операции париетальная брюшина вскрывалась, и формировался лоскут.

При лапароскопической радикальной простатэктомии с ТЛАЭ с формированием париетального брюшинного лоскута ($n = 51$), (патент № 2744352), (приложение А) 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.

Всем пациентам, которые входили в группу среднего (ПСА 10 – 20 нг/мл, индекс Глисона = 7 (группа international society of urological pathology (ISUP) 2/3), сT2b) и высокого (ПСА > 20 нг/мл, индекс Глисона > 7 (группа ISUP 4/5), сT2c; любой уровень ПСА, любой индекс Глисона (любая группа ISUP), сT3 – 4 или N+) риска развития биохимического рецидива РПЖ, проводилась стандартная (на начальном этапе освоения техники) или расширенная тазовая лимфодиссекция. При стандартной тазовой лимфаденэктомии вся лимфатическая ткань иссекалась вдоль наружной подвздошной артерии и вены, начиная от бифуркации общей подвздошной артерии и вены, и продолжалась до лимфатического узла Пирогова-Розенмюллера-Клоке, а также в запирающей ямке краниально и каудально от запирающего нерва. Выполнение расширенной лимфодиссекции дополнялось удалением лимфатических узлов медиально и латерально от внутренней подвздошной артерии и вены, а также удаление лимфатической ткани с общих подвздошных сосудов и в пресакральной зоне. Вся лимфатическая ткань удалялась в едином блоке.

При открытой методике удаления лимфатической ткани использовались монополярный электрод-нож, биполярный пинцет или хирургические ножницы, а во время лапароскопической – ультразвуковой скальпель. В некоторых случаях, были применены клипсы, которые накладывались на крупные лимфатические сосуды проксимальнее лимфатического узла Пирогова-Розенмюллера-Клоке. Лимфостатические средства (фибриновые губки, клей) во время операции не использовались.

Гистологическое исследование. Весь удалённый гистологический материал отправлялся на патоморфологическое исследование. Гистологическое заключение включало в себя следующие параметры: гистологический тип опухоли, индекс Глисона (группа по ISUP) с расшифровкой, процент поражения предстательной железы, степень распространения опухоли (pT), хирургический край, периневральная, эндovasкулярная и эндолимфатическая инвазия. Количество удалённых лимфатических узлов, наличие или отсутствие в них метастазов (pN).

Послеоперационное ведение пациентов. После выполненного оперативного вмешательства в случае установки страховых дренажей, они помещались в околопузырное пространство. Дренажи удалялись в ближайшем послеоперационном периоде при отделяемом менее 50 мл в течение 24 часов. Также отделяемое исследовалось на биохимические показатели (креатинин, азот мочевины) для исключения почечных затёков. В послеоперационном периоде регулярно проводилось комплексное УЗИ органов брюшинного пространства, брюшной полости и малого таза. Ретроградная цистография выполнялась на 5-е сутки, с целью оценки состоятельности уретро-везикального анастомоза. При отсутствии экстравазации контрастного вещества уретральный катетер удалялся.

Развитие лимфогенных осложнений в послеоперационном периоде. Медиана ($Q_1 - Q_3$) периода наблюдения составила 12 месяцев (6 - 36). Пациентам проводилось физикальное обследование и комплексное УЗИ органов брюшинного пространства, брюшной полости и малого таза с целью выявления лимфатических осложнений (асимптоматические и симптоматические

лимфатические кисты, лимфостаз половых органов и нижних конечностей) через 1, 3 и 6 месяцев после оперативного вмешательства. Лимфоррея 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, проводили мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) органов забрюшинного пространства, брюшной полости и малого таза, а также УЗДГ.

2.3. Характеристика методов анализа и исследования пациентов с РМП

Кроме того, было проанализировано 60 историй болезни пациентов, которым была выполнена радикальная цистэктомия с тазовой лимфодиссекцией. В исследование включались пациенты, отвечающие следующим условиям.

Критерии включения:

- ✓ Выполненная радикальная цистэктомия с тазовой лимфодиссекцией

Критерии невключения:

- Выполненная цистэктомия без тазовой лимфодиссекции
- Наличие хронического инфекционного заболевания в стадии обострения

Критерии исключения:

- ✗ Добровольный отказ пациента от участия в диссертационном исследовании
- ✗ Смерть пациента интраоперационно или в послеоперационном периоде (первые 30 суток)
- ✗ Невозможность связаться с пациентом для проведения опроса, физикального и инструментального обследования

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

Сбор анамнеза и физикальный осмотр. После того, как врачом-исследователем при беседе с пациентом детально были обсуждены цели, методы и задачи диссертационной работы и при согласии пациента участвовать в нём, подписывалось согласие. Далее проводили сбор жалоб и анамнеза (информация о назначении неoadъювантной химиотерапии), физикальный осмотр (особое внимание уделяли антропометрии (измерение веса), у мужчин ректальному осмотру предстательной железы по стандартному протоколу).

Лабораторные методы обследования. На дооперационном этапе пациентам проводили следующие лабораторные тесты: общий и биохимический анализы крови (общий белок, альбумин, креатинин, азот мочевины, мочевая кислота, глюкоза, калий, натрий); у мужчин общий и свободный ПСА; коагулограмма (МНО, фибриноген, протромбин, АЧТВ, тромбиновое время и протромбиновый индекс); группа крови и резус фактор; серологические маркёры ВИЧ, гепатит В и С, сифилис; общий анализ и бактериологический посев мочи.

Общие инструментальные методы обследования. Пациентам в обязательном порядке выполняли УЗДГ вен нижних конечностей и малого таза, электрокардиографию, РОГК. При необходимости и рекомендации смежных специалистов: эзофагогастродуоденоскопию, функцию внешнего дыхания, эхокардиографию.

Специальные инструментальные методы обследования. Пациентам проводили УЗИ мочевого пузыря; МРТ с внутривенным контрастированием (с целью оценки распространённости опухолевого процесса и состояния регионарных лимфатических узлов); МСКТ органов грудной клетки (для исключения метастатического поражения лёгких).

Оперативное лечение. Перед выполнением оперативного вмешательства пациенты беседовали с врачом-анестезиологом. Врач проводил комплексный осмотр и анализ документации, далее классифицировал пациентов по ASA. Всем пациентам помимо стандартного компрессионного трикотажа проводилась периоперационная антикоагулянтная тромбопрофилактика инъекциями низкомолекулярных гепаринов (дозировка препаратов зависела от ИМТ пациента) в подкожно-жировую клетчатку живота, начинавшаяся за 12 часов до операции и продолжавшаяся амбулаторно в течение 30 дней после операции. Пациентам выполнялось оперативное лечение в объёме радикальной цистэктомии с лимфаденэктомией 1-м хирургом по стандартной методике.

Радикальная цистэктомия с тазовой лимфодиссекцией выполнялась открыто или лапароскопически. Деривацию мочи осуществляли как инконтинентной, так и континентной методикой, при этом преобладала операция по Брикеру. Мочеточниково-кишечные анастомозы формировали по прямой методике Nesbit. 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 проводилась стандартная (на начальном этапе освоения техники), расширенная, а в некоторых случаях супер-расширенная тазовая лимфодиссекция. При стандартной тазовой лимфаденэктомии вся лимфатическая ткань иссекалась вдоль внутренней и наружной подвздошной артерии и вены, начиная от бифуркации общей подвздошной артерии и вены, и продолжалась до лимфатического узла Пирогова-Розенмюллера-Клоке, а также в запирающей ямке краниально, каудально от запирающего нерва и в пресакральной зоне. Выполнение расширенной лимфодиссекции дополнялось удалением лимфатической ткани с общих подвздошных сосудов и в области бифуркации аорты. Супер-расширенная ТЛАЭ осуществлялась до уровня нижней брыжеечной артерии (удалялись парааортальные и паракавальные лимфатические узлы). Вся лимфатическая ткань удалялась в едином блоке.

В половине случаев ($n = 30$) при удалении лимфатической ткани использовался биполярный пинцет, если методика была открытой или ультразвуковой скальпель, если методика была лапароскопической. В другой половине ($n = 30$) при удалении лимфатической ткани использовали монополярный электрод-нож или хирургические ножницы при открытой операции, а при лапароскопической – монополярные ножницы, однако лигировали лимфатические сосуды при помощи клипс. Лимфостатические средства (фибриновые губки, клей) во время операции не использовались.

Гистологическое исследование. Весь удалённый гистологический материал отправлялся на патоморфологическое исследование. Гистологическое заключение включало в себя следующие параметры: гистологический тип опухоли, глубина инвазии (pT) и степень злокачественности опухоли (pG), эндovasкулярная и эндолимфатическая инвазия, наличие carcinoma in situ (CIS). Количество удалённых лимфатических узлов, наличие или отсутствие в них метастазов (pN).

Послеоперационное ведение пациентов. После выполненного оперативного вмешательства в случае установки страховых дренажей, они помещались в малый таз. Дренажи удалялись в ближайшем послеоперационном периоде при отделяемом менее 50 мл в течение 24 часов. Также отделяемое исследовалось на биохимические показатели (креатинин, азот мочевины) для исключения мочевых затёков. В послеоперационном периоде регулярно проводилось комплексное УЗИ органов брюшинного пространства, брюшной полости и малого таза.

Развитие лимфогенных осложнений в послеоперационном периоде. Медиана ($Q_1 - Q_3$) периода наблюдения составила 12 месяцев (6 - 36). Пациентам проводилось физикальное обследование и комплексное УЗИ органов брюшинного пространства, брюшной полости и малого таза с целью выявления лимфатических осложнений (асимптоматические и симптоматические лимфатические кисты, лимфостаз половых органов и нижних конечностей) через 1, 3 и 6 месяцев после оперативного вмешательства. Лимфоррея 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, проводили МСКТ органов забрюшинного пространства, брюшной полости и малого таза, а также УЗДГ.

2.4. Методы статистической обработки результатов исследования

Статистическая обработка данных выполнена на личном компьютере с помощью электронных таблиц “Microsoft Office Excel 2010” (Microsoft Corporation, США) и пакета прикладных программ “IBM SPSS Statistics 22” (IBM, США). Все данные, которые мы получали в процессе исследовательской работы, вносились в электронную базу данных “Microsoft Office Excel”, разработанную автором, далее применяли метод вариационной статистики. Для проверки вида распределения использовались критерии Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Если количественные данные имели нормальное распределение, то они были представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение, а в случае отсутствия нормального распределения – в виде медианы и интерквартильного размаха $Me (Q_1 - Q_3)$, где Me – медиана, Q_1 – первый квартиль (25 %), Q_3 – третий квартиль (75 %).

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 (χ^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 (для интервальных шкал, при нормальном распределении) и коэффициента ранговой корреляции Спирмана (для порядковых шкал, при отсутствии нормального распределения) для определения взаимосвязи разных факторов и показателей. Высокая корреляционная связь (r) считалась выше 0,7; средняя от 0,3 до 0,7; слабая от 0,1 до 0,3. Оценка статистической значимости корреляционной связи осуществлялась с помощью t -критерия.

В ходе построения математической модели был проведён многофакторный анализ (метод бинарной логистической регрессии) влияния факторов риска на развитие лимфатических осложнений. Отбор независимых переменных производился методом пошаговой прямой селекции с использованием в качестве критерия исключения статистика Вальда. Статистическая значимость полученной модели определялась с помощью критерия χ^2 . В результате данного анализа в модели остались только независимые факторы, достоверно оказывающие влияние на исход ($p < 0,05$).

Также нами был разработан способ прогнозирования риска развития лимфогенных осложнений после радикальной простатэктомии с тазовой лимфодиссекцией (патент № 2752949), (приложение Б). Методы статистической обработки, которые мы применяли при прогнозировании, будут рассмотрены в соответствующем разделе диссертационной работы.

Глава 3. Результаты диссертационного исследования

3.1. Результаты исследования пациентов с РПЖ

3.1.1. Общая клиническая характеристика пациентов с РПЖ

Первая часть диссертационной работы состояла в анализе факторов риска развития лимфогенных осложнений при лечении 203 пациентов, которым была выполнена позадилонная или лапароскопическая РПЭ с ТЛАЭ, в период с января 2017 г. по март 2020 г. в Университетской Клинике Урологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова на базе ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова.

В общей сложности 203 пациента с раком предстательной железы перенесли ПЛРПЭ или ЛРПЭ с тазовой лимфодиссекцией. Средний возраст пациентов составил $64,9 \pm 5,8$ лет, а ИМТ – $26,6 \pm 3,5$ кг/м². Медиана начального уровня ПСА составила 12,2 (7,6 – 19,8) нг/мл. Неoadъювантная терапия гормональными препаратами была проведена 8 пациентам (3,9 %) онкологами амбулаторного звена. Установлено, что локализованный рак предстательной железы был подтверждён у 134 пациентов (66 %), а местно-распространённый у 69 (34 %). В подавляющем большинстве случаев (184 пациента – 90,6 %) имели низкий и средний индекс Глисона < 8, в то время как у 19 (9,4 %) наблюдался прогностически неблагоприятно высокий индекс Глисона > 8. Стандартная лимфодиссекция была выполнена 103 пациентам (50,7 %), а расширенная 100 пациентам (49,3 %). Метастазы в лимфатических узлах были обнаружены у 44 больных (21,7 %). Медиана удалённых лимфатических узлов составила 15 (10 – 19). Страховые дренажи устанавливались в 176 случаях (86,7 %). Медиана дней дренирования составила 4 (3 – 6), а количество дней в стационаре 7 (6 – 8). Общая клиническая характеристика 203 пациентов (таблица 2). А также лимфатические осложнения, классифицированные в соответствии со шкалой Clavien-Dindo (диаграмма 1).

Таблица 2 - Общая характеристика 203 пациентов

	M ± SD
Возраст, лет	64,9 (5,8)
Индекс массы тела, кг/м ²	26,6 (3,5)
	Me (Q₁ – Q₃)
Объём предстательной железы, см ³	42,6 (31,3 – 58,2)
Простат-специфический антиген, нг/мл	12,2 (7,6 – 19,8)
	Пациенты, n (%)
Анестезиологический риск по классификации ASA, баллы	
1	1 (0,5 %)
2	109 (53,7 %)
3	93 (45,8 %)
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 %)
Неoadъювантная гормональная терапия	
проводилась	8 (3,9 %)
не проводилась	195 (96,1 %)
Метастатическое поражение л/у (pN)	
наличие метастазов	44 (21,7 %)
отсутствие метастазов	159 (78,3 %)
	Me (Q₁ – Q₃)
Время операции, мин	150 (130 – 170)
Кровопотеря во время операции, мл	100 (100– 200)
Количество удалённых лимфатических узлов	15 (10 – 19)
Длительность дренирования малого таза, дни	4 (3 – 6)
Длительность госпитализации, дни	7 (6 – 8)
	Пациенты, n (%)
Вид операции	
ПлРПЭ без формирования париетального брюшинного лоскута	101 (49,8 %)
ПлРПЭ с формированием париетального брюшинного лоскута	51 (25,1 %)
ЛРПЭ с формированием париетального брюшинного лоскута	51 (25,1 %)
Тазовая лимфаденэктомия	
расширенная	100 (49,3 %)

Продолжение Таблицы 2

	стандартная	103 (50,7 %)
Наличие дренажей		
	да	176 (86,7 %)
	нет	27 (13,3 %)
Лимфатические осложнения		
	Clavien I (асимптоматические лимфатические кисты)	38 (18,7 %)
	Clavien I (лимфедема нижних конечностей, половых органов)	9 (4,5 %)
	Clavien I (лимфорейя)	25 (12,3 %)
	Clavien III (симптоматические лимфатические кисты)	13 (6,4 %)

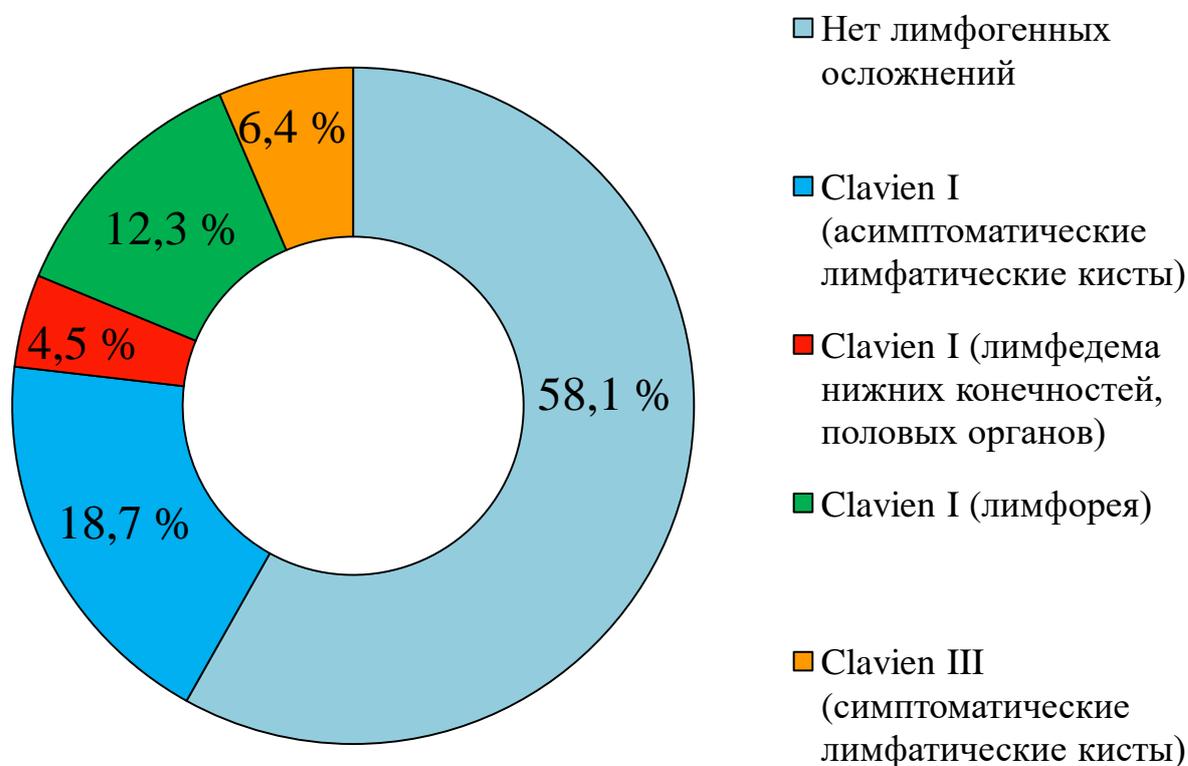


Диаграмма 1 - Лимфогенные осложнения после РПЭ с ТЛАЭ

3.1.2. Анализ факторов риска развития лимфогенных осложнений

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).

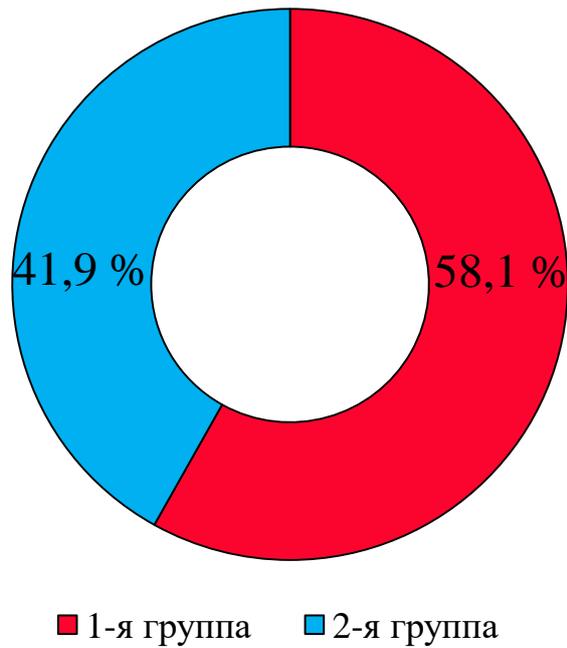


Диаграмма 2 - Распределение пациентов по 2-м группам

Возраст и ИМТ. Средний возраст во 2-ой группе ($65,5 \pm 5,7$) был выше (диаграмма 3), чем у пациентов в 1-ой группе, ($p = 0,184$), (таблица 3). Корреляционная связь между возрастом и анестезиологическим риском по классификации ASA ($r = 0,341$; $p < 0,001$).

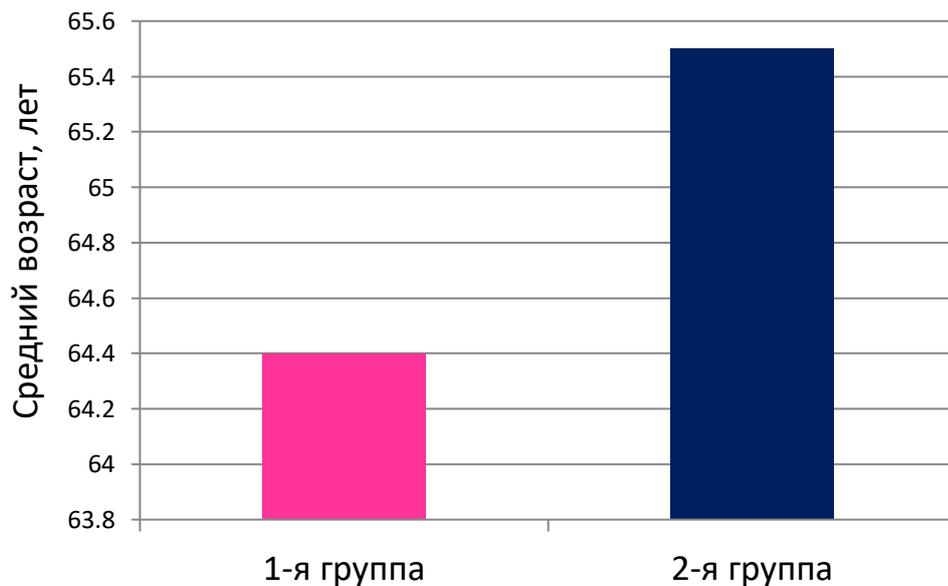


Диаграмма 3 - Сравнение пациентов 2-х групп по среднему возрасту

Также средний ИМТ во 2-ой группе ($27,1 \pm 3,3$) был выше (диаграмма 4), чем у пациентов в 1-ой группе, ($p = 0,086$), (таблица 3). Стоит отметить, что статистический показатель p приближается к 0,05.

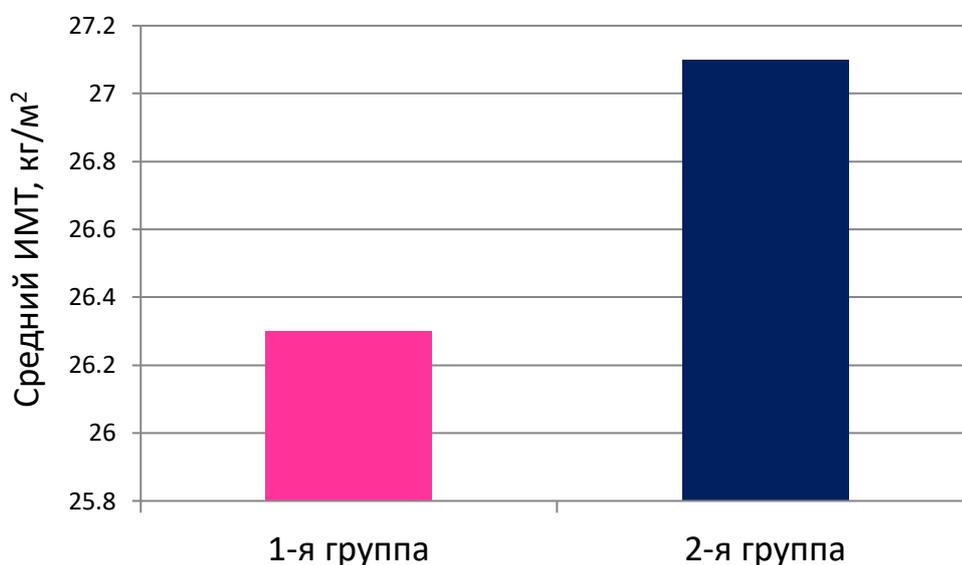


Диаграмма 4 - Сравнение пациентов 2-х групп по среднему ИМТ

Таблица 3 - Сравнение среднего возраста и ИМТ

	1-я группа	2-я группа	
	M ± SD	M ± SD	p-value
Возраст, лет	64,4 (5,8)	65,5 (5,7)	0,184
Индекс массы тела, кг/м ²	26,3 (3,6)	27,1 (3,3)	0,086

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 4). Корреляционная связь между развитием лимфогенных осложнений и экстраперитонеальным доступом

(ПлРПЭ без формирования париетального брюшинного лоскута) составила ($r = 0,241$; $p = 0,002$).

Таблица 4 - Сравнение доступов при оперативном лечении

	1-я группа	2-я группа	
	Пациенты, n (%)	Пациенты, n (%)	p-value
ПлРПЭ без лоскута	48 (40,6 %)	53 (62,4 %)	0,028
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 5). Была обнаружена корреляционная связь развития лимфогенных осложнений и расширенной ТЛАЭ ($r = 0,262$; $p < 0,001$).

Таблица 5 - Сравнение вариантов тазовой лимфаденэктомии

	1-я группа	2-я группа	
	Пациенты, n (%)	Пациенты, n (%)	p-value
Расширенная лимфаденэктомия	45 (38,1 %)	55 (64,7 %)	< 0,001
Стандартная лимфаденэктомия	73 (61,9 %)	30 (35,3 %)	

Метастатическое поражение лимфатических узлов. Частота развития лимфатических осложнений была выше в группе пациентов, которые имели положительные лимфатические узлы у 22 из 44 (50 %), по сравнению с группой пациентов с отрицательными лимфатическими узлами у 63 из 159 (39,6 %), ($p = 0,219$), (таблица 6).

Таблица 6 - Сравнение наличия или отсутствия метастазов в лимфатических узлах

	1-я группа	2-я группа	
	Пациенты, n (%)	Пациенты, n (%)	p-value
Наличие метастазов	22 (18,6 %)	22 (25,9 %)	0,219
Отсутствие метастазов	96 (81,4 %)	63 (74,1 %)	

Количество удалённых лимфатических узлов. Медиана удалённых лимфатических узлов (диаграмма 5) составила 17 у пациентов с лимфатическими осложнениями, по сравнению с 13 у пациентов без лимфатических осложнений ($p = 0,004$), (таблица 7). 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 ($r = 0,212$; $p = 0,002$).

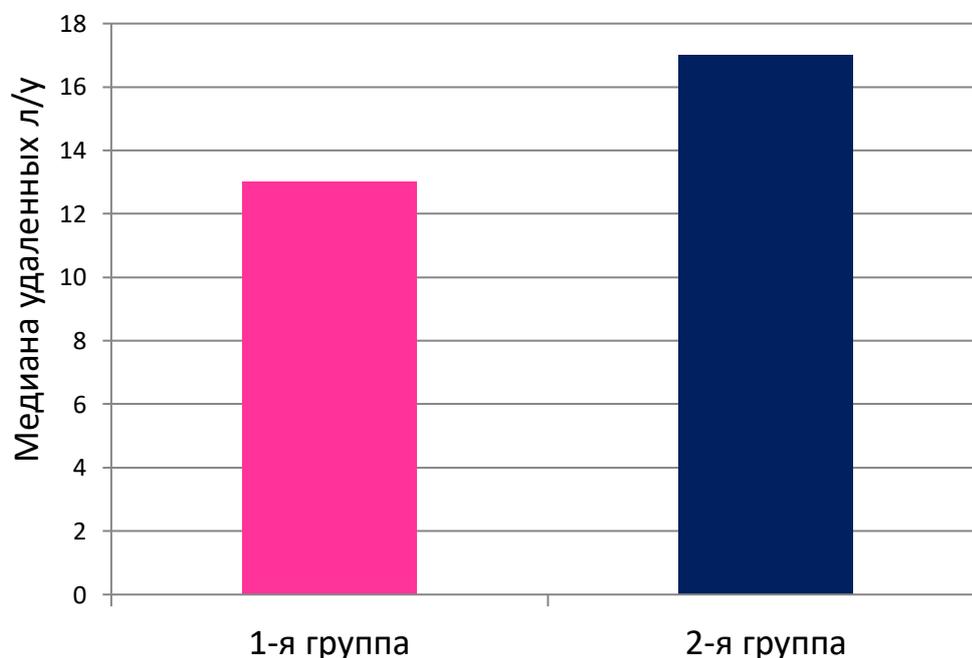


Диаграмма 5 - Сравнение пациентов 2-х групп по медиане удалённых лимфатических узлов

Таблица 7 - Сравнение количества удалённых лимфатических узлов

	1-я группа	2-я группа	
	Me (Q₁ – Q₃)	Me (Q₁ – Q₃)	p-value
Количество удалённых лимфатических узлов	13 (9 – 17)	17 (11 – 21)	0,004

Отсутствие страховых дренажей. В группе пациентов, которым не устанавливали страховые дренажи, частота развития лимфатических осложнений была выше у 14 из 27 (51,8 %), по сравнению с группой в которой устанавливались страховые дренажи у 71 из 176 (40,3 %), ($p = 0,358$), (таблица 8).

Таблица 8 - Сравнение наличия или отсутствия страховых дренажей

	1-я группа	2-я группа	
	Пациенты, n (%)	Пациенты, n (%)	p-value
Отсутствие дренажей	13 (11 %)	14 (16,5 %)	0,358
Наличие дренажей	105 (89 %)	71 (83,5 %)	

Периоперационные факторы риска. Нами не было обнаружено статистически значимой разницы между объёмом предстательной железы ($p = 0,981$), уровнем ПСА ($p = 0,903$), анестезиологическим риском по ASA ($p = 0,315$), стадией первичной опухоли ($p = 0,093$), индексом Глисона ($p = 0,755$), неoadьювантной гормональной терапией ($p = 0,085$), временем операции ($p = 0,191$), кровопотерей во время операции ($p = 0,094$), (таблица 9).

Таблица 9 - Сравнение периоперационных факторов риска

	1-я группа	2-я группа	
Пациенты, n (%)	118 (58,1 %)	85 (41,9 %)	
	Me (Q₁ – Q₃)	Me (Q₁ – Q₃)	p-value
Объем предстательной железы, см ³	42,3 (32,8 – 58,1)	42,7 (30,0 – 58,6)	0,981
Простат-специфический антиген, нг/мл	12,6 (7,8 – 19,0)	12,0 (7,4 – 20,3)	0,903
	Пациенты, n (%)	Пациенты, n (%)	p-value
Анестезиологический риск ASA, баллы			
1	1 (0,8 %)	0 (0 %)	0,315
2	67 (56,8 %)	42 (49,4 %)	
3	50 (42,4 %)	43 (50,6 %)	
Стадия первичной опухоли (pT)			
pT2	85 (72,1 %)	49 (57,6 %)	0,093
pT3a	11 (9,3 %)	10 (11,8 %)	
pT3b	22 (18,6 %)	26 (30,6 %)	
Индекс Глисона			
≤ 6	45 (38,1 %)	33 (38,8 %)	0,755
7	63 (53,4 %)	43 (50,6 %)	
≥ 8	10 (8,5 %)	9 (10,6 %)	
Неoadьювантная гормональная терапия			
да	7 (5,9 %)	1 (1,2 %)	0,085
нет	111 (94,1 %)	84 (98,8 %)	
	Me (Q₁ – Q₃)	Me (Q₁ – Q₃)	p-value
Время операции, мин	145 (125 – 165)	150 (130 – 180)	0,191
Кровопотеря во время операции, мл	100 (100 – 200)	150 (100 – 200)	0,094

Периоперационные сроки. Медиана дней удаления страховых дренажей (диаграмма б) составила 7 у пациентов с лимфатическими осложнениями, по сравнению с 4 у пациентов без лимфатических осложнений ($p < 0,001$), (таблица 10). Корреляционная связь ($r = 0,306$; $p < 0,001$). Также медиана дней госпитализации (диаграмма б) отличалась и составила 8 у пациентов с лимфатическими осложнениями, по сравнению с 7 у пациентов без

лимфатических осложнений ($p < 0,001$), (таблица 10). Корреляционная связь ($r = 0,317$; $p < 0,001$).

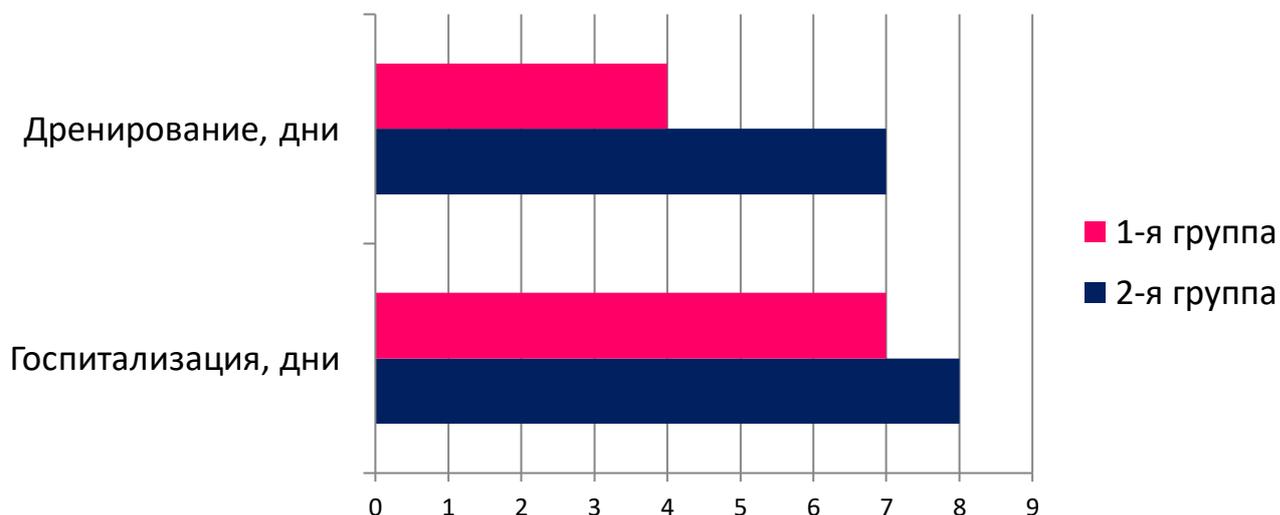


Диаграмма 6 - Сравнение пациентов 2-х групп по медиане дней дренирования страховыми дренажами и госпитализации

Таблица 10 - Сравнение сроков удаления страховых дренажей и сроков госпитализации

	1-я группа	2-я группа	
	Me (Q ₁ – Q ₃)	Me (Q ₁ – Q ₃)	p-value
Длительность дренирования малого таза, дни	4 (3 – 4)	7 (4 – 15)	< 0,001
Длительность госпитализации, дни	7 (6 – 8)	8 (7 – 10)	< 0,001

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 11).

Таблица 11 - Многофакторный анализ (метод логистической регрессии)

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

Таким образом, наш результаты демонстрируют, что экстраперитонеальный доступ (ПлРПЭ без формирования брюшинного лоскута), расширенная ТЛАЭ и количество удалённых лимфатических узлов являются независимыми предикторами возникновения лимфатических осложнений после РПЭ с лимфодиссекцией.

Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод, о том, что фактор риска развития лимфогенных осложнений, на который возможно повлиять это экстраперитонеальный доступ. И поэтому нами был предложен нижеописанный метод профилактики развития лимфогенных осложнений после РПЭ с ТЛАЭ.

3.1.3. 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), (приложение А).

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 позадилоной 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 лимфатических кист. При компьютерной томографии органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза визуализируется перивезикальная жировая ткань, образующая медиальную стенку лимфатической кисты, тазовая стенка – латеральную и брюшина, образующая верхнюю.

При открытой позадилоной 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 мочевого пузыря). 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)).

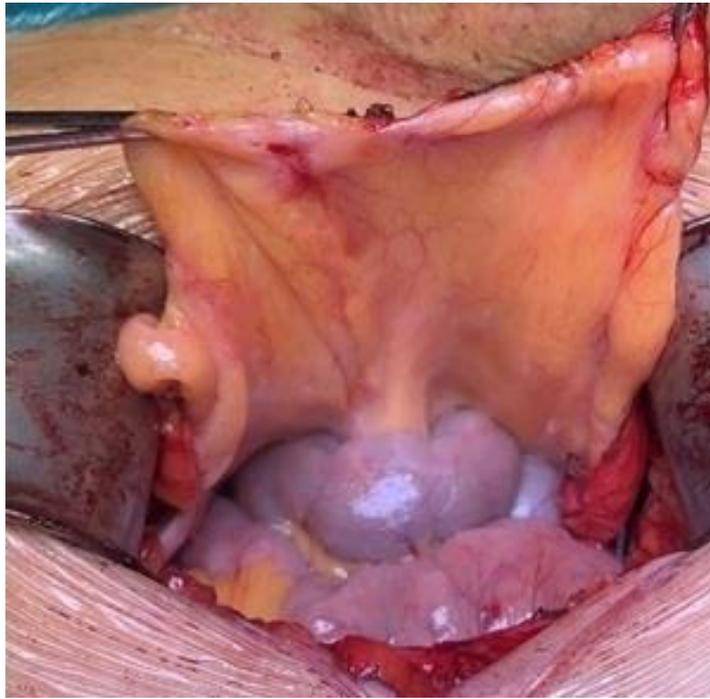


Рисунок 1 - Pariетальный лоскут брюшины по типу “хвоста ласточки”

После чего, париетальный листок брюшины укладывают в зону уретровезикального анастомоза, и его свободные верхние концы фиксируют двумя швами к культям лоннопростатических связок справа и слева (рисунок 2). Полость малого таза дренируют, послеоперационные раны ушивают.

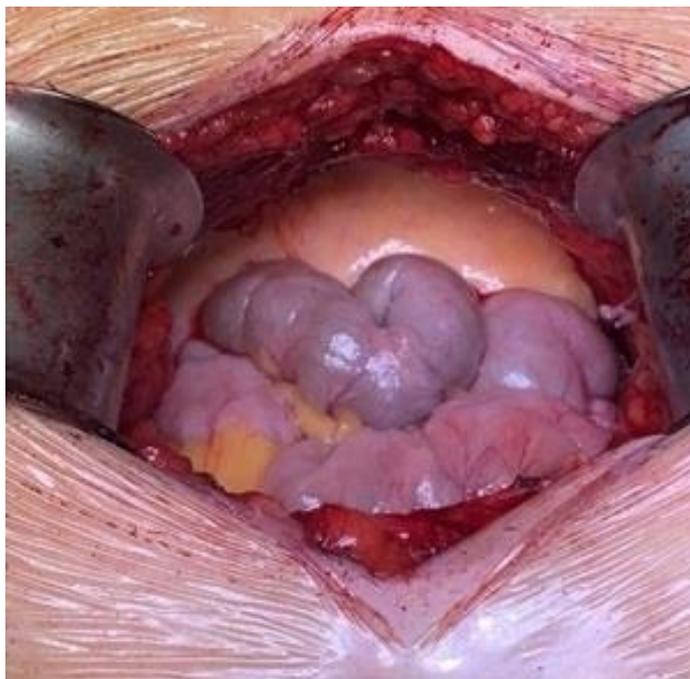


Рисунок 2 - Показано расположение париетального лоскута брюшины

При лапароскопической РПЭ способ осуществляется следующим образом: вначале 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 (рисунок 3)).



Рисунок 3 - Получена равнобедренная трапеция: в основании снизу находится мочевой пузырь

Далее париетальную брюшину отсепаровывают от передней брюшной стенки, формируя лоскут париетальной брюшины. Сверху лоскут 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 4)).

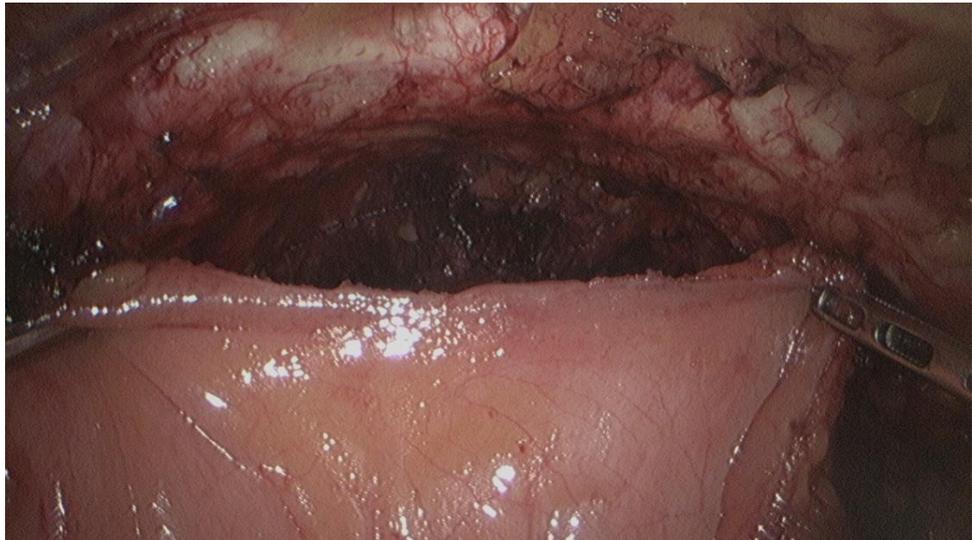


Рисунок 4 - Pariетальный лоскут брюшины по типу “хвоста ласточки”

Затем выполняют ТЛАЭ, удаляют предстательную железу с семенными пузырьками, формируют уретро-везикальный анастомоз. После чего, париетальный лоскут брюшины укладывают в зону уретро-везикального анастомоза, а его свободные верхние концы фиксируют двумя швами к культям лоннопростатических связок справа и слева (рисунки 5, 6). Полость малого таза дренируют, послеоперационные раны ушивают.



Рисунок 5 - Фиксация париетального лоскута

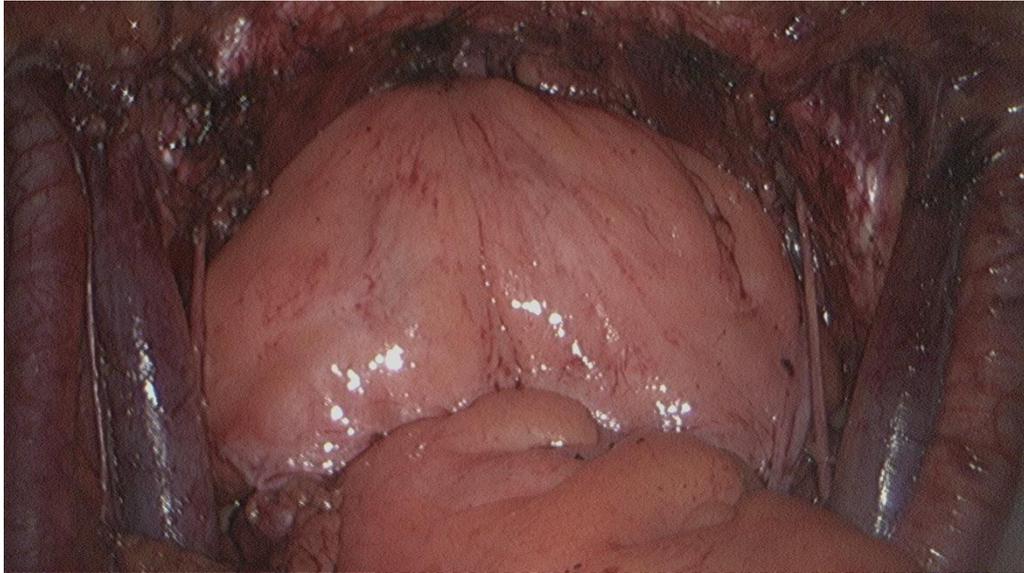


Рисунок 6 - Расположение париетального лоскута брюшины между перивезикальной жировой тканью мочевого пузыря и сосудами, где была выполнена лимфодиссекция

Таким образом, данный способ профилактики развития лимфатических осложнений позволяет снизить частоту формирования симптоматических лимфатических кист, что в свою очередь уменьшает количество повторных госпитализаций и оперативных вмешательств, таких как: чрескожные пункции и дренирования, а также лапароскопические марсупиализации лимфоцеле. При формировании париетального лоскута брюшины не отмечалось, каких либо осложнений (нарушение мочеиспускания, кишечная непроходимость).

В нашем диссертационном исследовании мы изучили 203 случая РПЭ с ТЛАЭ. В 1-й группе (n = 102) из них ПЛРПЭ с формированием брюшинного лоскута (n = 51) и ЛРПЭ с формированием брюшинного лоскута (n = 51). Во 2-й группе (n = 101) ПЛРПЭ без формирования брюшинного лоскута. Сравнение 2-х групп по периоперационным данным (таблица 12).

Таблица 12 - Сравнение 2-х групп по периоперационным данным

	1-я группа	2-я группа	p-value
Пациенты, n (%)	102 (100 %)	101 (100 %)	
	M ± SD	M ± SD	
Возраст, лет	64,4 (5,8)	65,4 (5,7)	0,258
Индекс массы тела, кг/м ²	26,3 (3,4)	27,0 (3,5)	0,125
	Me (Q₁ – Q₃)	Me (Q₁ – Q₃)	
Объём предстательной железы, см ³	41,9 (33,3 – 56,3)	42,6 (30,8 – 68,5)	0,470
Простат-специфический антиген, нг/мл	14,0 (8,2 – 20,0)	11,1 (7,0 – 17,9)	0,172
Время операции, мин	140 (125 – 160)	150 (140 – 180)	0,105
Кровопотеря во время операции, мл	100 (100 – 200)	150 (100 – 225)	0,267
Количество удалённых лимфатических узлов	15 (10 – 19)	15 (9 – 19)	0,742
	Пациенты, n (%)	Пациенты, n (%)	
Стадия первичной опухоли (pT)			
pT2	73 (71,6 %)	61 (60,4 %)	0,129
pT3a	11 (10,8 %)	10 (9,9 %)	
pT3b	18 (17,6 %)	30 (29,7 %)	
Индекс Глисона			
≤ 6	39 (38,2 %)	39 (38,6 %)	0,503
7	56 (54,9 %)	50 (49,5 %)	
≥ 8	7 (6,9 %)	12 (11,9 %)	
Метастатическое поражение л/у (pN)			
наличие метастазов	20 (19,6 %)	24 (23,8 %)	0,472
отсутствие метастазов	82 (80,4 %)	77 (76,2 %)	
Тазовая лимфаденэктомия			
расширенная	49 (48 %)	51 (50,5 %)	0,728
стандартная	53 (52 %)	50 (49,5 %)	
Наличие дренажей			
да	85 (83,3 %)	91 (90,1 %)	0,225
нет	17 (16,7 %)	10 (9,9 %)	
Лимфатические осложнения	32 (31,4 %)	53 (52,5 %)	0,028

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 (диаграмма 7).

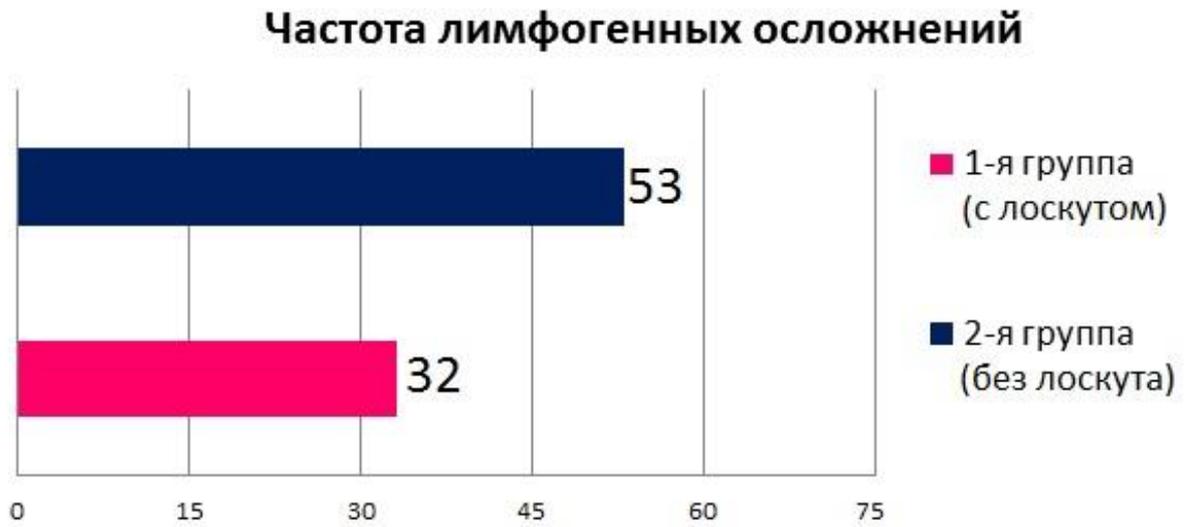


Диаграмма 7 - Частота лимфогенных осложнений в 2-х группах

Частота развития лимфатических осложнений была выше во 2-й группе, где париетальный лоскут брюшины не формировался (53 из 101 пациента) по сравнению с 1-й группой, где париетальный лоскут брюшины формировался (32 из 102 пациентов), ($p = 0,028$), (таблица 12). Была обнаружена корреляционная связь между развитием лимфогенных осложнений и операциями без формирования париетального лоскута брюшины ($r = 0,214$; $p = 0,002$).

Далее был применён многофакторный анализ (метод логистической регрессии): без формирования париетального лоскута брюшины (отношение шансов 0,375; 95 % доверительный интервал 0,203 - 0,693; $p = 0,0019$), с формированием париетального лоскута брюшины (отношение шансов 0,174; 95 % доверительный интервал 0,012 - 0,198; $p = 0,0019$), (таблица 13).

Таблица 13 - Многофакторный анализ (метод логистической регрессии)

Фактор риска	Отношение шансов (95% доверительный интервал)	p-value
Париетальный лоскут брюшины		
не формировался	0,375 (0,203 – 0,693)	0,0019
формировался	0,174 (0,012 – 0,198)	

Структура лимфогенных осложнений при формировании или не формировании париетального лоскута брюшины во время выполнения радикальной простатэктомии с тазовой лимфодиссекцией (таблица 14).

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

	1-я группа	2-я группа	p-value
Пациенты, n (%)	102 (100 %)	101 (100 %)	
Лимфатические осложнения			
лимфорея	8 (7,9 %)	17 (16,9 %)	0,052
лимфатические кисты	21 (20,6 %)	30 (29,7 %)	0,035
лимфедема	3 (2,9 %)	6 (5,9 %)	0,310
	Me (Q₁ – Q₃)	Me (Q₁ – Q₃)	p-value
Объём лимфатических кист, см ³	90 (20 – 485)	105 (35 – 200)	0,789
Длительность дренирования малого таза, дни	4 (3 – 6)	4 (3 – 7)	0,344
Длительность госпитализации, дни	7 (6 – 8)	8 (7 – 9)	0,501

При отсутствии париетального лоскута брюшины частота развития лимфатических кист составила 29,7 % (n = 30) и была выше, чем при операции, когда париетальный лоскут брюшины формировался (20,6 % (n = 21)), (p = 0,035). Также объём лимфатических кист был больше во 2-й группе (105 см³ по сравнению с 90 см³), (p = 0,789). Длительность дренирования малого таза была одинакова, (p = 0,344), а длительность госпитализации (8 дней по сравнению с 7), (p = 0,501).

3.2. Результаты исследования пациентов с РМП

3.2.1. Общая клиническая характеристика пациентов с РМП

Вторая часть диссертационной работы состояла в анализе факторов риска развития лимфогенных осложнений, при лечении 60 пациентов, которым была выполнена радикальная цистэктомия с ТЛАЭ в период с января 2016 г. по октябрь 2020 г. в Университетской Клинике Урологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова на базе ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова.

В общей сложности 60 пациентов с РМП перенесли открытую - 29 (48,3 %) или лапароскопическую - 31 (51,7 %) радикальную цистэктомию с ТЛАЭ. Среди методик деривации мочи преобладала операция по Брикеру - 36 пациентов (60 %), операция по Штудеру была выполнена у 10 (16,7 %) пациентов. Отведение мочи путём формирования уретерокутанеостом было выполнено у 14 пациентов (23,3 %). В исследование приняли участие мужчины ($n = 55$ (91,7 %)) и женщины ($n = 5$ (8,3 %)). Средний возраст пациентов составил $66,5 \pm 8,6$ лет, а ИМТ – $26,6 \pm 4,0$ кг/м². Неoadъювантная терапия химиопрепаратами была проведена 24 пациентам (40 %) онкологами амбулаторного звена. Установлено, что мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря был подтверждён у 15 пациентов (25 %), мышечно-инвазивный у 45 (75 %). В подавляющем большинстве случаев 42 пациента (70 %) имели степень дифференцировки опухоли high grade, в то время как у 6 (10 %) был low grade. Стандартная лимфодиссекция была выполнена 31 пациенту (51,7 %), а расширенная 29 пациентам (48,3 %). Метастазы в лимфатических узлах были обнаружены у 13 пациентов (21,7 %). Медиана удалённых лимфатических узлов составила 13 (10 – 15). Страховые дренажи устанавливались в 46 случаях (66,7 %). Медиана дней дренирования составила 4 (3 – 7), а количество дней в стационаре 10 (8 – 20,5). Общая клиническая характеристика 60 пациентов (таблица 15). А также лимфатические осложнения, классифицированные в соответствии со шкалой Clavien-Dindo (диаграмма 8).

Таблица 15 - Общая клиническая характеристика 60 пациентов

	Пациенты, n (%)
Пол	
мужской	55 (91,7 %)
женский	5 (8,3 %)
	M ± SD
Возраст, лет	66,5 (8,6)
Индекс массы тела, кг/м ²	26,6 (4,0)
	Пациенты, n (%)
Анестезиологический риск ASA, баллы	
III	59 (98,3 %)
IV	1 (1,7 %)
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 лимфатических узлов (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 %)
Неoadъювантная химиотерапия	
проводилась	24 (40 %)
не проводилась	36 (60 %)
	Me (Q₁ – Q₃)
Время операции, мин	275 (215 – 345)
Кровопотеря во время операции, мл	200 (100 – 275)
Количество удалённых лимфатических узлов	13 (10 – 15)
Длительность дренирования малого таза, дни	4 (3 – 7)
Длительность госпитализации, дни	10 (8 – 20,5)
	Пациенты, n (%)
Вид операции	
открытая	29 (48,3 %)
лапароскопическая	31 (51,7 %)
Метод деривации мочи	
по Брикеру	36 (60 %)
по Штудеру	10 (16,7 %)

Продолжение Таблицы 15

уретерокутанеостомы	14 (23,3 %)
Тазовая лимфаденэктомия	
расширенная	29 (48,3 %)
стандартная	31 (51,7 %)
Наличие дренажей	
да	46 (66,7 %)
нет	14 (23,3 %)
Лимфатические осложнения	
Clavien I (асимптоматические лимфатические кисты)	3 (5 %)
Clavien I (лимфедема нижних конечностей, половых органов)	2 (3,3 %)
Clavien I (лимфорейя)	17 (28,3 %)
Clavien III (симптоматические лимфатические кисты)	7 (11,7 %)

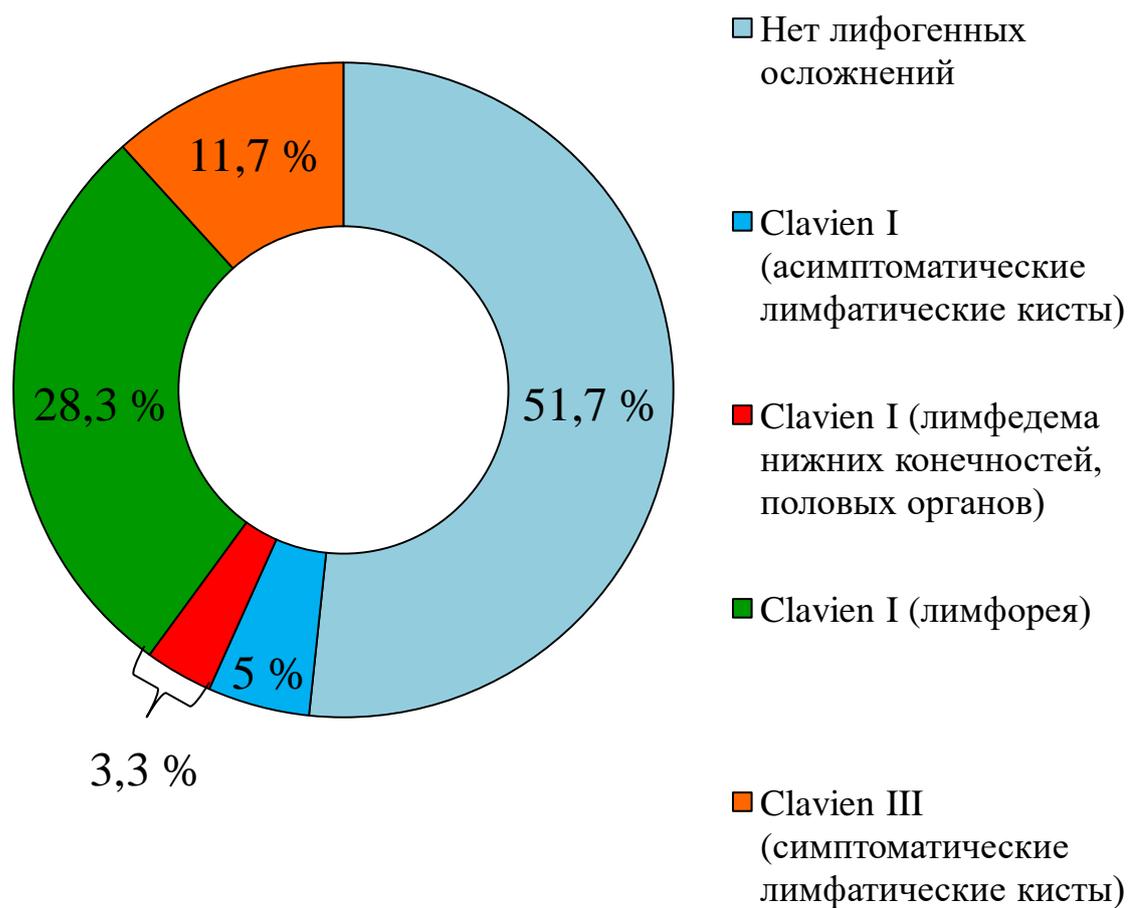


Диаграмма 8 - Лимфогенные осложнения после РЦЭ с ТЛАЭ

3.2.2. Анализ факторов риска развития лимфогенных осложнений

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 9).

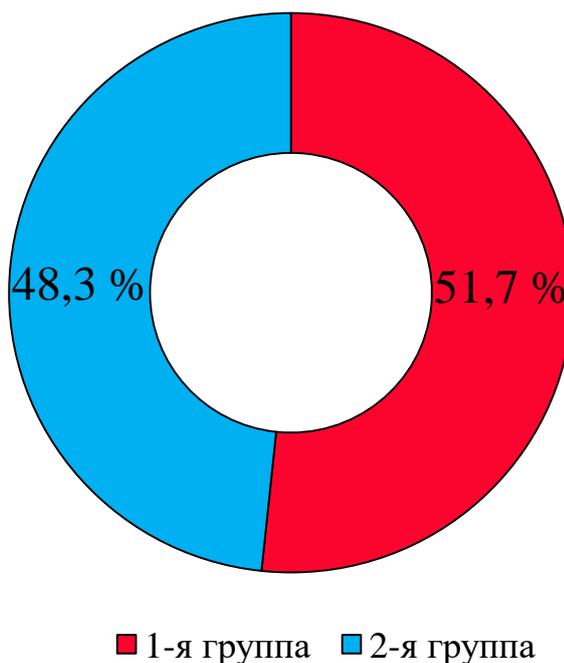


Диаграмма 9 - Распределение пациентов по 2-м группам

Возраст и ИМТ. Средний возраст в 1-ой группе ($67,2 \pm 7,9$) был выше (диаграмма 10), чем у пациентов во 2-ой группе, ($p = 0,520$), (таблица 16). При радикальной цистэктомии возраст оказался выше у пациентов, у которых не было лимфатических осложнений.

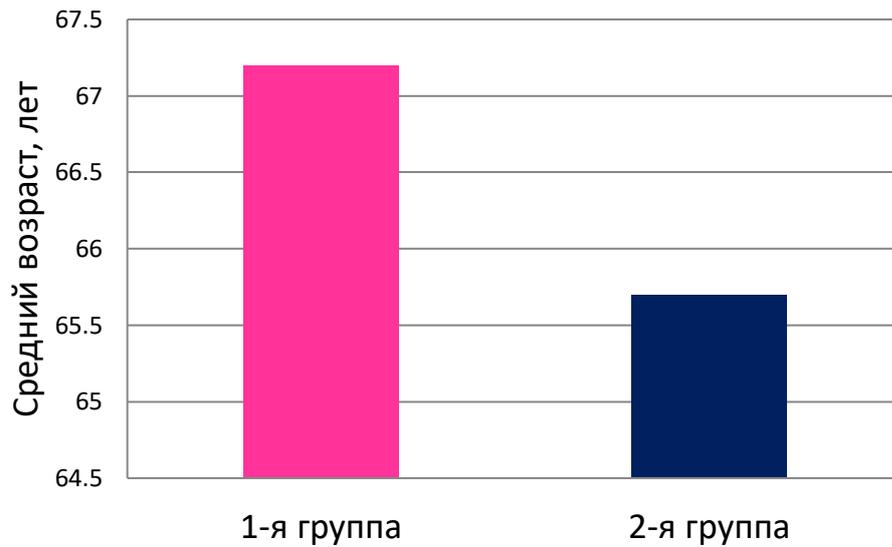


Диаграмма 10 - Сравнение пациентов 2-х групп по среднему возрасту

Средний ИМТ во 2-ой группе ($27,0 \pm 3,3$) был выше (диаграмма 11), чем у пациентов в 1-ой группе, ($p = 0,406$), (таблица 16).

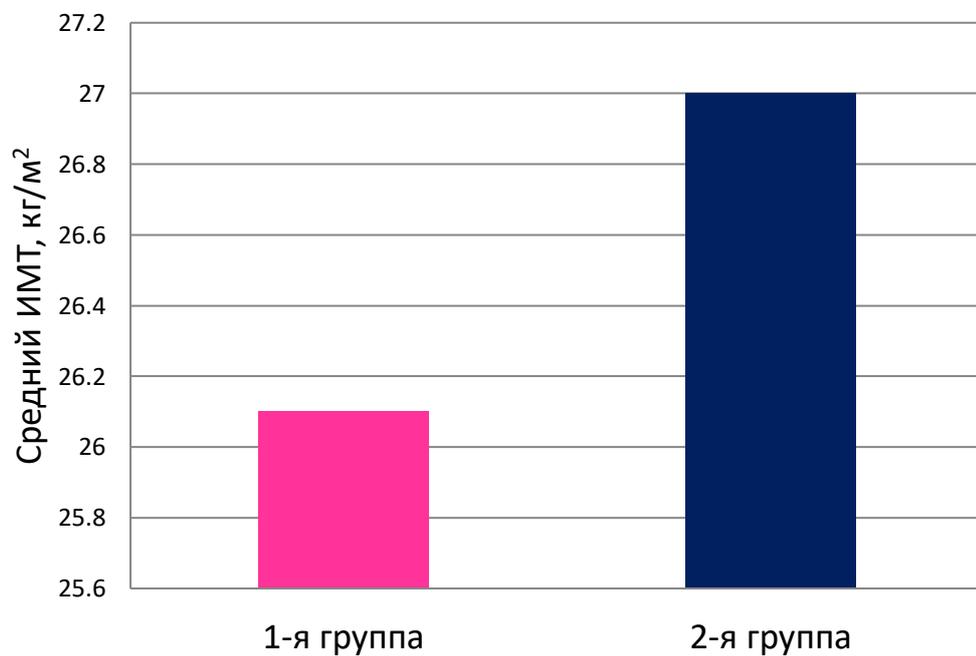


Диаграмма 11 - Сравнение пациентов 2-х групп по среднему ИМТ

Таблица 16 - Сравнение среднего возраста и ИМТ

	1-я группа	2-я группа	
	M ± SD	M ± SD	p-value
Возраст, лет	67,2 (7,9)	65,7 (9,2)	0,520
Индекс массы тела, кг/м ²	26,1 (3,2)	27,0 (4,7)	0,406

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 17). Была обнаружена корреляционная связь развития лимфогенных осложнений и расширенной ТЛАЭ ($r = 0,333$; $p = 0,009$).

Таблица 17 - Сравнение вариантов тазовой лимфаденэктомии

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

Метастатическое поражение лимфатических узлов. Частота развития лимфатических осложнений была выше в группе пациентов, которые имели положительные лимфатические узлы у 7 из 13 (53,8 %), по сравнению с группой пациентов с отрицательными лимфатическими узлами у 22 из 47 (46,8 %), ($p = 0,470$), (таблица 18).

Таблица 18 - Сравнение наличия или отсутствия метастазов в лимфатических узлах

	1-я группа	2-я группа	
	Пациенты, n (%)	Пациенты, n (%)	p-value
Наличие метастазов	6 (19,4 %)	7 (24,1 %)	0,470
Отсутствие метастазов	25 (80,6 %)	22 (75,9 %)	

Количество удалённых лимфатических узлов. Медиана удалённых лимфатических узлов (диаграмма 12) составила 15 у пациентов с лимфатическими осложнениями по сравнению с 11 у пациентов без лимфатических осложнений ($p < 0,001$), (таблица 19). 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 ($r = 0,253$; $p = 0,049$).

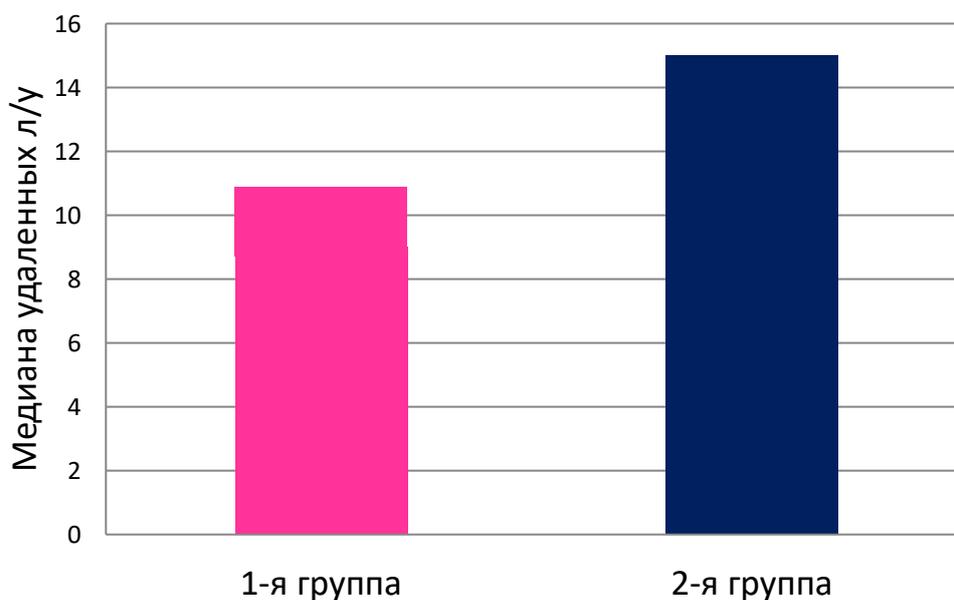


Диаграмма 12 - Сравнение пациентов 2-х групп по медиане удалённых лимфатических узлов

Таблица 19 - Сравнение количества удалённых лимфатических узлов

	1-я группа	2-я группа	
	Me (Q₁ – Q₃)	Me (Q₁ – Q₃)	p-value
Количество удалённых лимфатических узлов	11 (9 – 14)	15 (13 – 19)	< 0,001

Отсутствие страховых дренажей. В группе пациентов, которым не устанавливали страховые дренажи, частота развития лимфатических осложнений была меньше у 2 из 14 (14,3 %), по сравнению с группой в которой устанавливались страховые дренажи у 27 из 46 (58,7 %), ($p = 0,639$), (таблица 20).

Таблица 20 - Сравнение наличия или отсутствия страховых дренажей

	1-я группа	2-я группа	
	Пациенты, n (%)	Пациенты, n (%)	p-value
Отсутствие дренажей	12 (38,7 %)	2 (6,9 %)	0,639
Наличие дренажей	19 (61,3 %)	27 (93,1 %)	

Периоперационные факторы риска. Нами не было обнаружено статистически значимой разницы между полом пациентов ($p = 0,697$), анестезиологическим риском по ASA ($p = 0,255$), стадией первичной опухоли ($p = 0,653$), степенью злокачественности опухоли ($p = 0,601$), неoadъювантной химиотерапией ($p = 0,883$), видом операции ($p = 0,297$), методом деривации ($p = 0,117$), временем операции ($p = 0,959$), кровопотерей во время операции ($p = 0,261$), (таблица 21).

Таблица 21 - Сравнение периоперационных факторов риска

	1-я группа	2-я группа	p-value
Пациенты, n (%)	31 (51,7 %)	29 (48,3 %)	
Пол			
мужской	28 (90,3 %)	27 (93,1 %)	0,697
женский	3 (9,7 %)	2 (6,9 %)	

Продолжение Таблицы 21

Анестезиологический риск ASA, баллы			
III	31 (100 %)	28 (96,6 %)	0,255
IV	0 (0 %)	1 (3,4 %)	
Стадия первичной опухоли (pT)			
pTis	1 (3,2 %)	0 (0 %)	0,653
pT1	7 (22,6 %)	7 (24,1 %)	
pT2	16 (51,6 %)	15 (51,7 %)	
pT3	5 (16,1 %)	4 (13,8 %)	
pT4	2 (6,5 %)	3 (10,5 %)	
Степень злокачественности опухоли (pG)			
low grade	4 (12,9 %)	2 (6,9 %)	0,601
high grade	21 (67,7 %)	21 (72,4 %)	
лечебный патоморфоз	6 (19,4 %)	6 (20,7 %)	
Неoadьювантная химиотерапия			
проводилась	12 (38,7 %)	12 (41,4 %)	0,833
не проводилась	19 (61,3 %)	17 (58,6 %)	
	Me (Q₁ – Q₃)	Me (Q₁ – Q₃)	p-value
Время операции, мин	270 (220 – 350)	280 (205 – 345)	0,959
Кровопотеря во время операции, мл	150 (100 – 200)	200 (100 – 300)	0,261
	Пациенты, n (%)	Пациенты, n (%)	p-value
Вид операции			
открытая	17 (54,8 %)	12 (41,4 %)	0,297
лапароскопическая	14 (45,2 %)	17 (58,6 %)	
Метод деривации мочи			
по Брикеру	22 (71 %)	14 (48,3 %)	0,117
по Штудеру	5 (16,1 %)	5 (17,2 %)	
уретерокутанеостомы	4 (12,9 %)	10 (34,5 %)	

Периоперационные сроки. Медиана дней удаления страховых дренажей (диаграмма 13) составила 4 у пациентов с лимфатическими осложнениями по сравнению с 3 у пациентов без лимфатических осложнений ($p < 0,001$), (таблица 22). Корреляционная связь ($r = 0,646$; $p < 0,001$). Также медиана дней госпитализации (диаграмма 12) отличалась и составила 13 у пациентов с

лимфатическими осложнениями по сравнению с 10 у пациентов без лимфатических осложнений ($p = 0,989$), (таблица 22).

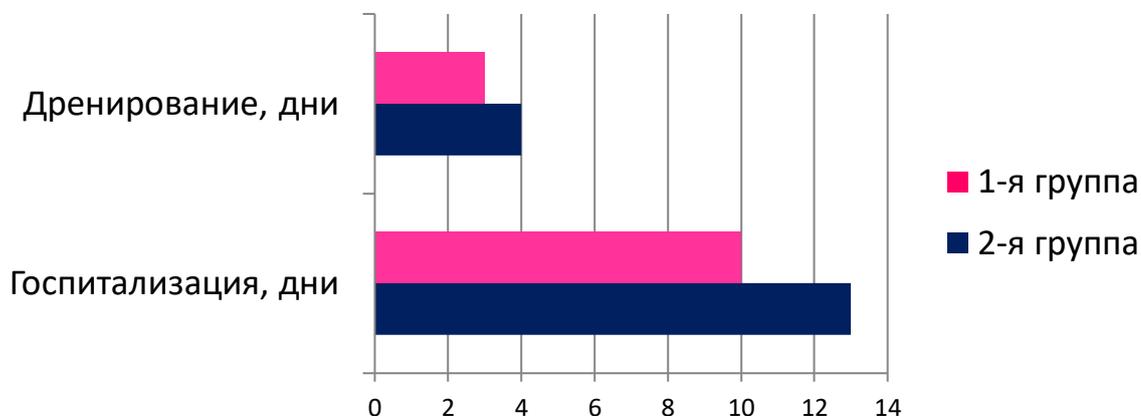


Диаграмма 13 - Сравнение пациентов 2-х групп по медиане дней дренирования страховыми дренажами и госпитализации

Таблица 22 - Сравнение сроков удаления страховых дренажей и сроков госпитализации

	1-я группа	2-я группа	
	Me (Q ₁ – Q ₃)	Me (Q ₁ – Q ₃)	p-value
Длительность дренирования малого таза, дни	3 (2 – 3)	4 (7 – 9)	< 0,001
Длительность госпитализации, дни	10 (8 – 16)	13 (8,5 – 22)	0,989

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 23).

Таблица 23 - Многофакторный анализ (метод логистической регрессии)

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

Таким образом, при онкоурологических операциях на органах малого таза и при радикальной простатэктомии с ТЛАЭ и при радикальной цистэктомии с ТЛАЭ независимыми предикторами возникновения лимфатических осложнений стали: расширенная тазовая лимфодиссекция и количество удалённых лимфатических узлов.

При радикальной простатэктомии мы разработали способ профилактики развития лимфогенных осложнений, путём формирования париетального брюшинного лоскута, но что же при радикальной цистэктомии? Ведь при этой операции единым блоком удаляются все органы малого таза и остаётся большое сообщение между малым тазом и брюшной полостью. Париетальная брюшина полностью реабсорбирует лимфатическую жидкость, однако, этого недостаточно. Поэтому мы решили провести анализ ещё одного метода профилактики, сравнив методы лигирования лимфатических сосудов при РЦЭ с ТЛАЭ.

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

Перспективными методами профилактики развития лимфатических осложнений являются использование клипс и термических инструментов во время ТЛАЭ. Ультразвуковой и биполярный инструменты повсеместно применяются в связи с возможностью достижения хорошего гемостатического эффекта и сокращения времени оперативного вмешательства. Научные публикации демонстрируют эффективность ультразвуковых и биполярных инструментов в герметизации и диссекции кровеносных сосудов малого и

среднего диаметров. Исследование, проведённое Vox G.N. и соавт., показало, что биполярные и ультразвуковые инструменты были лучшими в герметизации грудного протока свиньи с разрывным давлением в 6 – 9 раз больше, чем у монополярных инструментов [35]. Однако из-за отсутствия гладкомышечных клеток в стенках лимфатических сосудов, низкой концентрации факторов свёртывания крови и недостатка тромбоцитов в лимфатической жидкости, возможно, термические инструменты менее эффективны при герметизации только лишь лимфатических сосудов. Поэтому рекомендуется лигировать лимфатические сосуды вместе с окружающей соединительной тканью, чтобы улучшить этот эффект.

В исследовании I. White и соавт. сравнили титановые клипсы, ультразвуковой и биполярный инструменты при биопсии сторожевого лимфатического узла у пациентов с меланомой кожи. Частота лимфоцеле в группе с титановыми клипсами составил 20 % ($n = 14$), в группе с использованием ультразвукового инструмента 19 % ($n = 7$), а в группе с биполярным 5 % ($n = 2$). Статистическая значимость между биполяром и клипсами составила ($p = 0,023$), между ультразвуком и клипсами ($p = 0,893$), а между биполяром и ультразвуком ($p = 0,044$) [131].

В нашей исследовательской работе мы изучили 60 случаев РЦЭ с ТЛАЭ. В 1-й группе ($n = 30$) при удалении лимфатической ткани использовался биполярный пинцет (рисунок 7), если методика была открытой или ультразвуковой скальпель (рисунок 8), если методика была лапароскопической. Во 2-й группе ($n = 30$) при удалении лимфатической ткани использовали монополярный электрод-нож (рисунок 9) или хирургические ножницы (рисунок 10) при открытой операции, а при лапароскопической – монополярные ножницы (рисунок 11), однако лигировали лимфатические сосуды при помощи клипс (рисунок 12), которые накладывали с помощью следующих инструментов (рисунки 13, 14). Сравнение 2-х групп по периоперационным данным (таблица 24).



Рисунок 7 - Биполярный пинцет



Рисунок 8 - Ультразвуковой скальпель



Рисунок 9 - Монополярный электрод-нож



Рисунок 10 - Хирургические ножницы



Рисунок 11 - Лапароскопические монополярные ножницы



Рисунок 12 - Титановые клипсы



Рисунок 13 - Клипсонакладыватель хирургический



Рисунок 14 - Клипсонакладыватель эндоскопический

Таблица 24 - Сравнение 2-х групп по периоперационным данным

	1-я группа	2-я группа	p-value
Пациенты, n (%)	30 (100 %)	30 (100 %)	
Пол			
мужской	28 (93,3 %)	27 (90 %)	0,640
женский	2 (6,7 %)	3 (10 %)	
	M ± SD	M ± SD	
Возраст, лет	65,3 (10,1)	67,7 (6,6)	0,281
Индекс массы тела, кг/м ²	27,2 (3,8)	25,9 (4,1)	0,230
	Me (Q₁ – Q₃)	Me (Q₁ – Q₃)	
Время операции, мин	280 (210 – 350)	260 (225 – 320)	0,582
Кровопотеря во время операции, мл	175 (100 – 200)	200 (100 – 300)	0,219
Количество удалённых лимфатических узлов	13 (9 – 15)	14 (12 – 17)	0,061
	Пациенты, n (%)	Пациенты, n (%)	
Стадия первичной опухоли (pT)			
pTis	0 (0 %)	1 (3,3 %)	0,446
pT1	7 (23,3 %)	7 (23,3 %)	
pT2	17 (56,7 %)	14 (46,7 %)	
pT3	5 (16,7 %)	4 (13,3 %)	
pT4	1 (3,3 %)	4 (13,3 %)	
Степень злокачественности опухоли (pG)			
low grade	2 (6,7 %)	4 (13,3 %)	0,122
high grade	19 (63,3 %)	23 (76,7 %)	
лечебный патоморфоз	9 (30,0 %)	3 (10 %)	
Метастатическое поражение лимфатических узлов (pN)			
наличие метастазов	7 (23,3 %)	6 (20 %)	0,496
отсутствие метастазов	23 (76,7 %)	24 (80 %)	
Вид операции			
открытая	8 (26,7 %)	21 (70 %)	0,002
лапароскопическая	22 (73,3 %)	9 (30 %)	
Метод деривации мочи			
по Брикеру	17 (56,7 %)	19 (63,3 %)	0,774
по Штудеру	6 (20 %)	4 (13,3 %)	

Продолжение Таблицы 24

уретерокутанеостомы	7 (23,3 %)	7 (23,3 %)	
Тазовая лимфаденэктомия			
расширенная	15 (50 %)	14 (46,7 %)	0,796
стандартная	15 (50 %)	16 (53,3 %)	
Наличие дренажей			
да	22 (73,3 %)	24 (80 %)	0,760
нет	8 (26,7 %)	6 (20 %)	
Лимфатические осложнения	9 (30 %)	20 (66,7 %)	0,004

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 (диаграмма 14).

Частота лимфогенных осложнений

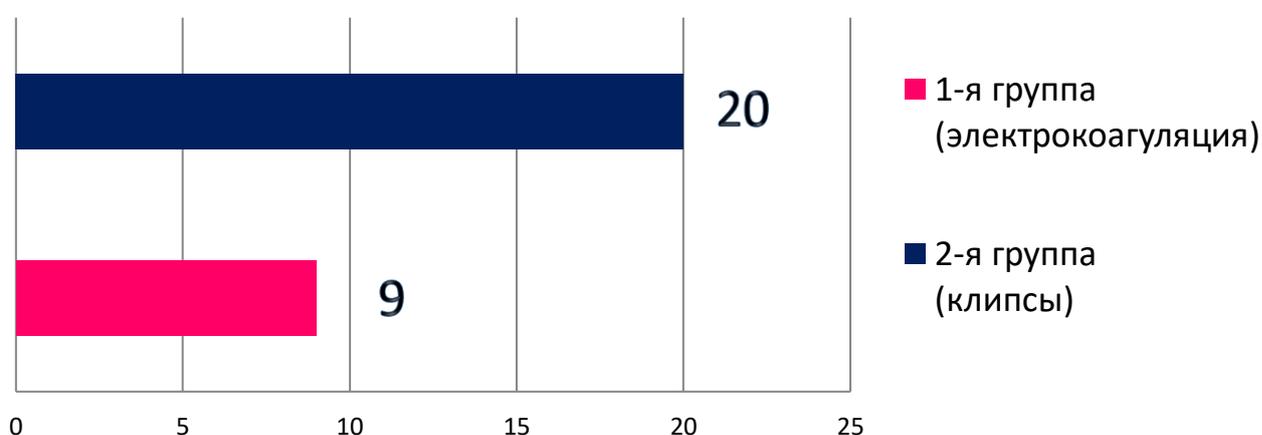


Диаграмма 14 - Частота лимфогенных осложнений в 2-х группах

Частота развития лимфатических осложнений была выше во 2-й группе, где применялись клипсы (20 из 30 пациентов) по сравнению с 1-й группой, где применялись термические инструменты (9 из 30 пациентов), ($p = 0,004$), (таблица

24). Была обнаружена корреляционная связь развития лимфогенных осложнений и применения клипс ($r = 0,367$; $p = 0,004$).

Далее был применён многофакторный анализ (метод логистической регрессии): применение клипс (отношение шансов 6,83; 95 % доверительный интервал 1,48 - 31,49; $p = 0,014$), применение термических инструментов (отношение шансов 0,14; 95 % доверительный интервал 0,03 - 0,67; $p = 0,014$), (таблица 25).

Таблица 25 - Многофакторный анализ (метод логистической регрессии)

Фактор риска	Отношение шансов (95% доверительный интервал)	p-value
Метод лигирования		
клипсы	6,83 (1,48 – 31,49)	0,014
термические инструменты	0,14 (0,03 – 0,67)	

Структура лимфогенных осложнений при применении клипс или ультразвукового/биполярного инструментов во время выполнения радикальной цистэктомии с тазовой лимфодиссекцией (таблица 26).

Таблица 26 - Сравнение 2-х групп по частоте развития лимфогенных осложнений

	1-я группа	2-я группа	p-value
Пациенты, n (%)	30 (100 %)	30 (100 %)	
Лимфатические осложнения			
лимфорея	5 (16,7 %)	12 (40 %)	0,043
лимфатические кисты	4 (13,3 %)	6 (20 %)	0,482
лимфедема	0 (0 %)	2 (6,7 %)	0,098
	Me (Q₁ – Q₃)	Me (Q₁ – Q₃)	p-value
Объём лимфорей, мл	1200 (1165 – 2700)	2400 (1475 – 3135)	0,026
Длительность дренирования малого таза, дни	3 (2,5 – 5,5)	5,5 (3 – 8,5)	0,031
Длительность госпитализации, дни	9,5 (8 – 17)	14 (9,5 – 22,5)	0,893

При использовании клипс частота развития лимфорей составила 40 % ($n = 12$) и была выше, чем при применении термических инструментов (16,7 % ($n = 5$)), ($p = 0,043$). Также объём лимфорей был значительно больше во 2-й группе в 2 раза (2400 мл по сравнению с 1200 мл), ($p = 0,026$). Длительность дренирования малого таза была больше (5,5 дней по сравнению с 3), ($p = 0,031$) и длительность госпитализации (14 дней по сравнению с 9,5), ($p = 0,893$).

Глава 4. Прогнозирование риска развития лимфогенных осложнений

4.1. Математическая модель прогнозирования риска развития лимфогенных осложнений после РПЭ с ТЛАЭ

Выполнение хирургического лечения у пациентов с онкоурологической патологией сопряжено с развитием большого количества осложнений. И как мы уже выяснили в 1-й главе диссертационной работы, самыми частыми осложнениями являются лимфогенные. Однако, как можно безопасно для пациента провести оперативное вмешательство? Если современный стационар оборудован самым передовым техническим оснащением, а хирург имеет большой опыт выполнения оперативных пособий. Но хирургии без осложнений не бывает. И поэтому к нам пришла идея, как спрогнозировать риск развития лимфогенных осложнений (патент № 2752949), (приложение Б). Если мы обратимся к определению слова “прогноз”, то это научно обоснованное суждение о возможных состояниях объекта в будущем. Поскольку лечить уже развившееся осложнение тяжелее, то проще его предотвратить или хотя бы раньше диагностировать.

При разработке способа было исследовано 203 пациента с РПЖ, которым была выполнена РПЭ с тазовой лимфаденэктомией. Для проведения математического моделирования прогноза развития лимфогенных осложнений сформирована выборка прогностических факторов риска ($n = 15$), которые теоретически могли повлиять на развитие этих осложнений (таблица 27).

Таблица 27 - Факторы риска и их значения, преобразованные в условные баллы

Фактор	Описание фактора риска	Условные баллы
X_1	Возраст	0 – ≤ 65 лет 1 – > 65 лет
X_2	Индекс массы тела	0 – < 25 кг/м ² 1 – ≥ 25 кг/м ²
X_3	Простат-специфический антиген (общий)	0 – < 4 нг/мл 1 – ≥ 4 нг/мл

Продолжение Таблицы 27

X ₄	Объем предстательной железы (трансректально)	0 – < 30 см ³ 1 – ≥ 30 см ³
X ₅	Анестезиологический риск ASA	0 – < 3 баллов 1 – ≥ 3 баллов
X ₆	Стадия первичной опухоли (pT)	0 – < 3 1 – ≥ 3
X ₇	Метастатическое поражение лимфатических узлов (pN)	0 – нет метастазов 1 – есть метастазы
X ₈	Индекс Глисона после оперативного вмешательства	0 – ≤ 6 1 – ≥ 7
X ₉	Неoadьювантная гормональная терапия	0 – не проводилась 1 – проводилась
X ₁₀	Время оперативного вмешательства	0 – ≤ 150 мин 1 – > 150 мин
X ₁₁	Кровопотеря во время оперативного вмешательства	0 – ≤ 100 мл 1 – > 100 мл
X ₁₂	Количество удалённых лимфатических узлов	0 – ≤ 11 узлов 1 – > 11 узлов
X ₁₃	Доступ при РПЭ	0 – трансперитонеальный 1 – экстраперитонеальный
X ₁₄	Тазовая лимфаденэктомия	0 – стандартная 1 – расширенная
X ₁₅	Дренажи	0 – устанавливались 1 – не устанавливались

Для прогнозирования риска развития лимфогенных осложнений был использован метод множественного логистического регрессионного анализа. В качестве переменных отклика рассматривались бинарные переменные, где 0 – отсутствие лимфогенных осложнений, 1 – развитие лимфогенных осложнений. На основании частоты встречаемости каждого фактора риска в группах пациентов с осложнениями и без осложнений рассчитывались уровни значимости (таблица 28).

Таблица 28 - Логистический регрессионный анализ влияния факторов риска по уровню значимости

Фактор	Описание фактора риска	Коэфф. b	Средне-квадратичная ошибка	Тест Вальда	p-value
	Константа А	-2,641	0,981	7,253	0,007
X ₁	Возраст	1,336	0,425	9,888	0,002
X ₂	Индекс массы тела	0,769	0,415	3,275	0,070
X ₃	Простат-специфический антиген (общий)	-0,032	0,575	0,003	0,956
X ₄	Объем предстательной железы (трансректально)	-1,056	0,479	4,859	0,027
X ₅	Анестезиологический риск ASA	0,729	0,343	3,712	0,047
X ₆	Стадия первичной опухоли (pT)	0,669	0,342	2,766	0,084
X ₇	Метастатическое поражение лимфатических узлов (pN)	0,611	0,482	1,608	0,205
X ₈	Индекс Глисона после оперативного вмешательства	-0,685	0,405	2,965	0,081
X ₉	Неoadьювантная гормональная терапия	22,699	7,539	8,017	0,008
X ₁₀	Время оперативного вмешательства	0,318	0,381	0,700	0,403
X ₁₁	Кровопотеря во время оперативного вмешательства	0,966	0,388	6,208	0,013
X ₁₂	Количество удалённых лимфатических узлов	1,302	0,451	8,320	0,004
X ₁₃	Доступ при РПЭ	0,792	0,371	4,555	0,033
X ₁₄	Тазовая лимфаденэктомия	1,256	0,378	11,069	0,001
X ₁₅	Дренажи	-1,610	0,622	6,695	0,010

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.

При проведённой кросс-проверке были получены следующие результаты (таблица 29).

Таблица 29 - Результаты случаев оперативного лечения РПЖ по наличию или отсутствию лимфогенных осложнений

		Предсказанная принадлежность		Итого
		Нет осложнений	Есть осложнения	
Нет осложнений	Абс.	103	15	118
Есть осложнения		16	69	85
Нет осложнений	%	87,29 %	12,7 %	100 %
Есть осложнения		18,8 %	81,18 %	100 %

Чувствительность данной модели в плане предсказания лимфогенных осложнений составила 81,18 %, а специфичность – 87,29 %. Общая точность модели – 84,73 %, (таблица 30).

Таблица 30 - Чувствительность, специфичность и общая точность модели

		Метод Вилсона для 95 % д.и.	
		от	до
Чувствительность = $a/(a+c)$	81,18 %	71,59 %	88,07 %
Специфичность = $d/(b+d)$	87,29 %	80,08 %	92,14 %
Положительное прогностическое значение – вероятность обнаружения болезни у лиц с положительным результатом теста = $a/(a+b)$	82,14 %	72,61 %	88,87 %
Отрицательное прогностическое значение – вероятность отсутствия болезни у лиц с отрицательным результатом теста = $d/(c+b)$	86,55 %	79,27 %	91,55 %
Точность	84,73%	78,60 %	89,34 %
Отношение шансов (OR)	29,61 (13,74 - 63,8)		
Относительный риск (RR)	6,39 (3,94 - 10,36)		

Кроме того, чувствительность и специфичность оценивались при помощи ROC-анализа. Количественная интерпретация результатов проводилась по ROC-кривым с оценкой показателя AUC (Area under ROC curve – площадь под ROC-кривой). При этом качество модели в зависимости от AUC: 0,9 – 1,0 отличное; 0,8 – 0,9 очень хорошее; 0,7 – 0,8 хорошее; 0,6 – 0,7 среднее; до 0,6 – неудовлетворительное. Площадь под кривой (AUC) оказалась равной $0,818 \pm 0,30$ (95 % доверительный интервал 0,76 - 0,877; $p < 0,001$), что указывает на очень хорошее качество модели для прогнозирования развития лимфогенных осложнений (рисунок 15).

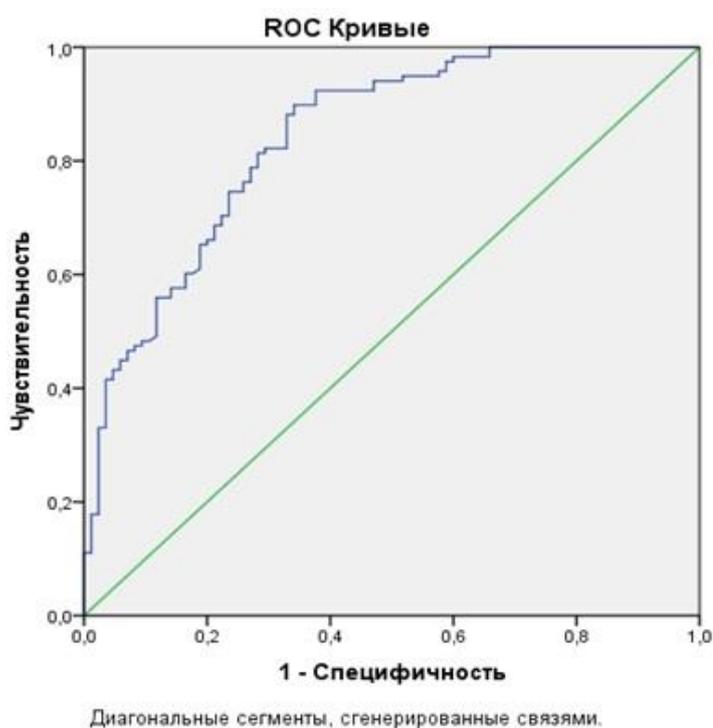


Рисунок 15 - ROC-кривая прогнозирования развития лимфогенных осложнений после РПЭ с ТЛАЭ

Клинические примеры

Пример 1. Пациент Л., 68 лет (X_1). Заключительный клинический диагноз: ацинарная аденокарцинома предстательной железы pT3b (X_6) N₀ (X_7) Mo (5+4=9 по Глиссону (X_8)), ISUP 5. Сопутствующая патология: гипертоническая болезнь II ст., артериальная гипертензия 3 ст., риск ССО 4 (очень высокий) (X_5); индекс массы тела – 28,10 кг/м² (X_2). Общий уровень ПСА до операции 7,8 нг/мл (X_3), объём предстательной железы по данным трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) 53,30 см³ (X_4). Неoadьювантная гормональная терапия не проводилась (X_9).

Пациенту была выполнена позадилоная РПЭ (X_{13}) с расширенной тазовой лимфаденэктомией (X_{14}), количество удалённых лимфатических узлов – 16 (X_{12}). Время оперативного вмешательства составило 185 мин (X_{10}), а кровопотеря 250 мл (X_{11}). Установлено 2 страховых дренажа (X_{15}).

При оценке риска развития лимфогенных осложнений была использована разработанная модель:

$$Z = -2,641 + 1,336 \cdot 1 + 0,769 \cdot 1 - 0,032 \cdot 1 - 1,056 \cdot 1 + 0,729 \cdot 1 + 0,669 \cdot 1 + 0,611 \cdot 0 - 0,685 \cdot 1 + 22,699 \cdot 0 + 0,318 \cdot 1 + 0,966 \cdot 1 + 1,302 \cdot 1 + 0,792 \cdot 1 + 1,256 \cdot 1 - 1,610 \cdot 0; Z = 3,723; p = 0,976.$$

Таким образом, значение $p \geq 0,5$, что позволяет предсказать высокий риск развития лимфогенных осложнений у этого больного раком предстательной железы после РПЭ с ТЛАЭ.

Так в послеоперационном периоде у пациента развилась лимфорея, потребовавшая более длительного дренирования малого таза (17 дней), общий объём потерянной лимфатической жидкости составил 4250 мл.

Пример 2. Пациент А., 48 лет (X_1). Заключительный клинический диагноз: ацинарная аденокарцинома предстательной железы pT2a (X_6) N₀ (X_7) Mo (3+3=6 по Глиссону (X_8)), ISUP 1. Сопутствующая патология: хронический гастрит (стадия ремиссии) (X_5); индекс массы тела – 19,80 кг/м² (X_2). Общий уровень ПСА до операции 17 нг/мл (X_3), объём предстательной железы по данным ТРУЗИ 77,20 см³ (X_4). Неoadъювантная гормональная терапия не проводилась (X_9).

Пациенту была выполнена лапароскопическая РПЭ (X_{13}) со стандартной тазовой лимфаденэктомией (X_{14}), количество удалённых лимфатических узлов – 23 (X_{12}). Время оперативного вмешательства составило 110 мин (X_{10}), а кровопотеря 100 мл (X_{11}). Установлен 1 страховой дренаж (X_{15}).

При оценке риска развития лимфогенных осложнений была использована разработанная модель:

$$Z = -2,641 + 1,336 \cdot 0 + 0,769 \cdot 0 - 0,032 \cdot 1 - 1,056 \cdot 1 + 0,729 \cdot 0 + 0,669 \cdot 0 + 0,611 \cdot 0 - 0,685 \cdot 0 + 22,699 \cdot 0 + 0,318 \cdot 0 + 0,966 \cdot 0 + 1,302 \cdot 1 + 0,792 \cdot 0 + 1,256 \cdot 0 - 1,610 \cdot 0; Z = -2,427; p = 0,081.$$

Таким образом, значение $p < 0,5$, что позволяет предсказать невысокий риск развития лимфогенных осложнений у этого больного раком предстательной железы после РПЭ с ТЛАЭ.

Действительно, у пациента не было зафиксировано развития лимфогенных осложнений в раннем или позднем послеоперационных периодах.

Глава 5. Оперативное лечение пациентов с лимфатическими кистами

5.1. Клинико-анатомическая классификация лимфатических кист

Проблема развития лимфатических кист (асимптоматических и симптоматических) после онкоурологических операций на органах малого таза является наиболее актуальной, так как непосредственно врач-уролог будет диагностировать и проводить лечение лимфоцеле. Как уже было ранее сказано, лимфатическая киста – это скопление свободной лимфатической жидкости в ограниченном пространстве (между тканями и органами). Впервые в 2012 г. W. Y. Khoder и соавт. предложили анатомическую классификацию лимфатических кист [80].

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

Однако если асимптоматические лимфатические кисты не вызывают никакой клинической симптоматику и не требует оперативного лечения, то анатомическое расположение симптоматических лимфатических кист влияло на клиническую картину и выбор метода оперативного вмешательства.

Паравазально-подвздошные симптоматические лимфоцеле (n = 14). Данный тип кисты являлся наиболее распространённым. Стоит отметить, что все

симптоматические лимфоцеле после РЦЭ с ТЛАЭ формировались в этой анатомической области. Такие лимфатические кисты имели хорошо сформированную плотную соединительнотканную оболочку, которая образовалась из свернувшихся фибриновых сгустков. Лимфа, вытекающая из повреждённых афферентных лимфатических сосудов, собиралась в ограниченном пространстве вокруг и латеральнее подвздошных сосудов, иногда распространяясь на запирающую ямку, а также на мышцы тазового дна (рисунок 16). Объём этих кист был относительно небольшим, и клиническая симптоматика была связана либо с инфицированием и формированием абсцесса в малом тазу – боль и тяжесть в проекции малого таза; температура тела $\geq 39,0^{\circ}\text{C}$, либо с давлением кисты на подвздошные сосуды – боль и тяжесть в нижней конечности; лимфостаз половых органов и нижней конечности. Если произошло инфицирование кисты с формированием абсцесса в малом тазу, то рекомендовано выполнение лапароскопической марсупиализации или использование открытой методики.



Рисунок 16 - Паравазально – подвздошные лимфатические кисты с двух сторон (МСКТ, аксиальный срез)

Паравезикальные симптоматические лимфоцеле (n = 2). Лимфа скапливалась и заполняла промежутки между боковой стенкой малого таза и мочевым пузырём медиально, в связи с чем, формировались лимфоцеле с одной или обеих сторон от мочевого пузыря (рисунок 17). Две кисты могут сообщаться друг с другом спереди, образуя одну большую двухкамерную полость. Данный тип кисты содержит большие объёмы лимфы (более 1 литра) и формируется достаточно быстро после радикальной простатэктомии с ТЛАЭ. Клиническая симптоматика связана с болью и тяжестью в проекции малого таза, а в некоторых случаях с компрессией на стенки мочевого пузыря, с последующим повреждением уретро-везикального анастомоза. По данным ретроградной цистографии и ретроградной уретроцистоскопии у пациентов отмечалась несостоятельность уретро-везикального анастомоза. Дифференциальная диагностика данного типа кист проводится между уриномой, гематомой или абсцессом в малом тазу. Чрескожное дренирование лимфатической кисты под ультразвуковым контролем с установкой дренажа, лапароскопическая марсупиализации кисты или открытая методика при таком типе не вызывают трудностей.



Рисунок 17 - Правосторонняя паравезикальная лимфатическая киста, смещающая мочевой пузырь влево. В мочевом пузыре определяется баллончик уретрального катетера (МСКТ, аксиальный срез)

Превезикальные симптоматические лимфоцеле (n = 2). Лимфатическая жидкость скапливалась, формируя лимфоцеле между передней поверхностью мочевого пузыря и стенкой брюшной полости (рисунок 18). Клиническая картина связана с тяжестью над лонным сочленением и прогрессирующим недержанием мочи. При таком типе кисты выполнение чрескожного дренирования под ультразвуковым контролем с установкой дренажа является весьма разумным выбором.



Рисунок 18 - Превезикальная лимфатическая киста, смещающая мочевой пузырь вниз (МСКТ, сакитальный срез)

Тазово-зabрюшинные симптоматические лимфоцеле (n = 2). Вначале лимфатическая жидкость поступала в малый таз и далее распространялась вдоль подвздошных сосудов в забрюшинное пространство, скапливаясь позади почки и

формируя забрюшинные лимфоцеле (рисунок 4). Данный тип кисты может содержать большие объёмы лимфы. Клиническая картина связана со сдавлением мочеточника и развитием обструктивного пиелонефрита – тянущая боль в поясничной области, температура тела $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$. Также может развиваться компрессия нижней полой вены (рисунок 19). Метод оперативного вмешательства при таком типе кисты выбирает хирург, однако первым этапом необходимо восстановить пассаж мочи по верхним мочевыводящим путям.



Рисунок 19 - Тазово-забрюшинные лимфатические кисты с обеих сторон. Справа визуализируется сдавленная нижняя полая вена. Слева визуализируется расширенная чашечно-лоханочная система, вследствие сдавления мочеточника (МСКТ, фронтальный срез)

Лимфатические кисты после онкоурологических операций на органах малого таза могут быть классифицированы по 4-м анатомическим локализациям: паравазально-подвздошные, паравезикальные, превезикальные и тазово-забрюшинные. Анатомическая локализация симптоматических лимфоцеле, безусловно, влияет на клинические проявления и определяет дальнейшую тактику лечения.

5.2. Оперативное лечение пациентов с симптоматическими лимфатическими кистами

Всего из 263 пациентов, которые были включены в диссертационное исследование, у 20 пациентов (7,6 %) развились симптоматические лимфатические кисты. В связи с развившимися у пациентов жалобами они проходили обследование и лечение в Университетской Клинике Урологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова на базе ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова, где им проводилось комплексное УЗИ, УЗДГ сосудов нижних конечностей и МСКТ органов брюшинного пространства, брюшной полости и малого таза, для оценки локализации и объёма лимфоцеле (таблица 31).

Таблица 31 - Клинические проявления у 20 пациентов с симптоматическими лимфатическими кистами

Клинические проявления	Тип лимфатических кист	Пациенты, n (%)
Боль и тяжесть в проекции малого таза	паравазально-подвздошные, паравезикальные	10 (50 %)
Абсцесс в малом тазу, температура тела $\geq 39,0^{\circ}\text{C}$	паравазально-подвздошные	2 (10 %)
Недержание мочи, тяжесть над лонным сочленением	превезикальные	2 (10 %)
Тянущая боль в поясничной области, температура тела $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$	тазово-брюшинные	2 (10 %)
Боль и тяжесть в нижней конечности	паравазально-подвздошные	2 (10 %)
Лимфостаз нижней конечности	паравазально-подвздошная	1 (5 %)
Лимфостаз половых органов	паравазально-подвздошная	1 (5 %)

Оперативное лечение лимфатических кист было предпринято у 19 пациентов, 1 пациента с лимфостазом нижней конечности вели консервативно. Выбор варианта оперативного пособия был следующим: при больших лимфатических кистах и простом расположении – чрескожное дренирование лимфоцеле под ультразвуковым контролем с установкой дренажа в полость

кисты; при инфицированных лимфатических кистах и кистах, которые рецидивировали – лапароскопическая/открытая марсупиализация (таблица 32).

Таблица 32 - Оперативное лечение пациентов с симптоматическими лимфатическими кистами

	Пациенты, n (%)
Чрескожное дренирование под ультразвуковым 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 лимфатические кисты, и поэтому мы применили лапароскопическую марсупиализацию, которая оказалась 100 % успешной. Всего было выполнено 8 операций по иссечению стенки лимфоцеле – лапароскопическая/открытая марсупиализация.

Клинический пример 1

Больной К., 59 лет. Заключительный клинический диагноз: ацинарная аденокарцинома предстательной железы pT3aN₁Mo (3+4=7 по Глиссону) ISUP 2. Сопутствующая патология: Гипертоническая болезнь II ст., артериальная гипертензия 2 ст., риск ССО 4 (очень высокий). Общий уровень ПСА до операции 80 нг/мл, объем предстательной железы 53,10 см³.

Per rectum: предстательная железа увеличена, каменистой плотности в двух долях, безболезненная при пальпации, срединная борозда сглажена, слизистая прямой кишки над железой подвижна.

ТРУЗИ: в двух долях визуализируются гипоэхогенные зоны с признаками инвазии за капсулу предстательной железы.

МРТ с внутривенным контрастированием: МР - картина новообразования предстательной железы, с признаками распространения опухолевого процесса за капсулу предстательной железы, тазовая лимфаденопатия.

Остеосцинтиграфия: скintiграфических данных за вторичное очаговое поражение костной ткани не выявлено.

Пациенту была выполнена позадилоная радикальная простатэктомия с расширенной тазовой лимфодиссекцией. В послеоперационном периоде отмечена длительная лимфорей (более 3-х суток). Страховые дренажи удалены на 7-е сутки, а уретральный катетер на 14-е сутки после операции.

Гистологическое заключение: ацинарная аденокарцинома с оценкой по шкале Глисона 7 баллов (3+4). Семенные пузырьки без опухолевого роста. Роста опухолевой ткани по хирургическому краю не выявлено. Обнаружено 15 лимфатических узлов, в 1-м лимфатическом узле обнаружен метастаз.

На 49-е сутки после оперативного вмешательства по поводу злокачественного образования предстательной железы, пациент обратился в отделение урологии ГKB № 1 им. Н.И. Пирогова с жалобами на боли в правой и левой подвздошных областях тупого характера. По данным проведенного физикального обследования и визуализирующих методов (МСКТ, УЗИ органов забрюшинного пространства, брюшной полости и малого таза) у пациента диагностированы двусторонние паравазально-подвздошные лимфатические кисты, 500 мл и 400 мл, соответственно (рисунок 20).



Рисунок 20 - Паравазально-подвздошные лимфатические кисты с двух сторон (МСКТ, аксиальный срез)

В связи с развившимися симптоматическими ЛК, пациенту была выполнена лапароскопическая марсупиализация лимфоцеле справа и слева (рисунок 21).

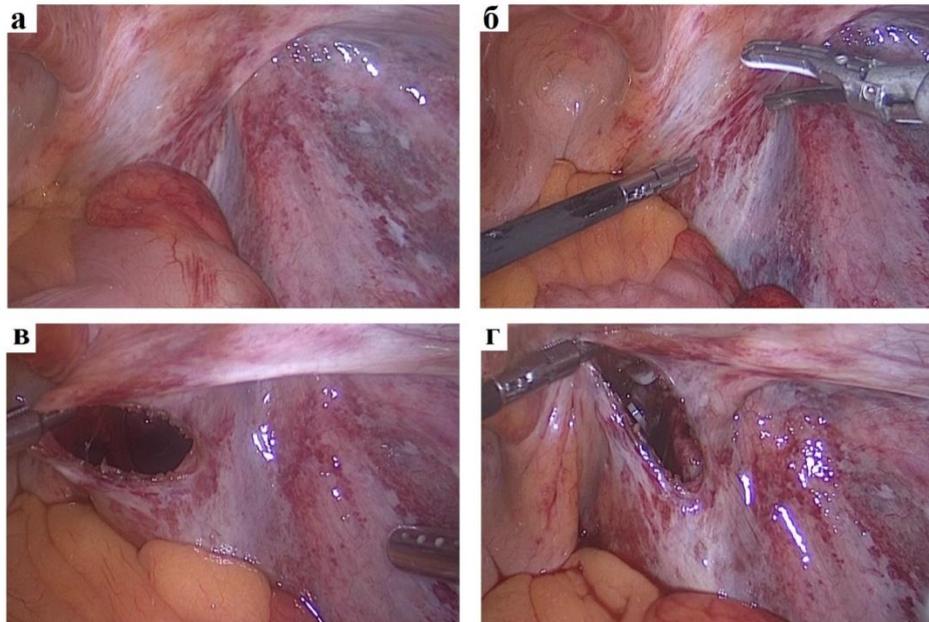


Рисунок 21 - Лапароскопическая марсупиализация паравазально-подвздошной лимфатической кисты справа: а, б) по ходу подвздошных сосудов определяется выпячивание париетального листка брюшины, выстилающего переднюю брюшную стенку; в) справа под латеральной складкой вскрыта париетальная брюшина и эвакуировано 500 мл лимфатической жидкости; г) выкроено перитонеальное окно, через которое визуализируется полость кисты и правая наружная подвздошная артерия

Глава 6. Обсуждение результатов исследования

6.1. Обсуждение результатов исследования пациентов при операциях на органах малого таза

Научные работы последних 10 лет демонстрируют реальную вовлеченность исследователей в области онкоурологии в поиске факторов риска и методов профилактики развития лимфогенных осложнений при операциях на органах малого таза [58; 67; 89; 99].

Удаление тазовых лимфатических узлов при РПЭ с ТЛАЭ или РЦЭ с ТЛАЭ представляет собой наиболее надёжный метод диагностики метастатического поражения лимфатических узлов и не может быть адекватно заменён альтернативными методами визуализации на сегодняшний день. Лимфогенные осложнения представляют собой наиболее частые периоперационные осложнения после онкоурологических операций на органах малого таза, приводящие к повторному оперативному вмешательству у 11,2 % пациентов [44]. Истинная частота лимфатических осложнений мало изучена, так как клинически большинство из них протекают бессимптомно, и далеко не всем пациентам после оперативного вмешательства выполняются визуализирующие методы обследования.

Разные авторы исследований представляют свою эпидемиологию развития лимфогенных осложнений после РПЭ с ТЛАЭ и РЦЭ с ТЛАЭ, однако самыми частыми во всех работах являются развитие лимфатических кист [101; 104]. В нашем диссертационном исследовании общий процент развития лимфатических осложнений составил 41,9 % (85 из 203 пациентов) после РПЭ с ТЛАЭ. Из них у 13 пациентов (6,4 %) развились симптоматические ЛК, а у 38 (18,7 %) асимптоматические ЛК, длительная лимфорея присутствовала у 25 пациентов (12,3 %), лимфедема нижних конечностей или половых органов у 9 (4,5 %). А при РЦЭ с ТЛАЭ общий процент развития лимфатических осложнений составил 48,3 % (29 пациентов). Из них у 7 пациентов (11,7 %) развились симптоматические ЛК,

а у 3 (5 %) асимптоматические ЛК, длительная лимфорея присутствовала у 17 пациентов (28,3 %), лимфедема нижних конечностей или половых органов у 2 (3,3 %).

Поэтому определение факторов, способствующих возникновению лимфатических осложнений, может помочь предотвратить их развитие и улучшить послеоперационный уход и восстановление пациентов. В ряде исследований важным нехирургическим фактором риска развития лимфатических осложнений являлся возраст пациента на момент операции [44, 125]. В нашей работе не было обнаружено статистически значимой разницы между средним возрастом пациентов, у которых развились лимфатические осложнения по сравнению с пациентами без лимфатических осложнений: при РПЭ с ТЛАЭ (65,5 по сравнению с 64,4), ($p = 0,184$); при РЦЭ с ТЛАЭ (65,7 по сравнению с 67,2), ($p = 0,520$). Другим потенциальным фактором риска может быть ИМТ [96]. Однако в работе Thomas С. и соавт., продемонстрировали отсутствие влияния ИМТ на развитие симптоматических ЛК [125]. Наши данные это подтверждают, ИМТ достоверно не влиял на развитие лимфатических осложнений: при РПЭ с ТЛАЭ ($p=0,086$), при РЦЭ с ТЛАЭ ($p=0,406$).

Доступ при оперативном вмешательстве играет немаловажную роль в возникновении лимфатических осложнений. Можно предположить, что трансперитонеальный доступ, вследствие имеющегося сообщения малого таза с брюшной полостью, способствует меньшему проценту развития лимфатических осложнений. Исследования, проведенные Porpiglia F. и соавт., Chung J.S. и соавт., демонстрируют преимущество трансперитонеального доступа перед экстраперитонеальным [49; 108]. В статье, опубликованной Stolzenburg J.U. и соавт., выполняли двустороннюю перитонеальную фенестрацию в конце экстраперитонеальной РПЭ с ТЛАЭ у 50 пациентов и сравнивали их с 50 пациентами, у которых брюшина оставалась нетронутой. Количество и процент сформированных лимфатических кист были следующими: 1 группа – 3 (6 %); 2 группа – 16 (32 %), ($p < 0,001$) [121]. В нашем исследовании мы сравнили две группы пациентов по количеству развившихся лимфатических осложнений: 1

группа – после ПЛРПЭ без формирования брюшинного лоскута; 2 группа – после ПЛРПЭ с формированием брюшинного лоскута и ЛРПЭ с формированием брюшинного лоскута. Мы объединили ПЛРПЭ с формированием брюшинного лоскута и ЛРПЭ с формированием брюшинного лоскута в одну группу, так как в обоих случаях брюшина обеспечивает физиологическую реабсорбцию лимфы, что способствует профилактике развития лимфатических осложнений. Частота развития лимфатических осложнений была выше в группе ПЛРПЭ без формирования брюшинного лоскута, в которую вошли 53 пациента из 101 по сравнению с группой ПЛРПЭ с формированием брюшинного лоскута, включавшую 18 пациентов из 102, и с группой ЛРПЭ, которую составили 14 пациентов из 102, ($p = 0,028$). В ходе многофакторного анализа ПЛРПЭ без формирования брюшинного лоскута (отношение шансов 0,375; 95 % доверительный интервал 0,203 - 0,693; $p = 0,0019$) осталась независимым предиктором развития лимфатических осложнений [25].

Одним из факторов риска, который может потенциально увеличивать риск развития лимфатических осложнений, является выполнение расширенной ТЛАЭ по сравнению со стандартной. Расширенная ТЛАЭ даёт прогностически важную информацию, которую нельзя получить другими доступными способами в настоящее время. При такой степени лимфодиссекции становится возможным правильное стадирование поражённых лимфатических узлов в 94% случаев [90]. В исследовании, проведённом Musch M. и соавт., расширенная лимфаденэктомия являлась фактором риска развития симптоматических ЛК ($p < 0,0001$) [97]. Thomas C. и соавт., продемонстрировали влияние независимого фактора риска - количества удалённых лимфатических узлов на развитие симптоматических ЛК. Медиана удалённых лимфатических узлов составила 13 у пациентов с симптоматическими ЛК по сравнению с 10 у пациентов без симптоматических ЛК ($p = 0,005$) [125].

Логично предположить, что при расширенной ТЛАЭ количество удалённых лимфатических узлов будет больше по сравнению с количеством узлов удалённых после стандартной ТЛАЭ. Однако у пациентов не существует стандартного

набора лимфатических узлов в фиброзно-жировой ткани малого таза [134]. Также одним из факторов, который может влиять на оценку количества лимфатических узлов является способ, которым патологоанатомы оценивают лимфатические узлы малого таза [37]. Из этого можно сделать вывод, что при удалении большого количества ЛУ будет выше вероятность развития лимфатических осложнений. Эта корреляция, скорее всего, зависит от самого факта выполнения тазовой лимфодиссекции, нежели от конкретного числа удалённых лимфатических узлов.

Частота развития лимфатических осложнений после РПЭ с лимфодиссекцией была выше в группе с расширенной ТЛАЭ, в которую вошли 55 пациента из 100, по сравнению с группой со стандартной ТЛАЭ, включавшую 30 пациентов из 103 соответственно, ($p < 0,001$). Медиана удалённых лимфатических узлов составила 17 у пациентов с лимфатическими осложнениями по сравнению с 13 у пациентов без лимфатических осложнений ($p = 0,004$). В ходе многофакторного анализа расширенная ТЛАЭ (отношение шансов 0,373; 95 % доверительный интервал 0,202 - 0,690; $p = 0,0018$), количество удалённых лимфатических узлов > 11 (отношение шансов 0,944; 95 % доверительный интервал 0,903 - 0,986; $p = 0,0095$) остались независимыми предикторами развития лимфатических осложнений после РПЭ с ТЛАЭ [25].

При РЦЭ с лимфодиссекцией частота развития лимфатических осложнений была также 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, ($p < 0,008$). Медиана удалённых лимфатических узлов составила 15 у пациентов с лимфатическими осложнениями по сравнению с 11 у пациентов без лимфатических осложнений ($p < 0,001$). В ходе многофакторного анализа расширенная ТЛАЭ (отношение шансов 0,72; 95 % доверительный интервал 0,57 - 0,91; $p = 0,006$), количество удалённых лимфатических узлов > 12 (отношение шансов 0,17; 95 % доверительный интервал 0,37 - 0,80; $p = 0,025$) остались независимыми предикторами развития лимфатических осложнений после РЦЭ с ТЛАЭ [24].

В проспективном рандомизированном исследовании Danuser H. и соавт., предикторами развития симптоматических ЛК являлось наличие метастатического поражения лимфатических узлов ($p < 0,02$) и отсутствие или раннее удаление (на 1 сутки) страховых дренажей ($p < 0,05$) после ПЛРПЭ с расширенной ТЛАЭ [56]. В нашей работе при РПЭ с ТЛАЭ мы получили похожие данные, но всё же положительные лимфатические узлы и отсутствие страховых дренажей не показали достоверной статистической значимости. Частота развития лимфатических осложнений была выше в группе пациентов, которые имели положительными лимфатические узлы у 22 из 44 (50 %), по сравнению с группой пациентов с отрицательными лимфатическими узлами у 63 из 159 (39,6 %), ($p = 0,219$). В группе пациентов, которым не устанавливали страховые дренажи, частота развития лимфатических осложнений была выше у 14 из 27 (51,8 %), по сравнению с группой в которой устанавливались страховые дренажи у 71 из 176 (40,3 %), ($p = 0,358$) [25]. При РЦЭ с ТЛАЭ частота развития лимфатических осложнений была так же выше в группе пациентов, которые имели положительные лимфатические узлы у 7 из 13 (53,8 %), по сравнению с группой пациентов с отрицательными лимфатическими узлами у 22 из 47 (46,8 %), ($p = 0,470$). Однако при РЦЭ с ТЛАЭ в группе пациентов, которым не устанавливали страховые дренажи, частота развития лимфогенных осложнений была меньше у 2 из 14 (14,3 %), по сравнению с группой в которой устанавливались страховые дренажи у 27 из 46 (58,7 %), ($p = 0,639$) [24].

При радикальной простатэктомии с ТЛАЭ нами не было обнаружено статистически значимой разницы между объёмом предстательной железы ($p = 0,981$), уровнем простат-специфического антигена ($p = 0,903$), анестезиологическим риском по ASA ($p = 0,315$), стадией первичной опухоли ($p = 0,093$), индексом Глисона ($p = 0,755$), неоадьювантной гормональной терапией ($p = 0,085$), временем операции ($p = 0,191$), кровопотерей во время операции ($p = 0,094$) [25]. А при радикальной цистэктомии с ТЛАЭ не было обнаружено статистически значимой разницы между полом пациентов ($p = 0,697$), анестезиологическим риском по ASA ($p = 0,255$), стадией первичной опухоли ($p =$

0,653), степенью злокачественности опухоли ($p = 0,601$), неoadьювантной химиотерапией ($p = 0,883$), видом операции ($p = 0,297$), методом деривации ($p = 0,117$), временем операции ($p = 0,959$), кровопотерей во время операции ($p = 0,261$) [24].

В связи с этим предложены различные методы профилактики развития лимфатических осложнений. Снизить их процент можно с помощью хорошей герметизации лимфатических сосудов (клипсы и ультразвуковой/биполярный инструменты) во время ТЛАЭ, блокируя лимфоотток от нижних конечностей и тем самым предотвращая накопление лимфатической жидкости в полости малого таза. Поскольку в лимфе содержатся факторы свёртывания, использование гемостатических средств, таких как FloSeal®, TachoSil® и Arista®АН, может уменьшить время закрытия афферентных лимфатических сосудов и снизить частоту образования ЛК [63; 131].

В ретроспективном исследовании Tsuda N. и соавт., сравнили перевязывание лимфатических сосудов ($n = 134$) и биполярную коагуляцию ($n = 187$) при радикальной гистерэктомии с ТЛАЭ. Авторы получили следующие результаты: процент образования лимфатических кист (симптоматических и асимптоматических) в группе с перевязыванием лимфатических сосудов составил 56 % (75 пациентов), а в группе с использованием биполярного инструмента 18% (33 пациента), ($p < 0,01$). Также при многофакторном анализе статистическая значимость составила ($p < 0,001$). Перевязывание лимфатических сосудов приводило к увеличению риска развития ЛК практически в 6 раз (отношение шансов 5,61; 95 % доверительный интервал 3,38 - 9,47). В данной работе пациенткам не проводили перитонизацию после радикальной гистерэктомии с ТЛАЭ [129].

Наши данные подтверждают результаты предыдущего исследования. Мы изучили 60 случаев РЦЭ с ТЛАЭ. В первой группе ($n = 30$) использовали клипсы, во второй группе ($n = 30$) использовали ультразвуковой/биполярный инструменты. Процент лимфатических осложнений в первой группе составил 66,7 % (20 пациентов), а во второй группе – 30 % (9 пациентов), ($p = 0,004$). При

многофакторном анализе статистическая значимость составила ($p = 0,014$), высокое (отношение шансов 6,83; 95 % доверительный интервал 1,48 - 31,49) наблюдалось при лигировании лимфатических сосудов клипсами, в то время как низкое (отношение шансов 0,14; 95 % доверительный интервал 0,03 - 0,67) было обнаружено при использовании термических инструментов [24].

Однако следует отметить, что на полученные результаты могли повлиять следующие факторы: количество удалённых лимфатических узлов и трансперитонеальный доступ. Действительно в группе, где использовался термический способ, имеется тенденция к уменьшению количества удалённых лимфатических узлов по сравнению с группой, где применялись клипсы, статистический показатель приближается к 0,05 ($p = 0,061$). Также, возможно, существенную роль в снижении рисков развития лимфатических осложнений у больных после РЦЭ мог иметь факт применения трансперитонеального доступа, вследствие реабсорбирующей способности париетальной и висцеральной брюшины.

Что касается оперативного лечения симптоматических ЛК, то в исследовании W. Y. Khoder и соавт. было продемонстрировано преимущество лапароскопической марсупиализации в лечении симптоматических ЛК, которые не были восприимчивы к консервативной тактике или к чрескожному дренированию ЛК под ультразвуковым контролем. Из 105 пациентов, которым выполнили лапароскопическую марсупиализацию, лишь у 3 (2,9 %) данная техника была неэффективна. Авторы связывают это с недостаточным формированием перитонеального окна в ЛК. Двум пациентам была выполнена повторная лапароскопическая марсупиализация, одному потребовалось открытое вмешательство [80].

В нашем исследовании чрескожное дренирование ЛК под ультразвуковым контролем с установкой дренажа в полость кисты было выполнено 13 пациентам (65 %), лапароскопическая марсупиализация ЛК в 3 случаях (15 %), открытая марсупиализация 3 пациентам (15 %). У 1 больного (5 %) лечение было консервативным. Из 13 пациентов, которым было выполнено чрескожное

дренирование ЛК под ультразвуковым контролем с установкой дренажа в полость кисты, у 2 из них (15,4 %) развились повторные симптоматические ЛК и мы применили лапароскопическую марсупиализацию, которая оказалась успешной. Всего было выполнено 8 операций по иссечению стенки лимфоцеле – лапароскопическая/открытая марсупиализация [23].

Заключение

Главной задачей, поставленной перед началом диссертационного исследования, была всесторонняя оценка факторов риска и методов профилактики развития лимфогенных осложнений после онкоурологических операций на органах малого таза, у пациентов, которым была выполнена радикальная простатэктомия или радикальная цистэктомия. Удаление тазовых лимфатических узлов при этих операциях представляет собой наиболее надёжный метод диагностики метастатического поражения лимфатических узлов и не может быть заменён альтернативными методами визуализации на сегодняшний день. Однако выполнение таких операций сопровождается развитием осложнений, и самые частые из них лимфогенные. В нашем исследовании практически у каждого второго пациента были отмечены данные осложнения.

Сейчас мы более подробно остановимся на тех факторах риска, которые вызывают наибольший интерес. Средний возраст всех пациентов с лимфогенными осложнениями был равен 65 лет. Развитие осложнений у данного контингента может быть связано с тем, что у пожилых пациентов, в большинстве случаев, отмечается синдром недостаточности питания, а также пониженный уровень белков в крови (гипоальбуминемия и гипопроteinемия), что приводит к снижению способности к заживлению и восстановлению репаративных свойств травмированных тканей. Средний индекс массы тела всех пациентов также был выше нормы и составил 27 кг/м^2 , и можно предположить, что у пациентов с лишним весом интерстициальная жидкость, дренируемая лимфатическими сосудами, имеет увеличенный лимфатический поток и приводит к увеличению риска развития лимфогенных осложнений.

Два фактора риска, которые продемонстрировали статистическую значимость: выполнение расширенной тазовой лимфодиссекции и удаление большого количества лимфатических узлов. Медиана удалённых лимфатических узлов в группах, где развились лимфатические осложнения, составила 15 и 17 лимфатических узлов, соответственно. Связано это с тем, что при расширенной

тазовой лимфаденэктомии и при удалении большого количества лимфатических узлов, происходит обширное повреждение лимфатического русла, что приводит к постоянному лимфооттоку из афферентных лимфатических сосудов, и соответственно к развитию лимфатических осложнений. Также была выявлена корреляционная связь между количеством удалённых лимфатических узлов и степенью лимфаденэктомии. Статус лимфатических узлов в свою очередь тоже имел значение. Частота развития лимфатических осложнений была выше в группе пациентов, у которых было метастатическое поражение лимфатических узлов, по сравнению с группой пациентов у которых метастатического поражения не наблюдалось. Обнаружение метастатического поражения лимфатических узлов напрямую соотносится со степенью тазовой лимфодиссекции. Это означает, что, если до операции ожидается вовлечение лимфатических узлов, у оперирующего хирурга больше шансов сделать более широкую лимфодиссекцию, тем самым увеличив потенциальный риск развития лимфатических осложнений.

В отношении дренирования малого таза страховыми дренажами мы получили неоднозначные результаты. Поэтому если гемостаз был выполнен адекватно, при РПЭ сформирован надёжный уретро-везикальный анастомоз, а при РЦЭ конduit, то вполне разумно отказаться от рутинного дренирования малого таза. Риски, связанные со страховыми дренажами, превышают их профилактическую ценность.

После того как все факторы риска были проанализированы, возник вопрос, какие методы профилактики можно применить с целью снижения частоты развития лимфогенных осложнений после онкоурологических операций на органах малого таза. Первый фактор риска, на который можно повлиять это экстраперитонеальный доступ при радикальной простатэктомии с тазовой лимфодиссекцией. Так как экстраперитонеальный доступ не позволяет лимфатической жидкости обратно реабсорбироваться в брюшной полости, это ведёт к её накоплению и развитию осложнений. Поэтому мы создали способ профилактики развития лимфогенных осложнений после радикальной

простатэктомии, а именно формирование париетального брюшинного лоскута с последующей его фиксацией к лоннопростатическим связкам.

При радикальной цистэктомии мы сравнили два способа лигирования лимфатических сосудов во время тазовой лимфодиссекции: механический (клипсы) и термический (ультразвуковой/биполярный инструменты). При выполнении тазовой лимфодиссекции, мы особое внимание уделяли лигированию лимфатических сосудов следующих зон: 1) на уровне бедренного канала, на вентральной стенке наружных подвздошных сосудов; 2) на уровне запирающей ямки; 3) в области бифуркации общих подвздошных сосудов, краниально к внутренним подвздошным сосудам и медиальнее наружных подвздошных сосудов.

Сравнение нами двух методов лигирования лимфатических сосудов продемонстрировало, что использование термических инструментов является более эффективным методом профилактики развития лимфогенных осложнений. Так как при наложении клипс, они травмируют лимфатический сосуд с окружающей его тканью и могут быть смещены при последующих манипуляциях во время оперативного вмешательства. Также клипсы лигируют только большие сосуды, минимально воздействуя на микроскопическую сосудистую и лимфатическую сети.

Однако недостаточно просто знать факторы риска развития лимфогенных осложнений и проводить их профилактику, нужно ещё прогнозировать их развитие, то есть думать на перспективу, иметь в арсенале определённую концепцию. Для этого мы создали математическую модель прогнозирования, которая помогает на ранних этапах диагностировать и проводить соответствующее лечение пациентов. Чувствительность данной модели в плане предсказания лимфогенных осложнений составила 81,18 %, а специфичность – 87,29 %. Что указывает на очень хорошее качество модели для прогнозирования развития осложнений.

Тем не менее, если всё-таки лимфатические осложнения развились, то врачу-урологу необходимо правильно диагностировать и провести оперативное

лечение. И самым частым типом лимфогенных осложнений, который требует активной тактики ведения пациента, являются симптоматические лимфатические кисты. Клинико-анатомическая классификация лимфоцеле включает в себя: паравазально-подвздошные, паравезикальные, превезикальные, тазово-забрюшинные. Анатомическое расположение симптоматических лимфатических кист влияет на клиническую картину и выбор метода оперативного вмешательства.

При выборе оперативного лечения симптоматических лимфатических кист, как было сказано выше, нужно определиться с анатомическим расположением с помощью визуализирующих методов. При оперативном лечении симптоматических лимфатических кист методом выбора является выполнение чрескожного дренирования лимфоцеле под ультразвуковым контролем с установкой дренажа. Однако, при инфицированных лимфатических кистах и кистах, которые рецидивировали – лапароскопическая марсупиализация.

Таким образом, суммируя все вышесказанное, нами была проведена комплексная и всеобъемлющая работа по выявлению факторов риска и разработке методов профилактики развития лимфогенных осложнений при онкоурологических операциях на органах малого таза.

Выводы

1. Частота развития лимфогенных осложнений после радикальной простатэктомии с тазовой лимфаденэктомией составляет 41,9 %. Основные виды лимфогенных осложнений: лимфорея - 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: лимфорея - 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 ($p < 0,001$). Объём 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 клинико-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 сокращений и условных обозначений

ASA (англ. American Society of Anesthesiologist) – оценка физического состояния по опроснику Американского Общества Анестезиологов

CIS (англ. Carcinoma in situ) – «плоская опухоль»

ИЕФ-5 (англ. International Index of Erectile Function 5) – международный индекс эректильной функции

IPSS (англ. International Prostate Symptom Score) – международный индекс суммарной оценки заболеваний предстательной железы

ISUP (англ.) – гистологическая прогностическая классификация РПЖ международной ассоциации уропатологов

QoL (англ. Quality of Life) – качество жизни

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения

ИМТ – индекс массы тела

ЛК – лимфатическая киста

ЛРПЭ – лапароскопическая радикальная простатэктомия

ЛУ – лимфатический узел

МНО – международное нормализованное отношение

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

НМГ – низкомолекулярные гепарины

ПлРПЭ – позадилоная радикальная простатэктомия

ПСА – простат-специфический антиген

РАРПЭ – робот-ассистированная радикальная простатэктомия

РМП – рак мочевого пузыря

РОГК – рентген органов грудной клетки

РПЖ – рак предстательной железы

РПЭ – радикальная простатэктомия

РФ – Российская Федерация

РЦЭ – радикальная цистэктомия

США – Соединенные Штаты Америки

ТГВ – тромбоз глубоких вен нижних конечностей

ТЛАЭ – тазовая лимфаденэктомия

ТРУЗИ – трансректальное ультразвуковое исследование

ТЭЛА – тромбоэмболия лёгочной артерии

УЗДГ – ультразвуковая доплерография сосудов нижних конечностей

УЗИ – ультразвуковое исследование

Список литературы

1. Алексеев, Б. Я. Хирургическое лечение больных локализованным и местно-распространённым раком предстательной железы: результаты одноцентрового исследования / Б. Я. Алексеев, К. М. Ньюшко, А. А. Крашенинников [и др.] // РМЖ – 2017. – № 27. – С. 2019–2025.
2. Алексеев, Б. Я. Целесообразно ли выполнение расширенной тазовой лимфаденэктомии больным мышечно-инвазивным и местно-распространённым раком мочевого пузыря? / Б. Я. Алексеев, М. П. Головащенко, А. С. Калпинский [и др.] // Сборник научных работ III Петербургского международного онкологического форума "Белые ночи 2017". Санкт-Петербург – 2017. – С. 202–203.
3. Алексеев, Б. Я. Частота и локализация метастазов в лимфатических узлах при выполнении радикальной простатэктомии и расширенной тазовой лимфаденэктомии у больных раком предстательной железы / Б. Я. Алексеев, К. М. Ньюшко, Н. В. Воробьев [и др.] // Онкоурология – 2012. – № 1. – С. 77–81.
4. Аль-Шукри, С. Х. Анализ осложнений радикальной простатэктомии / С. Х. Аль-Шукри, Е. С. Невирович, И. В. Кузьмин [и др.] // Нефрология – 2014. – Т. 18. – № 2. – С. 85–88.
5. Аляев, Ю. Г. Молекулярная патология рака предстательной железы: диагностическая и прогностическая значимость основных маркеров / Ю. Г. Аляев, Е. А. Безруков, П. А. Шестиперов // Онкоурология – 2006. – № 2. – С. 45–51.
6. Басиашвили, Г. Т. Прогнозирование и профилактика осложнений у пациентов после радикальной простатэктомии / Г. Т. Басиашвили, И. Г. Гатауллин, Г. Р. Хайруллина // Аспирантский вестник поволжья – 2018. – № 1 (2). – С. 97–103.
7. Велиев, Е. И. Рак предстательной железы высокого риска: онкологическая эффективность радикальной простатэктомии / Е. И. Велиев, Е. А. Соколов, О. Б. Лоран [и др.] // Онкоурология – 2014. – № 1. – С. 53–57.

8. Ганцев, Ш. Х. Микрохирургические методы исследования патологии лимфатической системы *ex vivo* при раке молочной железы / Ш. Х. Ганцев, М. А. Татунов, К. Ш. Ганцев [и др.] // Сибирский онкологический журнал – 2019. – № 8 (3). – С. 71–77.
9. Глыбочко, П. В. Технические особенности радикальной простатэктомии / П. В. Глыбочко, Ю. Г. Аляев, Е. А. Безруков [и др.] // Вопросы урологии и андрологии – 2016. – Т. 4. – № 1. – С. 49–53.
10. Даренков, С. П. Современные тенденции в выборе метода деривации мочи у пациентов после радикальной цистэктомии по поводу инвазивного рака мочевого пузыря / С. П. Даренков, А. А. Проскоков, А. А. Агабекян [и др.] // Урология – 2019. – № 6. – С. 120–124.
11. Каприн, А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, А. О. Шхзадова // Москва: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава России – 2020. – С. 9, 12, 18, 135, 136.
12. Каприн, А. Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, А. О. Шхзадова // Москва: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава России – 2020. – С. 29.
13. Коган, М. И. Тазовая лимфаденэктомия при раке предстательной железы / М. И. Коган, В. А. Перепечай, В. Л. Медведев // Материалы X Российского съезда урологов. Москва – 2002. – С. 436–437.
14. Котов, С. В. Радикальная простатэктомия у пациентов группы высокого и очень высокого риска рака предстательной железы / С. В. Котов, Р. А. Перов, Н. А. Мартьянова [и др.] // Материалы XIV Конгресса Российского общества урологов. Саратов – 2014. – С. 167–168.
15. Кузник, Б. И. Свертываемость и фибринолитическая активность лимфы / Б. И. Кузник, Ю. М. Левин // Гематология и трансфузиология – 2012. – № 57 (5). – С. 42–47.

16. Лопаткин, Н. А. Радикальное лечение инвазивного рака мочевого пузыря / Н. М. Лопаткин, С. П. Даренков, И. В. Чернышев [и др.] // Урология – 2003. – № 4. – С. 3–8.
17. Лоран, О. Б. Функциональные результаты и качество жизни пациентов после формирования ортотопического мочевого пузыря / О. Б. Лоран, И. В. Серегин, А. В. Серегин [и др.] // Анналы хирургии – 2014. – Т. 3. – № 14. – С. 19–25.
18. Матвеев, В. Б. Спасительная цистэктомия у больных переходноклеточным раком мочевого пузыря / В. Б. Матвеев, М. И. Волкова, К. М. Фигурин [и др.] // Онкоурология – 2009. – № 1. – С. 27–31.
19. Ньюшко, К. М. Способ профилактики лимфореи и лимфокист у больных раком предстательной железы после хирургического лечения / К. М. Ньюшко, А. А. Крашенинников, М. З. Темиргереев [и др.] // Патент РФ № 2674976 С2. – 2018.
20. Ньюшко, К. М. Сравнение эффективности лапароскопической и открытой радикальной простатэктомии: объединённый анализ результатов лечения больных раком предстательной железы в 3 федеральных центрах / К. М. Ньюшко, В. П. Перепухов, П. С. Козлова [и др.] // Онкоурология – 2021. – Т. 17. – № 1. – С. 45–53.
21. Петров, С. Б. Значение и объем тазовой лимфаденэктомии в лечении больных раком мочевого пузыря / С. Б. Петров, В. Д. Король, С. А. Рева [и др.] // Онкоурология – 2008. – № 4. – С. 65–70.
22. 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 [и др.] // Онкоурология – 2020. – № 16 (2). – С. 144 – 151.
23. 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.

24. 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 [и др.] // Онкоурология – 2021. – № 17 (2). – С. 93 – 102.
25. 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.
26. Пушкарь, Д. Ю. Определение стадии рака предстательной железы до и после радикальной простатэктомии / Д. Ю. Пушкарь, А. Н. Берников, А. В. Бормотин // Урология – 2003. – № 4. – С. 60–69.
27. Роговская, Т. Т. Лимфатические кисты после хирургического лечения онкогинекологических больных: факторы риска, диагностика и лечение / Т. Т. Роговская, И. В. Берлев // Опухоли женской репродуктивной системы – 2018. – № 14 (4). – С. 72–9.
28. Юдин, В. А. Лечение лимфедемы конечностей (обзор литературы) / В. А. Юдин, И. Д. Савкин // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова – 2015. – № 4. – С. 145–153.
29. Ярема, И. В. Послеоперационная наружная трансабдоминальная гиперлимфорея (клиническое наблюдение) / И. В. Ярема, С. А. Фурсов, С. А. Пульников [и др.] // Общая реаниматология – 2020. – № 16 (5). – С. 37–44.
30. Ahmed, S. Thoracoscopic thoracic duct ligation / S. Ahmed, M. S. Sancheti, A. Pickens // Oper. Tech. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2012. – N. 17. – P. 292–301.
31. Akand, M. Transperitoneal versus Extraperitoneal robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: a prospective single surgeon randomized comparative study / M. Akand, T. Erdogru, E. Avci [et al.] // Int. J. Urol. – 2015. – N. 22. – P. 916–21.

32. Alago, Jr. W. Management of postoperative lymphoceles after lymphadenectomy: percutaneous catheter drainage with and without povidone-iodine sclerotherapy / Jr. W. Alago, A. Deodhar, H. Michell [et al.] // *Cardiovasc Intervent Radiol.* – 2013. – N. 36 (2). – P. 466–71.
33. Babjuk, M. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2013 / M. Babjuk, M. Burger, R. Zigeuner [et al.] // *Eur. Urol.* – 2013. – N. 64. – P. 639–53.
34. Bader, P. Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure? / P. Bader, F. C. Burkhard, R. Markwalder [et al.] // *J. Urol.* – 2003. – N. 169. – P. 849–54.
35. Beyer, J. Incidence, risk profile and morphological pattern of venous thromboembolism after prostate cancer surgery / J. Beyer, S. Wessela, O. W. Hakenberg [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2009. – N. 7 (4). – P. 597–604.
36. Bianchi, L. Pelvic lymph node dissection in prostate cancer: indications, extent and tailored approaches / L. Bianchi, G. Gandaglia, N. Fossati [et al.] // *Urologia* – 2017. – N. 84. – P. 9–19.
37. Bochner, B. H. Prospectively packaged lymph node dissections with radical cystectomy: evaluation of node count variability and node mapping / B. H. Bochner, D. Cho, H. W. Herr [et al.] // *J Urol.* – 2004. – N. 172 (4 Pt 1). – P. 1286–90.
38. Boga, M. S. The effect of peritoneal re-approximation on lymphocele formation in transperitoneal robot-assisted radical prostatectomy and extended pelvic lymphadenectomy / M. S. Boğa, M. G. Sönmez, K. Karamık [et al.] // *Turk. J. Urol.* – 2020 Nov. – N. 46 (6). – P. 460–467.
39. Box, G. N. Comparative study of in vivo lymphatic sealing capability of the porcine thoracic duct using laparoscopic dissection devices / G. N. Box, H. J. Lee, J. B. Abraham [et al.] // *J. Urol.* 2009. – N. 181 (1). – P. 387–91.
40. Briganti, A. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores / A. Briganti, A. Larcher, F. Abdollah [et al.] // *Eur. Urol.* – 2012. – N. 61. – P. 480–7.

41. Brössner, C. Does extended lymphadenectomy increase the morbidity of radical cystectomy? / C. Brössner, A. Pycha, A. Toth [et al.] // *BJU Int.* – 2004 Jan. – N. 93 (1). – P. 64–6.
42. Bruins, H. M. The impact of the extent of lymphadenectomy on oncologic outcomes in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review / H. M. Bruins, E. Veskimae, V. Hernandez [et al.] // *Eur. Urol.* – 2014. – N. 66. – P. 1065–77.
43. Bründl, J. Peritoneal Flap in Robot-Assisted Radical Prostatectomy / J. Bründl, S. Lenart, G. Stojanoski [et. al.] // *Dtsch. Arztebl. Int.* – 2020 Apr. – N. 117 (14). – P. 243–250.
44. Capitanio, U. How can we predict lymphorrhoea and clinically significant lymphocoeles after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy? Clinical implications / U. Capitanio, F. Pellucchi, A. Gallina [et al.] // *BJU Int.* – 2011. – N. 107 (7). – P. 1095–101.
45. Cellina, M. Secondary Lymphedema Following Radical Prostatectomy: Noncontrast Magnetic Resonance Lymphangiography Assessment and Vascularized Lymph Node Transfer / M. Cellina, C. Martinenghi, D. Gibelli. [et al.] // *Ann. Plast. Surg.* – 2020 Nov. – N. 85 (5). – P. 12–18.
46. Chalmers, D. J. Does heparin prophylaxis reduce the risk of venous thromboembolism in patients undergoing robot-assisted prostatectomy? / D. J. Chalmers, K. R. Scarpato, I. Staff [et al.] // *J. Endourol.* – 2013. – N. 27 (6). – P. 800–3.
47. Chang, S. S. Treatment of NonMetastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: AUA/ASCO/ASTRO/SUO Guideline / S. S. Chang, B. H. Bochner, R. Chou [et al.] // *J. Urol.* – 2017. – N. 198. – P. 552–9.
48. Chenam, A. Prospective randomised non-inferiority trial of pelvic drain placement vs no pelvic drain placement after robot-assisted radical prostatectomy / A. Chenam, B. Yuh, A. Zhumkhawala [et. al.] // *BJU international* – 2018. – N. 121 (3). – P. 357–364.

49. Chung, J. S. Comparison of Oncological Results, Functional Outcomes, and Complications for Transperitoneal Versus Extraperitoneal Robot-Assisted Radical Prostatectomy: A Single Surgeon's Experience / J. S. Chung, W. T. Kim, W. S. Ham [et al.] // *Journal of endourology* – 2011. – N. 25 (5). – P. 787–792.
50. Cimino, S. Comparison between Briganti, Partin and MSKCC tools in predicting positive lymph nodes in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis / S. Cimino, G. Reale, T. Castelli [et al.] // *Scand. J. Urol.* – 2017. – N. 51. – P. 345–50.
51. Clark, P. B. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder / P. B. Clark // *Br. J. Urol.* – 1978 Dec. – N. 50 (7). – P. 492–5.
52. Clark, P. E. Bladder cancer / P. E. Clark, N. Agarwal, M. C. Biagioli [et al.] // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* – 2013. – N. 11. – P. 446–75.
53. Clark, T. Randomized prospective evaluation of extended versus limited lymph node dissection in patients with clinically localized prostate cancer / T. Clark, D. J. Parekh, M. S. Cookson [et al.] // *J. Urol.* – 2003. – N. 169. – P. 145–7.
54. Crawford, E. D. The use of artificial intelligence technology to predict lymph node spread in men with clinically localized prostate carcinoma / E. D. Crawford, J. T. Batuello, P. Snow [et al.] // *Cancer* – 2000 May – N. 88 (9). – P. 2105–9.
55. Dal Moro, F. P.L.E.A.T. - Preventing Lymphocele Ensuring Absorption Transperitoneally: A Robotic Technique / F. Dal Moro, F. Zattoni // *Urology* – 2017. – N. 110. – P. 244–247.
56. Danuser, H. Extended pelvic lymphadenectomy and various radical prostatectomy techniques: is pelvic drainage necessary? / H. Danuser, G. B. Di Pierro, P. Stucki [et al.] // *BJU Int.* – 2013. – N. 111 (6). – P. 963–9.
57. Davis, J. W. Learning Curve Assessment of Robot-Assisted Radical Prostatectomy Compared with Open-Surgery Controls from the Premier Perspective Database / J.W. Davis, U. S. Kreaden, Gabbert J. [et al.] // *J. Endourol.* – 2014 May – N. 28 (5). – P. 560–6.

58. Deutsch, S. Clinical Importance of a Peritoneal Interposition Flap to Prevent Symptomatic Lymphoceles after Robot-Assisted Radical Prostatectomy and Pelvic Lymph Node Dissection: A Systematic Review and Meta-Analysis / S. Deutsch, B. Hadaschik, S. Lebentrau [et al.] // *Urol. Int.* – 2021 Feb. – N. 10. – P. 1–7.
59. Donohue, R. E. Pelvic lymph node dissection. Guide to patient management in clinically locally confined adenocarcinoma of prostate / R. E. Donohue, J. H. Mani, J. A. Whitesel [et al.] // *Urology* – 1982. – N. 20. – P. 559–65.
60. Fossati, N. The Benefits and Harms of Different Extents of Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review / N. Fossati, P. M. Willemse, T. Van den Broeck [et al.] // *Eur. Urol.* – 2017 Jul. – N. 72 (1). – P. 84–109.
61. Froehner, M. Perioperative complications after radical prostatectomy: open versus robot-assisted laparoscopic approach / M. Froehner, V. Novotny, R. Koch [et al.] // *Urol. Int.* – 2013. – N. 90. – P. 312–5.
62. Gandaglia, G. A Novel Nomogram to Identify Candidates for Extended Pelvic Lymph Node Dissection Among Patients with Clinically Localized Prostate Cancer Diagnosed with Magnetic Resonance Imaging-targeted and Systematic Biopsies / G. Gandaglia, G. Ploussard, M. Valerio [et al.] // *Eur. Urol.* – 2019. – N. 75. – P. 506–14.
63. Garayev, A. Effect of Autologous Fibrin Glue on Lymphatic Drainage and Lymphocele Formation in Extended Bilateral Pelvic Lymphadenectomy in Robot-Assisted Radical Prostatectomy / A. Garayev, O. Aytac, H. H Tavukcu [et al.] // *J. Endourol* – 2019 Sep. – N. 33 (9). – P. 761–766.
64. Gervasi, L. A. Prognostic significance of lymph nodal metastases in prostate cancer / L. A. Gervasi, J. Mata, J.D. Easley [et al.] // *J. Urol.* – 1989 Aug. – N. 142. – P. 332–6.
65. Ghazi, A. Complications associated with extraperitoneal robot-assisted radical prostatectomy using the standardized Martin classification / A. Ghazi, E. Scosyrev, H. Patel [et al.] // *Urology* – 2013. – N. 81 (2). – P. 324–31.

66. Gilbert, D. R. Evaluation of Absorbable Hemostatic Powder for Prevention of Lymphoceles Following Robotic Prostatectomy With Lymphadenectomy / D. R. Gilbert, J. Angell, R. Abaza [et. al.] // *Urology* – 2016. – N. 98. – P. 75–80.
67. Goßler, C. High BMI, Aggressive Tumours and Long Console Time Are Independent Predictive Factors for Symptomatic Lymphocele Formation after Robot-Assisted Radical Prostatectomy and Pelvic Lymph Node Dissection / C. Goßler, M. May, J. Breyer [et al.] // *Urol. Int.* – 2021 Apr. – N. 105 (5–6). – P. 453–459.
68. Gotto, G. T. Predictors of symptomatic lymphocele after radical prostatectomy and bilateral pelvic lymph node dissection / G. T. Gotto, L. H. Yunis, B. Guillonneau [et. al.] // *International journal of urology: official journal of the Japanese Urological Association* – 2011. – N. 18 (4). – P. 291–296.
69. Grada, A. A. Lymphedema: pathophysiology and clinical manifestations / A. A. Grada, T. J. Phillips // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2017. – N. 77. – P. 1009–1020.
70. Grande, P. Prospective randomized trial comparing titanium clips to bipolar coagulation in sealing lymphatic vessels during pelvic lymph node dissection at the time of robot-assisted radical prostatectomy / P. Grande, G. B. Di Pierro, L. Mordasini [et al.] // *Eur. Urol.* – 2017. – N. 71. – P. 155–8.
71. Gschwend, J. E. Extended Versus Limited Lymph Node Dissection in Bladder Cancer Patients Undergoing Radical Cystectomy: Survival Results from a Prospective, Randomized Trial / J. E. Gschwend, M. M. Heck, J. Lehmann [et al.] // *Eur. Urol.* – 2019 Apr. – N. 75 (4). – P. 604–611.
72. Hautmann, R. E. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients / R. E. Hautmann, R. C. de Petriconi, C. Pfeiffer [et al.] // *Eur. Urol.* – 2012. – N. 61. – P. 1039–47.
73. Heidenreich, A. Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy / A. Heidenreich, C. H. Ohlmann, S. Polyakov // *Eur. Urol.* – 2007 Jul. – N. – 52 (1). – P. 29–37.

74. Horovitz, D. Rate of Symptomatic Lymphocele Formation After Extraperitoneal vs Transperitoneal Robot-Assisted Radical Prostatectomy and Bilateral Pelvic Lymphadenectomy / D. Horovitz, X. Lu, C. Feng [et. al.] // *Journal of endourology* – 2017. – N. 31 (10). – P. 1037–1043.
75. Hu, J. C. Role of surgeon volume in radical prostatectomy outcomes / J. C. Hu, K. F. Gold, C. L. Pashos [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – N. 21 (3). – P. 401–5.
76. Hu, J. C. Temporal trends in radical prostatectomy complications from 1991 to 1998 / J.C. Hu, K.F. Gold, C. L. Pashos [et al.] // *J. Urol.* – 2003. – N. 169 (4). – P. 1443–8.
77. Jentzmik, F. Extraperitoneal radical cystectomy with extraperitonealization of the ileal neobladder: a comparison to the transperitoneal technique / F. Jentzmik, M. Schostak, C. Stephan [et. al.] // *World J. Urol.* 2010 Aug. – N. 28 (4). – P. 457–63.
78. Kavoussi, L. R. Complications of laparoscopic pelvic lymph node dissection / L. R. Kavoussi, E. Sosa, P. Chandhoke // *J. Urol.* – 1993 Feb. – N. 149 (2). – P. 322–5.
79. Keegan, K. A. Complications of pelvic lymph node dissection for prostate cancer / K. A. Keegan, M. S. Cookson // *Curr. Urol. Rep.* – 2011 Jun. – N. 12 (3). – P. 203–8.
80. Khoder, W. Y. Laparoscopic marsupialisation of pelvic lymphoceles in different anatomic locations following radical prostatectomy / W. Y. Khoder, C. Gratzke, N. Haseke [et al.] // *Eur. Urol.* – 2012 Oct. – N. 62 (4). – P. 640–8.
81. Khoder, W. Y. Risk factors for pelvic lymphoceles post-radical prostatectomy / W. Y. Khoder, M. Trottmann, A. Buchner [et al.] // *Int. J. Urol.* – 2011. – N. 18 (9). – P. 638–43.
82. Kim, K. H. Extended vs standard lymph node dissection in robot-assisted radical prostatectomy for intermediate- or high-risk prostate cancer: a propensity-score-matching analysis / K. H. Kim, S. K. Lim, H. Y. Kim [et al.] // *BJU Int.* – 2013 Jul. – N. 112 (2). – P. 216–23.

83. Kowalczyk, K. J. Temporal national trends of minimally invasive and retropubic radical prostatectomy outcomes from 2003 to 2007: results from the 100% Medicare sample / K. J. Kowalczyk, J. M. Levy, C. F. Caplan [et al.] // *European Urology* – 2012. – N. 61 (4). – P. 803–809.
84. Kowalewski, K. F. Prophylactic abdominal or retroperitoneal drain placement in major uro-oncological surgery: a systematic review and meta-analysis of comparative studies on radical prostatectomy, cystectomy and partial nephrectomy / K. F. Kowalewski, J. D. Hendrie, F. Nickel [et. al.] // *World J. Urol.* – 2020 Aug. – N. 38 (8). – P. 1905–1917.
85. Kropfl, D. Subcutaneous heparin injection in the upper arm as a method of avoiding lymphoceles after lymphadenectomies in the lower part of the body / D. Kropfl, R. Krause, R. Hartung [et al.] // *Urol. Int.* – 1987. – N. 42 (6). – P. 416–23.
86. Lebeis, C. Novel Technique Prevents Lymphoceles After Transperitoneal Robotic-assisted Pelvic Lymph Node Dissection: Peritoneal Flap Interposition / C. Lebeis, D. Canes, A. Sorcini [et. al.] // *Urology* – 2015. – N. 85 (6). – P. 1505–1509.
87. Lee, J. Y. Lymphocele after Extraperitoneal robot-assisted radical prostatectomy: a propensity score-matching study / J. Y Lee, R. R. Diaz, K. S. Cho [et al.] // *Int. J. Urol.* – 2013. – N. 20 (12). – P. 1169–76.
88. Liss, M. A. Outcomes and complications of pelvic lymph node dissection during robotic-assisted radical prostatectomy / M. A, Liss, K. Palazzi, S. P Stroup. [et al.] *World J. Urol.* – 2013. – N. 31 (3). – P. 481–8.
89. Mahjoub, S. Preoperative Parameters to Predict the Development of Symptomatic Lymphoceles after Radical Prostatectomy / S. Mahjoub, M. Hennecken, D. Pfister [et al.] // *Urol Int.* – 2021 May – N 5. – P. 1–8.
90. Mattei, A. The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: results of a multimodality mapping study / A. Mattei, F. G. Fuechsel, Dhar N. Bhatta [et al.] // *Eur. Urol.* – 2008. – N. 53. – P. 118.

91. Mihaljevic, A. L. Prophylaxis of lymphocele formation after kidney transplantation via peritoneal fenestration: a systematic review / A. L. Mihaljevic, P. Hege, S. A. Dezfouli [et al.] // *Transplant international: official journal of the European Society for Organ Transplantation* – 2017. – N. 30 (6). – P. 543–555.
92. Miller, G. J. Haemostatic factors in human peripheral afferent lymph / G. J. Miller, D. J. Howarth, J. C. Attfield [et al.] // *Thromb and Haemost* – 2000. – N. 83 (3). – P. 427–32.
93. Mori, N. Clinical and experimental studies on the so-called lymphocyst which develops after radical hysterectomy in cancer of the uterine cervix / N. Mori // *J. Jpn. Obstet. Gynecol. Soc.* – 1955. – N. 2 (2). – P. 178–203.
94. Mottet, N. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent / N. Mottet, J. Bellmunt, M. Bolla [et al.] // *Eur. Urol.* – 2017 Apr. – N. 71 (4). – P. 618–629.
95. Mukenge, S. Secondary scrotal lymphedema: a novel microsurgical approach. *Microsurgery* / S. Mukenge, C. Pulitanò, R. Colombo [et al.] // 2007. – N. 27 (8). – P. 655–6.
96. Mundhenk, J. Influence of body mass index, surgical approach and lymphadenectomy on the development of symptomatic lymphoceles after radical prostatectomy / J. Mundhenk, J. Hennenlotter, S. Alloussi [et al.] // *Urol. Int.* – 2013. – N. 90. – P. 270–6.
97. Musch, M. Complications of pelvic lymphadenectomy in 1,380 patients undergoing radical retropubic prostatectomy between 1993 and 2006. / M. Musch, V. Klevecka, U. Roggenbuck [et al.] // *J. Urol.* – 2008 Mar. – N. 179 (3). – P. 923–928.
98. Naselli, A. Predictors of symptomatic lymphocele after lymph node excision and radical prostatectomy / A. Naselli, R. Andreatta, C. Introini [et al.] // *Urology* – 2010. – N. 75 (3). – P. 630–5.

99. Neuberger, M. Peritoneal flap for lymphocele prophylaxis following robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy with pelvic lymph node dissection: study protocol and trial update for the randomized controlled PELYCAN study / M. Neuberger, K. F. Kowalewski, V. Simon [et al.] // *Trials*. – 2021 Mar. – N. 22 (1). – P. 236.
100. Novara, G. Systematic review and meta-analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical prostatectomy / G. Novara, V. Ficarra, R. C. Rosen [et al.] // *Eur. Urol.* – 2012. – N 62 (3). – P. 431–52.
101. Novotny, V. Perioperative complications of radical cystectomy in a contemporary series / V. Novotny, O. W. Hakenberg, D. Wiessner [et al.] // *Eur. Urol.* – 2007 Feb. – N. 51 (2). – P. 397–401.
102. Oderda, M. Indications for and complications of pelvic lymph node dissection in prostate cancer: accuracy of available nomograms for the prediction of lymph node invasion / M. Oderda, R. Diamand, S. Albisinni. [et al.] // *BJU Int.* – 2021 Mar. – N. 127 (3). – P. 318–325.
103. Okitsu, T. Natural history of lymph pumping pressure after pelvic lymphadenectomy / T. Okitsu, T. Tsuji, T. Fujii [et al.] // *Lymphology* – 2012. – N. 45 (4). – P. 165–176.
104. Orvieto, M. A. Incidence of lymphoceles after robot-assisted pelvic lymph node dissection / M. A. Orvieto, R. F. Coelho, S. Chauhan. [et al.] // *BJU Int.* – 2011. – N. 108 (7). – P. 1185–90.
105. Palapattu, G. S. Prostate specific antigen progression in men with lymph node metastases following radical prostatectomy: results of longterm follow up / G. S. Palapattu, M. E. Allaf, B. J. Trock [et al.] // *J. Urol.* – 2004. – N. 172. – P. 1860–4.
106. Patel, V. R. Current status of robot-assisted radical prostatectomy: progress is inevitable / V. R. Patel, A. Sivaraman // *Oncology* – 2012. – N. 26 (7). – P. 616–9, 622.

107. Ploussard, G. Pelvic lymph node dissection during robot-assisted radical prostatectomy: efficacy, limitations, and complications - a systematic review of the literature / G. Ploussard, A. Briganti, A. de la Taille [et al.] // *Eur. Urol.* – 2014. – N 65 (1). – P. 7–16.
108. Porpiglia, F. Transperitoneal versus extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy: experience of a single center / F. Porpiglia, C. Terrone, R. Tarabuzzi [et al.] // *Urology* – 2006. – N. 68 (2). – P. 376–380.
109. Rousseau, B. Comparaison de la morbidité entre curage étendu et curage limité au cours de la prostatectomie radicale laparoscopique / B. Rousseau, L. Doucet, M. A. Perrouin Verbe // *Prog. Urol.* – 2014 Feb. – N. 24 (2). – P. 114–20.
110. Schwerfeld-Bohr, J. Prospective randomized multicenter study comparing limited vs extended pelvic lymphadenectomy in intermediate and high risk prostate cancer / J. Schwerfeld-Bohr, M. Kämper, S. Krege [et al.] // *Eur. Urol. Suppl.* – 2014. – N. 13. – P. e270.
111. Semerjian, A. Extraperitoneal robot-assisted radical prostatectomy: indications. Technique and outcomes / A. Semerjian, C. P. Pavlovich // *Curr. Urol. Rep.* – 2017. – N. 18. – P. 42.
112. Sforza, S. Can we predict the development of symptomatic lymphocele following robot-assisted radical prostatectomy and lymph node dissection? Results from a tertiary referral Centre / S. Sforza, R. Tellini, A. A. Grosso [et al.] *Scand. J. Urol.* – 2020 Aug. – N. 54 (4). – P. 328–333.
113. Shao, P. Laparoscopic extended pelvic lymph node dissection during radical cystectomy: technique and clinical outcomes / P. Shao, X. Meng, J. Li [et al.] // *BJU Int.* – 2011 Jul. – N. 108 (1). – P. 124–8.
114. Sharma, S. Routine pelvic drainage not required after open or robotic radical prostatectomy / S. Sharma, H. L. Kim, Mohler J. L. // *Urology* – 2007. – N. 69 (2). – 330–3.
115. Sieber, P. R. Is heparin contraindicated in pelvic lymphadenectomy and radical prostatectomy? / P. R. Sieber, F. M. Rommel, V. E. Augusta [et al.] // *J. Urol.* – 1997 Sep. – N. 158 (3 Pt. 1). – P. 869–71.

116. Siegel, R. L. Cancer statistics, 2020 / R. L. Siegel, K. D. Miller, A. Jemal // *CA-A Cancer Journal for Clinicians* – 2020 Jan. – N. 70 (1). – P. 7–30.
117. Simonato, A. The use of a surgical patch in the prevention of lymphoceles after extraperitoneal pelvic lymphadenectomy for prostate cancer: a randomized prospective pilot study / A. Simonato, V. Varca, M. Esposito [et al.] // *J. Urol.* – 2009. – N. 182. – P. 2285–90.
118. Slusarenco, R. I. Analysis of Learning Curve in Robot-Assisted Radical Prostatectomy Performed by a Surgeon / R. I. Slusarenco, K. V. Mikheev, A. O. Prostomolotov [et al.] // *Adv. Urol.* – 2020 May – N. 26. – ID 9191830.
119. Stein, J. P. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients / J. P. Stein, G. Lieskovsky, R. Cote [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2001. – N. 19. – P. 666–75.
120. Stolzenburg, J. U. Four point Peritoneal Flap Fixation in Preventing Lymphocele Formation Following Radical Prostatectomy / J. U. Stolzenburg, V. K. A. Arthanareeswaran, A. Dietel [et. al.] // *European Urology Oncology* – 2018. – N. 1 (5). – P. 443–448.
121. Stolzenburg, J. U. Reduction in incidence of lymphocele following extraperitoneal radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection by bilateral peritoneal fenestration / J. U. Stolzenburg, J. Wasserscheid, R. Rabenalt [et. al.] // *World journal of urology* – 2008. – N. 26 (6). – P. 581–586.
122. Stone, N. N. Laparoscopic pelvic lymph node dissection for prostate cancer: comparison of the extended and modified techniques / N. N. Stone, R. G. Stock, P. Unger // *J. Urol.* – 1997 Nov. – N. 158 (5). – P. 1891–4.
123. Takeno, Y. Alterations of lymph flow after lymphadenectomy in rats revealed by real time fluorescence imaging system / Y. Takeno, E. Fujimoto // *Lymphology* – 2013. – N. 46 (1). – P. 2–19.
124. Thomas, C. Development of symptomatic lymphoceles after radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection is independent of surgical approach: a single-center analysis / C. Thomas, S. Ziewers, A. Thomas [et al.] // *Int. Urol. Nephrol.* – 2019 Apr. – N. 51 (4). – P. 633–640.

125. Thomas, C. Incidence, risk factors and management of symptomatic lymphoceles after radical retropubic prostatectomy / C. Thomas, J. van de Plas, I. Tsaour [et al.] // *Urol. Pract.* – 2017 Nov. – N. 4 (6). – P. 493–498.
126. Thompson, J. E. Superior Quality of Life and Improved Surgical Margins Are Achievable with Robotic Radical Prostatectomy After a Long Learning Curve: A Prospective Singlesurgeon Study of 1552 Consecutive Cases / J. E. Thompson, S. Egger, M. Bohm [et al.] // *Eur Urol.* – 2014. – N. 65 (3). – P. 521–31.
127. Tomic, R. Lymph leakage after staging pelvic lymphadenectomy for prostatic carcinoma with and without heparin prophylaxis / R. Tomic, T. Granfors, J. G. Sjodin [et al.] // *Scand. J. Urol. Nephrol.* – 1994. – N. 28 (3). – P. 273–5.
128. Tsaour, I. Risk factors, complications and management of lymphocele formation after radical prostatectomy: A mini-review / I. Tsaour, C. Thomas // *International Journal of Urology* – 2019 Jul. – N 26 (7). – P. 711–716.
129. Tsuda, N. Prevention of lymphocele development in gynecologic cancers by the electrothermal bipolar vessel sealing device / N. Tsuda, K. Ushijima, K. Kawano [et al.] // *J. Gynecol Oncol.* – 2014 Jul. – N. 25 (3). – P. 229–235.
130. Van Huele, A. Pelvic lymph node dissection in prostate cancer staging: evaluation of morbidity and oncological outcomes / A. Van Huele, F. Poelaert, V. Fonteyne // *Acta. Chir. Belg.* – 2019 Apr. – N. 119 (2). – P. 103–109.
131. Waldert, M. FloSeal reduces the incidence of lymphoceles after lymphadenectomies in laparoscopic and robot-assisted extraperitoneal radical prostatectomy / M. Waldert, M. Remzi, T. Klatté [et al.] // *J. Endourol.* – 2011. – N. 25 (6). – P. 969–73.
132. Wallmeroth, A. Patterns of metastasis in muscle-invasive bladder cancer (pT2-4): An autopsy study on 367 patients / A. Wallmeroth, U. Wagner, H. Moch // *Urol. Int.* – 1999. – N. 62 (2). – P. 69–75.
133. Wang, Y. C. Extended versus non-extended lymphadenectomy during radical cystectomy for patients with bladder cancer: a meta-analysis of the effect on long-term and short-term outcomes / Y. C. Wang, J. Wu, B. Dai [et al.] // *World. J. Surg. Oncol.* – 2019 Dec. – N. 17 (1). – P. 225.

134. Weingartner, K. Anatomical basis for pelvic lymphadenectomy in prostate cancer: results of an autopsy study and implications for the clinic / K. Weingartner, A. Ramaswamy, A. Bittinger [et al.] // *J. Urol.* – 1996. – N. 156 (6). – P. 1969–71.
135. White, I. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: comparison of lymphocele rates by surgical technique / I. White, J. K. Mills, B. Diggs [et al.] // *Am. Surg.* – 2013 Apr. – N. 79 (4). – P. 388–92.
136. White, M. Percutaneous drainage of postoperative abdominal and pelvic lymphoceles / M. White, P. R. Mueller, J. T. Ferrucci Jr [et al.] // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 1985. – N. 145 (5). – P. 1065–1069.
137. Yuh, B. E. Standardized comparison of robot-assisted limited and extended pelvic lymphadenectomy for prostate cancer / B. E. Yuh, N. H. Ruel, R. Mejia [et. al] // *BJU Int.* – 2013. – N. 112 (1). – P. 81–8.
138. Yuh, B. E. The role of robot-assisted radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection in the management of high-risk prostate cancer: a systematic review / B. Yuh, W. Artibani, A. Heidenreich [et al.] // *Eur. Urol.* – 2014 May – N. 65 (5). – P. 918–27.
139. Zorn, K. C. Pelvic lymphadenectomy during robot-assisted radical prostatectomy: assessing nodal yield, perioperative outcomes, and complications / K. C. Zorn, M. H. Katz, A. Bernstein [et al.] // *Urology* – 2009. – N. 74. – P. 296–302.

Приложение А

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2744352

**Способ профилактики развития лимфатических кист
после радикальной простатэктомии с тазовой
лимфаденэктомией**

Патентообладатель: *Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России) (RU)*

Авторы: *Котов Сергей Владиславович (RU), Простомолотов Артём Олегович (RU), Гуспанов Ренат Иватуллаевич (RU), Пульбере Сергей Александрович (RU), Юсуфов Анвар Гаджиевич (RU)*

Заявка № 2020130018

Приоритет изобретения 11 сентября 2020 г.

Дата государственной регистрации
в Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 05 марта 2021 г.

Срок действия исключительного права
на изобретение истекает 11 сентября 2040 г.

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

Г.П. Ившин



Приложение Б

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ
№ 2752949

Способ прогнозирования риска развития лимфогенных осложнений после радикальной простатэктомии с тазовой лимфаденэктомией

Патентообладатель: *Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России) (RU)*

Авторы: *Котов Сергей Владиславович (RU), Простомолотов Артём Олегович (RU), Гуспанов Ренат Иватуллаевич (RU), Пульбере Сергей Александрович (RU), Юсуфов Анвар Гаджиевич (RU)*

Заявка № 2021102766

Приоритет изобретения **05 февраля 2021 г.**

Дата государственной регистрации
в Государственном реестре изобретений

Российской Федерации **11 августа 2021 г.**

Срок действия исключительного права
на изобретение истекает **05 февраля 2041 г.**

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев

