



На правах рукописи

Басиашвили Георгий Тариелович

**ОЦЕНКА РИСКА ОСЛОЖНЕНИЙ И ВОЗМОЖНОСТИ
ИХ СНИЖЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ
ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

14.01.12 – онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Казань- 2019

Работа выполнена в Казанской государственной медицинской академии – филиале Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации на кафедре онкологии, радиологии и паллиативной помощи.

Научный руководитель:

Гатауллин Ильгиз Габдуллович - доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины Казанской государственной медицинской академии – филиале Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заслуженный врач РФ и РТ, член-корреспондент академии наук РТ.

Официальные оппоненты:

Ягудаев Даниэль Меерович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель центра эндохирургии и малоинвазивных технологий, врач уролог-онколог высшей квалификационной категории, член российского общества урологов и онкоурологов, профессор кафедры эндоскопической урологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов».

Абдуллин Искандер Ильфакович – кандидат медицинских наук, Президент ассоциации молодых урологов России, член исполнительного комитета международной ассоциации молодых урологов, член Европейской ассоциации урологов, врач уролог-онколог Европейского медицинского центра, г. Москва.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург.

Защита состоится: «20» февраля 2020 г. в 10.00 на заседании диссертационного совета КФУ. 14.01 при ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет по адресу 420012, г. Казань, ул. Карла Маркса, д. 74.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке им. Н.И. Лобачевского Казанского Федерального Университета г. Казань, ул. Кремлевская д. 35 и на сайте www.kpfu.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2020 года.

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук, доцент



Рувинская Гузель Ренадовна

Общая характеристика работы

Актуальность темы исследования. Одним из самых распространенных заболеваний у мужчин в структуре онкологической патологии является рак предстательной железы (РПЖ). По данным Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена РПЖ стоит на первом месте в структуре онкологических заболеваний мочевыделительной системы (МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2017). Согласно статистики Национального Института Онкологии США рак простаты является третьим по распространенности и составляет 9,5% от всех новых зарегистрированных случаев развития рака в Америке за 2018 год. В мире ежегодно регистрируется более 1,3 миллиона новых случаев заболевания, что делает его вторым наиболее часто диагностируемым раком у мужчин (Алексеев Б.Я., 2019).

В настоящее время единственным способом лечения локализованного РПЖ считается удаление предстательной железы, обеспечивающей преимущество в канцер специфической выживаемости по сравнению с выжидательной тактикой (Глыбочко П.В. и др., 2015; Bill-Axelsson A. et al., 2008).

Однако, данная операция остается одной из наиболее сложных и травматичных в онкоурологии. Это объясняется особыми топографо-анатомическими отношениями: к предстательной железе прилежит прямая кишка, в области малого таза расположены нервные пучки, магистральные сосуды нижних конечностей и т.д. Что может приводить к различным серьезным осложнениям, способствующим ухудшению качества жизни.

Степень научной разработанности темы. Ежегодно в России раком простаты заболевают около 15 тысяч мужчин, что приводит к увеличению числа заболевших примерно на 3%. Стандартизированный показатель смертности от РПЖ за этот период вырос на 35,2%, что особенно значимо на

фоне общего снижения стандартизированного показателя смертности от всех злокачественных новообразований за тот же период - 10,5% (Каприн А.Д. и др., 2015).

Причина возникновения рака предстательной железы на данный момент до конца не изучена. К факторам риска развития РПЖ относят возраст, наследственность, региональную принадлежность, применение гормонов, действие химических веществ, место проживания (загрязнение окружающей среды, работа на вредных производствах) и чрезмерное употребление синтетических и жирных продуктов питания, злоупотребление бытовыми наркотиками (никотин, алкоголь) (UC- Davis Health System, 2004; University of Michigan Comprehensive Cancer Center, 2004).

Основными факторами, определяющими прогноз заболевания и эффективность лечения локализованного и местно-распространенного РПЖ, являются: клиническая стадия заболевания, степень дифференцировки опухоли по шкале Глисона в биопсийном материале, гистологическое исследование макропрепарата и лимфатических узлов.

«Золотым стандартом» хирургического лечения РПЖ у пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет является позадилоная радикальная простатэктомия (Алексеев Б.Я., 2006; Велиев Е.И. и др., 2013; Лоран О.Б. и др. 2014; Tiwari A. et al., 2007; Heidenreich A. et al., 2014). Любое радикальное хирургическое вмешательство, в том числе и радикальная простатэктомия, несмотря на хорошие онкологические результаты, сопряжены с высоким риском развития интра- и послеоперационных осложнений, а также значительным снижением качества жизни больного, что особенно важно с учетом того, что в настоящее время десятилетняя выживаемость после оперативного лечения превышает 90% (Chalfin H.J. et al., 2014). В связи с этим вопросам профилактики и лечения осложнений радикальной простатэктомии (РПЭ) уделяется большое внимание.

Обеспечение максимально высокого качества жизни является важнейшей задачей любого метода лечения онкологических заболеваний. Именно по этой

причине возникла необходимость научного обоснования и разработки профилактических мероприятий при радикальной простатэктомии в каждой отдельной клинической ситуации, что определяет актуальность проведения данного исследования.

Цель исследования - улучшить непосредственные результаты хирургического лечения больных раком предстательной железы путём оптимизации методики оперативного вмешательства, с учётом факторов риска возникновения интра- и послеоперационных осложнений.

Задачи исследования:

1. Изучить структуру послеоперационных осложнений у пациентов при хирургическом лечении рака предстательной железы.

2. Выявить значимые факторы риска возникновения осложнений после операций при раке предстательной железы.

3. Разработать модификацию радикальной простатэктомии с лимфаденэктомией с применением фибринового клея для снижения частоты осложнений у пациентов с раком предстательной железы.

4. Оценить эффективность разработанной модификации оперативного вмешательства при хирургическом лечении пациентов с раком предстательной железы.

Научная новизна исследования. Впервые выявлены значимые прогностические факторы возникновения осложнений после операций у пациентов с раком предстательной железы.

Разработана и внедрена в клиническую практику модификация радикальной простатэктомии с лимфаденэктомией с применением фибринового клея, что привело к значительному снижению частоты осложнений у пациентов с раком предстательной железы.

Впервые проведен сравнительный анализ непосредственных результатов хирургического лечения больных раком предстательной железы в зависимости от варианта оперативного вмешательства (стандартная радикальная

простатэктомия и модифицированная простатэктомия с применением фибринового клея).

Положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Значимыми факторами риска возникновения осложнений хирургического лечения у пациентов с раком предстательной железы явились: стадия ЗНО, возраст пациентов, объем предстательной железы, наличие аденомы простаты, заболевания сердечно-сосудистой системы, перенесенные кардиохирургические вмешательства, инфекции мочевых путей.

2. Разработанная и апробированная модификация радикальной простатэктомии с лимфаденэктомией с применением фибринового клея доказала свою высокую эффективность и безопасность.

3. Хирургическое лечение рака предстательной железы сопровождается высокой частотой развития осложнений сочетанного характера. Применение модифицированной операции радикальной простатэктомии с лимфодиссекцией позволило статистически значимо сократить время оперативного вмешательства, уменьшить интраоперационные и послеоперационные осложнения.

Теоретическая и практическая значимость работы. Полученные результаты позволили научно обосновать необходимость изучения методов профилактики интра- и послеоперационных осложнений при различных видах радикальной простатэктомии.

Выявлены факторы риска, ведущие к развитию осложнений у пациентов при хирургическом лечении рака предстательной железы.

Разработана модификация радикальной простатэктомии с лимфаденэктомией с применением фибринового клея.

Обоснована эффективность и безопасность использования фибринового клея при хирургическом лечении у пациентов с раком предстательной железы.

Степень достоверности и апробация работы. Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на: VIII съезде онкологов и радиологов стран СНГ (Казань, 2014), «Круглый стол» по эндоскопической и

лапароскопической хирургии по раку предстательной железы (Германия, Лейпциг, 2015), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Противоопухолевая терапия: от эксперимента к клинике» (Москва, 2014), заседании научного общества онкологов РТ (2017), XIV Международном Конгрессе Российского общества онкоурологов (Москва, 2019).

Апробация диссертации состоялась на заседании сотрудников кафедры хирургии, акушерства и гинекологии Казанского (Поволжского) Института фундаментальной медицины и биологии 05.09.2019г., протокол №1/19

Личный вклад автора. Автор диссертации принимал непосредственное участие в выборе темы исследования, определении цели и задач исследования, разработке дизайна. Автором проведен обзор и анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме (100%). Участие в сборе первичного материала – 100%. Обобщение полученных данных, анализ полученных результатов и внедрение их в практику выполнены автором лично. Автору принадлежит приоритетный вклад среди соавторов в разработке и апробации модифицированной операции радикальной позадилонной простатэктомии с лимфаденэктомией (ЛАЭ) с применением фибринового клея, а также равное участие в подготовке к публикации научных работ.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 9 работ, из них 6 - в журналах, рекомендованных перечнем ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, получен 1 патент на изобретение за № 2647620, Российской Федерации, 2018.

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из титульного листа, оглавления, введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка принятых сокращений, списка литературы. Работа изложена на 123 страницах машинописного текста. Библиографический

указатель включает 96 отечественных и 98 иностранных источников. Работа иллюстрирована 30 таблицами, 20 рисунками.

Содержание работы

Материал и методы исследования

В основу научно-исследовательской работы положены результаты лечения 190 пациентов с раком предстательной железы (РПЖ) в онкологическом (урологическом) отделении ГАУЗ РКОД МЗ РТ за период с 2014 по 2018 годы.

На первом этапе для решения поставленных задач в ретроспективном исследовании проведен анализ основных факторов риска интра- и послеоперационных осложнений при хирургическом лечении рака простаты у 150 пациентов, выбранных методом случайной выборки в период 2014-2016 гг.

Возраст обследованных пациентов колебался от 55 до 83 лет. Средний возраст составил $67,5 \pm 5,9$ лет. Преобладали пациенты в возрасте от 60 до 69 лет (57%).

Пожилой возраст пациентов, сопровождался высокой частотой соматических заболеваний. В среднем пациенты имели по три соматических заболевания. Наиболее часто встречались болезни сердечно-сосудистой системы, в том числе перенесенные инфаркт миокарда, инсульт. Часто пациенты страдали от стенокардии и гипертонической болезни, нарушения ритма сердца. У 80% пациентов имелись в анамнезе болезни мочеполовой системы, каждый третий страдал аденомой предстательной железы.

Вредные привычки имели 66 (44%) пациентов, из них табакокурение – 61 (41%), злоупотребление алкоголем – 5 (3,3%) пациентов. 82,2% пациентов с раком предстательной железы подвергались в прошлом хирургическому лечению. Основные перенесенные оперативные вмешательства, выявленные из анамнеза: аппендэктомия (26%), холецистэктомия (11%), паховая герниопластика (15%), протезирование тазобедренного сустава (6%), аортокоронарное шунтирование (5%), аденомэктомия (2%).

Основной жалобой пациентов с РПЖ при поступлении в стационар была ноктурия, которая присутствовала у 88% и поллакиурия у 87,3% пациентов. 12% пациентов не имели жалоб урологического характера.

У пациентов с РПЖ были проведены следующие исследования: развернутый анализ сыворотки крови на ПСА, ректальное пальцевое исследование, трансректальное УЗИ простаты, мультифокальная биопсия простаты с целью верификации диагноза, МРТ органов малого таза, остеосцинтиграфия, рентгенография легких. Значение уровня ПСА у всех пациентов с РПЖ превышали возрастные нормативные показатели.

Наибольшее количество пациентов (83,3%) имели вторую стадию рака предстательной железы.

У 26,6% пациентов с РПЖ проводилось комбинированное лечение. У 12% до операции и у 17% пациентов в послеоперационном периоде применяли максимальную андрогенную блокаду (МАБ). Дистанционную лучевую терапию и химиотерапию использовали в послеоперационном периоде.

Основным объемом оперативного вмешательства явилась простатэктомия, которая была проведена 100% пациентов. Из них простатэктомия с ЛАЭ была проведена 64,6% пациентов. Нервосберегающая простатэктомия была проведена 7 пациентам. Лапароскопический доступ был осуществлен у 6%.

На основании полученных результатов на втором этапе исследования разработан и апробирован у 40 пациентов с РПЖ комплексный метод профилактики осложнений оперативного лечения, заключающийся в модификации радикальной позадилоной простатэктомии с лимфаденэктомией (ЛАЭ), с созданием бесшовного пузырно-уретрального анастомоза с помощью фибринового клея и аппликации фибринового клея в зоне лимфодиссекции. (На проведение исследования было получено разрешение Комитета по этике КГМА - филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России от 01.11.2017 г.). 40 пациентов, которым применяли фибриновый клей при радикальной позадилоной простатэктомии с ЛАЭ, составили основную группу. В

контрольную группу вошли 40 пациентов, оперированных по традиционной методике радикальной простатэктомии с ЛАЭ, сопоставимых с пациентами основной группы по возрасту, структуре соматических заболеваний, структуре и частоте перенесенных оперативных вмешательств в анамнезе, стадии злокачественного процесса, методам комбинированного лечения. Пациенты контрольной группы были выбраны по указанным критериям из 97 пациентов с РПЭ с ЛАЭ первого этапа исследования.

Достоверных отличий между группами по возрасту, по структуре и частоте соматических заболеваний, перенесенных оперативных вмешательств в анамнезе, основных жалоб пациентов при поступлении в стационар, распределение пациентов по стадиям злокачественных заболеваний РПЖ, комбинированные методы лечения РПЖ, структуре и частоте осложнений оперативного лечения РПЖ методов обследования выявлено не было.

Оказание медицинской помощи пациентам с РПЖ проводилось в соответствии с приказом МЗ РФ от 15.11.2012 №915н «Порядок оказания медицинской помощи населению по профилю «онкология». Диагностические исследования проводились в соответствии с «Клиническими рекомендациями Европейской ассоциации урологов» (2017), утвержденными Российским обществом онкоурологов (2017). Все исследования проводились на базе ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан».

Оценку эффективности предложенной методики хирургического лечения рака предстательной железы проводили по результатам клинического, лабораторного методов исследования, ультразвукового исследования органов малого таза (УЗИ ОМТ).

Статистическая обработка полученных данных. Для оценки популяционных значений переменных использовалась дескриптивная статистика.

Для проверки гипотезы о законе распределения использовался критерий Колмогорова-Смирнова: при отличии распределения признака в изучаемой

выборке от нормального распределения со статистической значимостью менее 0,05 ($p < 0,05$) распределение признака в выборке признаётся ненормальным, и наоборот.

Для количественных данных нормально распределённых, были использованы параметрические методы ($M \pm m$ средняя $\pm$ среднее квадратическое отклонение).

Распределения, отличные от нормального, описывались как Me [ИКР] (медиана и интерквартильный размах).

При сравнении основной и контрольной групп на предмет принадлежности к общей генеральной совокупности применялась индуктивная статистика. Для этого были сформулированы статистические гипотезы:

- H_0 гипотеза об отсутствии различий (нулевая гипотеза) – нет значимых различий среди исследуемой и контрольной групп;
- H_1 гипотеза о значимости различий (альтернативная гипотеза) – исследуемая группа отличается от контрольной;

Для осуществления анализа корреляций были построены четырехпольные таблицы сопряжённости для непарных наблюдений, где группами наблюдения стали пациенты исследуемой группы, а изучаемым эффектом все осложнения. Рассчитывались следующие величины: отношение риска, отношения шансов с 95% доверительным интервалом. Таким образом были сделаны выводы о влиянии того или иного метода оперативного лечения на частоту развития осложнений.

Ввиду большого количества наблюдений был применен факторный анализ. Рассчитывалась корреляционная матрица, графическим методом отбирались факторы, которые впоследствии подвергались ранжированию. Для корреляции факторов с исследуемой и контрольной группой применялся критерий χ^2 . Для оценки динамики пребывания в стационаре, применялся анализ Каплан-Майера.

Статистическую обработку результатов производили при помощи пакета программ Statistica и Microsoft Excel 5.0 версии для Windows.

Результаты собственных исследований и их обсуждение

На первом этапе в ретроспективном исследовании проведен анализ основных факторов риска, интра- и послеоперационных осложнений хирургического лечения рака простаты у 150 пациентов, выбранных методом случайной выборки в период 2014-2016 гг. в ГАУЗ РКОД МЗ РТ. Основным объемом оперативного вмешательства явилась радикальная простатэктомия с ЛАЭ, которая была проведена 100% пациентов.

Проведен статистический анализ, определяющий риски возникновения осложнений в послеоперационном периоде: от возраста; жалоб пациентов (ноктурия и поллакиурия), соматических заболеваний в анамнезе, перенесенных операций в анамнезе, уровня ПСА, объема простаты, от стадии заболевания и баллов по Глисон, от анализов крови и мочи, параметров коагулограммы (АЧТВ, МНО).

Осложнения оперативного лечения РПЖ носили сочетанный характер. В среднем каждый пациент имел два или три вида осложнений. Наиболее часто встречались эректильная дисфункция (95,3%) и недержание мочеиспускания (66%). Учитывая проведение лимфодиссекции при оперативном лечении, частыми осложнениями являлись лимфорея и лимфоцеле. В совокупности подобные осложнения составили (54,6%), то есть наблюдались у каждого второго пациента, которым проводилась лимфодиссекция. Кровотечения и гематомы встречались у 24%, 28 пациентов из 49 с лимфоцеле были повторно госпитализированы для дренирования лимфатических кист. Редкими осложнениями были пузырно-прямокишечные свищи (3,3%) и несостоятельность пузырно-уретрального анастомоза (4,6%). Длительность госпитализации в послеоперационном периоде составила $15,0 \pm 2,0$ койко-дня.

Исследование зависимости степени дифференцировки рака простаты (сумма Глисона) от локализации опухоли в предстательной железе (в левой, в правой или обеих долях) показало, что в левой доле простаты низкодифференцированный рак встречается достоверно ($p < 0,001$) чаще.

Проведена оценка парных корреляций (корреляция Спирмена, двухсторонняя значимость). Далее приведены только статистически значимые корреляции (с уровнями значимости при $p < 0,05$ и $p < 0,001$).

Формирование прямокишечного свища после радикальной простатэктомии является одним из наиболее тяжелых осложнений и приносит моральные и физические страдания. В генезе развития ПКС ведущим является нарушение микроциркуляции, иннервации и травма стенки прямой кишки. Обнаружена корреляция развития пузырно-прямокишечного свища при радикальной простатэктомии с ЛАЭ при РПЖ с наличием аденомы предстательной железы ($r=0,241$, $p=0,003$, $n=150$) и большого объема простаты ($r=0,186$, $p=0,023$, $n=150$). Также, наличие прямокишечного свища коррелировало с несостоятельностью пузырно-уретрального анастомоза ($r=0,389$, $p < 0,001$, $n=150$). Так как, большой размер предстательной железы значительно осложняют переднюю ретракцию мочевого пузыря в ходе диссекции по его задней поверхности, этим повышается риск травмы прямой кишки и случайного вскрытия шейки мочевого пузыря.

При анализе причин образований гематом была обнаружена значимая связь с наличием в анамнезе варикозного расширения вен нижних конечностей ($r=0,298$, $p=0,001$, $n=150$), тромбозов в анамнезе ($r=0,302$, $p=0,001$, $n=150$), ИБС ($r=0,252$, $p=0,002$, $n=150$), аортокоронарного шунтирования ($r=0,217$, $p=0,008$, $n=150$), установкой водителя ритма ($r=0,370$, $p=0,001$, $n=150$), МНО ($r=0,580$, $p=0,027$, $n=150$), возрастом ($r=0,590$, $p=0,001$, $n=150$), а также наличием метастазов в регионарных лимфоузлах ($r=0,371$, $p=0,001$, $n=150$). Стадия злокачественного новообразования, так же повышает риски образования гематом ($r=0,867$, $p=0,001$, $n=150$).

Удаление значительного количества ткани с пересечением и ранением большого количества мелких лимфатических сосудов при тазовой лимфаденэктомии способствует развитию лимфореи. Лимфорея коррелировала с возрастом пациентов ($r=0,242$, $p=0,003$, $n=150$), с наличием аденомы предстательной железы ($r=0,271$, $p=0,001$, $n=150$), инфекцией мочевыводящих

путей ($r=0,392$, $p=0,001$, $n=150$), инфарктом миокарда в анамнезе ($r=0,274$, $p=0,001$, $n=150$), ИБС ($r=0,374$, $p=0,033$, $n=150$), нарушениями ритма сердца ($r=0,252$, $p=0,002$, $n=150$), стадией злокачественного новообразования ($r=0,791$, $p=0,001$, $n=150$), наличием метастазов в регионарных лимфоузлах ($r=0,791$, $p=0,001$, $n=150$). Пожилые больные с большим количеством тяжелых сопутствующих заболеваний имеют пониженный репарационный потенциал органов и тканей. В послеоперационном периоде у таких больных повышается риск развития гипоальбуминемии и гипопротеинемии, что повышает объём суточной лимфорей. Используемые для профилактики тромбоэмболических осложнений низкомолекулярные гепарины (НМГ), существенно повышают объём суточной лимфорей и риск развития лимфоцеле.

Открытые лимфатические протоки после радикальной простатэктомии являются причиной образования лимфоцеле. Длительное и большое скопление лимфоцеле в образованном замкнутом пространстве могут спровоцировать сдавление органов малого таза. Развитие лимфоцеле коррелировало с наличием стадией злокачественного новообразования ($r=0,791$, $p=0,001$, $n=150$), наличием метастазов в регионарных лимфоузлах ($r=0,791$, $p=0,001$, $n=150$), МКБ ($r=0,614$, $p=0,026$, $n=150$), с аденомой предстательной железы ($r=0,362$, $p<0,001$, $n=150$), инфарктом миокарда в анамнезе ($r=0,296$, $p=0,001$, $n=150$), аортокоронарным шунтированием ($r=0,267$, $p=0,001$, $n=150$), установкой водителя ритма ($r=0,285$, $p=0,024$, $n=150$). Все пациенты с лимфоцеле имели впоследствии недержание мочи ($r=1$, $p<0,001$, $n=150$). Установленная до операции стадия ЗНО увеличивает вероятность обнаружения метастазов в лимфатических узлах и позволяет выявить более высокий риск возникновения послеоперационных лимфатических кист.

Наиболее частым интраоперационным осложнением является кровотечение из дорсального венозного плексуса. Во время рассечения фасции тазового дна, при перевязке данного комплекса происходит повреждение вен, что приводит к значительной кровопотере. Развитие кровотечения коррелировало с курением ($r=0,273$, $p=0,001$, $n=150$), употреблением алкоголя

($r=0,273$, $p=0,001$, $n=150$), гипертонической болезнью ($r=0,273$, $p=0,001$, $n=150$), гемотрансфузиями в анамнезе ($r=0,256$, $p=0,002$, $n=150$), АКШ ($r=0,310$, $p=0,001$, $n=150$), установкой водителей ритма ($r=0,377$, $p=0,001$, $n=150$), объемом простаты ($r=0,261$, $p=0,001$, $n=150$), стадией злокачественного новообразования ($r=0,791$, $p=0,001$, $n=150$), наличием метастазов в регионарных лимфоузлах ($r=0,394$, $p=0,001$, $n=150$). Следует отметить, что для развития кровотечения и возникновения гематом наибольшее влияние имела стадия развития злокачественного новообразования, которая определялась состоянием опухоли в предстательной железе. Анализ интраоперационных кровотечений свидетельствует, что в подавляющем большинстве они венозные.

Состояние функции удержания мочи после радикальной простатэктомии является фактором, который значительным образом влияет на качество жизни пациента в послеоперационном периоде. Недержание мочи коррелировало с: возрастом пациента ($r=0,392$, $p=0,001$, $n=150$), аденомой предстательной железы ($r=0,462$, $p=0,001$, $n=150$), инфекцией мочевыводящих путей ($r=0,482$, $p<0,026$, $n=150$), инфарктом миокарда ($r=0,296$, $p=0,001$, $n=150$). Возраст как фактор риска может частично объяснять нестабильность детрузора. Увеличенная предстательная железа за счет аденомы простаты затрудняет апикальную диссекцию, что приводит к недержанию мочи после радикальной простатэктомии. Длительная катетеризация мочевого пузыря и наложение лигатур приводят к развитию инфекции мочевыводящих путей, воспалению шейки мочевого пузыря, что способствует возникновению недержания мочи. Для более раннего восстановления функции удержания мочи в послеоперационном периоде всем пациентам был рекомендован комплекс упражнений для укрепления мышц тазового дна – упражнения Кегеля.

Одним из важных результатов после простатэктомии является восстановление эректильной функции. Эректильная дисфункция коррелировала с возрастом ($r=0,472$, $p=0,035$, $n=150$), объемом оперативного вмешательства при радикальной простатэктомии ($r=0,361$, $p=0,049$, $n=150$). Период полного ослабления эректильной функции связан с послеоперационным нарушением

артериального притока к кавернозным телам, что приводит к острой гипоксии губчатой ткани и повреждению гладких мышц. Вследствие этого в кавернозных телах формируются очаги фиброза.

Следует отметить, что для развития кровотечения и возникновения гематом наибольшее влияние имела стадия развития злокачественного новообразования, которая определялась состоянием опухоли в предстательной железе. Лимфорея и лимфоцеле имели высокую степень корреляции с наличием метастазов в лимфатических узлах.

Наибольшее влияние на возникновение всех осложнений суммарно имели такие факторы риска, как стадия рака предстательной железы, наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах, возраст пациента, уровень МНО. Заболевания сердечно-сосудистой системы (инфаркт миокарда, ИБС, нарушения ритма сердца), также как операции на сердце (аорто-коронарное шунтирование, установка водителя ритма), проявления злокачественного процесса (стадия ЗНО, клиническая группа, метастазы в регионарных лимфоузлах) были объединены в группы. Факторами риска возникновения осложнений хирургического лечения у пациентов с раком предстательной железы явились: стадия ЗНО, возраст пациента, уровень МНО, объем предстательной железы, наличие аденомы простаты, заболевания сердечно-сосудистой системы и перенесенные кардиохирургические вмешательства, инфекции мочевыводящих путей.

Исследование зависимости степени дифференцировки рака простаты (сумма Глисона) от локализации опухоли в предстательной железе (в левой, в правой или обеих долях) показало, что в левой доле простаты низкодифференцированный рак встречается достоверно ($p < 0,001$) чаще.

На втором этапе на основании полученных результатов, разработаны и апробированы комплексные методы профилактики осложнений оперативного лечения, заключающийся в создании бесшовного пузырно-уретрального анастомоза с помощью фибринового клея и аппликации фибринового клея на

границе лимфодиссекции при радикальной позадилоной простатэктомии с лимфаденэктомией.

Основную группу, в которой применяли фибриновый клей, составили 40 пациентов. В контрольную группу вошли 40 пациентов, сопоставимых с пациентами основной группы по возрасту, структуре соматических заболеваний, структуре и частоте перенесенных оперативных вмешательств в анамнезе, стадии злокачественного процесса, методам комбинированного лечения. Всем пациентам оперативное лечение проводилось в объеме радикальной позадилоной простатэктомии с ЛАЭ.

Методика модифицированной операции радикальной позадилоной простатэктомии с ЛАЭ с применением фибринового клея заключалась в следующем: под общей анестезией производится нижнесрединный разрез на 2 см ниже пупка по белой линии живота, обеспечивая доступ к предпузырному пространству. Производится по этапное подвздошно-запирательная лимфаденэктомия, которая начинается с рассечения лимфатической ткани над наружными подвздошными венами. Далее выделяется область огибающей подвздошной вены и узла Клоквета. Лимфатическая ткань, расположенная в запирательной ямке, мобилизуется от стенки таза к направлению бифуркации подвздошных сосудов, и пакет лимфатических узлов удаляется единым блоком. Затем рассекается тазовая фасция с боков от предстательной железы до пубопростатической связки, которые пересекаются острым путем. Уретра пересекается сразу ниже апикальной части простаты. Острым и тупым путем простата отделяется от прямой кишки до шейки мочевого пузыря вместе с семенными пузырьками и фасцией Денонвилье, простата отсекается от мочевого пузыря с сохранением шейки, препарат удаляется, производится тщательный гемостаз. Формируется анастомоз уретры с мочевым пузырем на катетере Фолея. В зоне предполагаемого анастомоза наносится тонкий слой фибринового клея и производится анастомозирование уретры с шейкой мочевого пузыря без наложения лигатур. Существенным отличием предлагаемого способа является отсутствие лигатур в зоне анастомоза.

Аппликация препарата (Тиссукол 2 мл) по границам лимфаденэктомии производится после основного этапа радикальной простатэктомии с расширенной лимфодиссекции. Соблюдая правила асептики, на гемостатическую губку наносим фибриновый клей, затем производится аппликация на сухую раневую поверхность по границам лимфаденэктомии, после двух минутной экспозиции гемостатическая губка удаляется.

Таким образом, за счет облитерации мелких кровеносных и лимфатических сосудов уменьшается образования лимфоцеле (серомы) и достигается надежный гемостаз. После нанесения фибринового клея предпузырное пространство дренируется двумя 2-х-просветными дренажными трубками. Рана послойно ушивается.

Анализ результатов применения фибринового клея в профилактике осложнений оперативного лечения рака предстательной железы показал его высокую эффективность и безопасность. У пациентов основной группы наблюдалось в 2,4 раза меньше осложнений в сопоставлении с контрольной группой.

Создание пузырно-уретрального анастомоза с помощью фибринового клея без наложения швов, аппликация клея на границе лимфаденэктомии при операции радикальной простатэктомии с ЛАЭ позволили сократить время оперативного вмешательства. Так время оперативного вмешательства в основной группе составило $93,7 \pm 15,7$ мин. (1 час 34 минуты), в контрольной группе - $121,5 \pm 30,3$ мин. (2 часа) ($p < 0,01$).

Использование фибринового клея позволило добиться эффективного гемостаза, что привело к уменьшению интраоперационной кровопотери и способствовало профилактике послеоперационных кровотечений и послеоперационных гематом. Интраоперационная кровопотеря в основной группе составила $110,0 \pm 40,1$ мл, в контрольной группе в 1,8 раза больше - $197,7 \pm 62,6$ мл ($p < 0,001$). Кроме того, удалось значительно снизить частоту таких послеоперационных осложнений, как лимфорея и лимфоцеле.

Срок нахождения уретрального катетера в мочевом пузыре в послеоперационном периоде в основной группе составил $5,5 \pm 0,7$ дней, в контрольной группе - $10,6 \pm 1,3$ дней, что в 1,9 раза достоверно меньше показателя контрольной группы ($p < 0,001$). Уменьшение сроков катетеризации мочевого пузыря после операции способствовало снижению частоты бактериурии. Так, бактериурия в основной группе наблюдалась только у одного пациента (2,5%), в контрольной группе - у 7 пациентов (17,5%) ($p < 0,05$).

Срок дренирования малого таза в основной группе оказался в два раза меньше – $2,2 \pm 0,4$ дня, в контрольной - $5,7 \pm 1,1$ дня ($p < 0,001$). Показаниями для удаления дренажей из предпузырного пространства являлись отсутствие или незначительное количество отделяемого из дренажной трубки и «сухая» послеоперационная рана. Перед удалением дренажей в обеих группах пациентам проводилось УЗИ ОМТ для исключения жидкостных образований в малом тазу.

Количество койко-дней в основной группе составило $8,7 \pm 1,5$ дней, в контрольной группе – $12,8 \pm 3,6$ дней ($p < 0,001$)

Таким образом, предложенная модификация радикальной простатэктомии с применением фибринового клея у пациентов с раком предстательной железы, позволила обеспечить улучшение послеоперационного заживления пузырно-уретрального анастомоза, соответственно уменьшить сроки катетеризации мочевого пузыря и бактериурию.

Отсутствие швов в зоне формирования пузырно-уретрального анастомоза, минимальная травматизация шейки мочевого пузыря и циркулярный обхват шейки мочевого пузыря вокруг уретры, который явился дополнительным механизмом сфинктерной функции, не только уменьшали длительность операции, но и способствовали значительному снижению частоты недержания мочи.

Аппликация фибринового клея на раневую поверхность по краю лимфодиссекции создает герметичность кровеносных и лимфатических сосудов. Благодаря чему значительно снижается интраоперационная кровопотеря,

частота таких осложнений как кровотечение, лимфорея, образование гематом, лимфоцеле, а также длительность дренирования малого таза. Все это в совокупности способствовало ранней активации пациентов, сокращению сроков послеоперационной реабилитации и позволило добиться повышения качества жизни пациентов. Данные показатели приближены к данным приведенным в литературе при использовании техники робот-ассистированной простатэктомии, но предложенная методика дешевле с экономической точки зрения.

Выводы

1. Хирургическое лечение рака предстательной железы сопровождается высокой частотой развития осложнений сочетанного характера. Наиболее часто встречались эректильная дисфункция (95,3%) и недержание мочи (66%). Лимфорея и лимфоцеле наблюдались у каждого второго (54,6%) пациента, кровотечения и гематомы – у 24%. Редкими осложнениями были несостоятельность пузырно-уретрального анастомоза (4,6%) и пузырно-прямокишечные (3,3%) свищи.

2. Значимыми факторами риска возникновения осложнений хирургического лечения у пациентов с раком предстательной железы явились: стадия злокачественного новообразования, возраст пациентов, объем предстательной железы, наличие аденомы простаты, заболевания сердечно-сосудистой системы и перенесенные кардиохирургические вмешательства, инфекции мочевыводящих путей.

3. Разработана и внедрена в клиническую практику новая модификация радикальной позадилонной простатэктомии с лимфаденэктомией при раке предстательной железы, заключающаяся в создании бесшовного пузырно-уретрального анастомоза с помощью фибринового клея, и аппликации фибринового клея на границе лимфодиссекции.

4. Применение модифицированной операции радикальной простатэктомии с ЛАЭ позволило статистически значимо сократить время

оперативного вмешательства до $93,7 \pm 15,7$ мин., уменьшить интраоперационную кровопотерю в 1,8 раза, снизить сроки катетеризации мочевого пузыря в два раза до $5,5 \pm 0,7$ дней и дренирования малого таза в 2 раза до $2,2 \pm 0,4$ дней. Удалось значительно снизить частоту таких осложнений операции как кровотечения, гематомы, лимфорея и лимфоцеле. У пациентов основной группы наблюдалось в 2,4 раза меньше осложнений в сопоставлении с контрольной группой. Количество койко-дней в основной группе снизилось с 12 дней до $8,7 \pm 1,5$ дней, в контрольной группе – $12,8 \pm 3,6$ дней ($p < 0,001$)

Практические рекомендации

1. При планировании операции радикальной простатэктомии с ЛАЭ, следует учитывать факторы риска осложнений для их профилактики.
2. Наиболее значимыми факторами риска осложненных исходов оперативного лечения пациентов с раком предстательной железы являются: стадия ЗНО, наличие метастазов в региональных лимфатических узлах, возраст пациентов.
3. Необходимо учитывать, что хирургическое лечение рака предстательной железы приводит к высокой частоте осложнений сочетанного характера. Лимфорея и лимфоцеле наблюдаются у каждого второго пациента.
4. Для профилактики осложнений хирургического лечения рака предстательной железы рекомендуется модификация радикальной простатэктомии с ЛАЭ с использованием фибринового клея.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Качество жизни, связанное со здоровьем, и ее продолжительность является на сегодняшний день одним из ключевых понятий современной медицины. Поэтому одним из приоритетных направлений современной онкологии является разработка мер профилактики рака предстательной железы, основанной на своевременной ранней диагностике, усовершенствовании и разработке новых видов лечения.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Ульянин М.Ю. Модифицированная техника трансуретральной резекции мочевого пузыря / М.Ю. Ульянин, Г.Т. Басиашвили, Р.Ш. Хасанов // Поволжский онкологический вестник. – 2013. - №4. - С.15-17.
2. Ульянин, М.Ю. Роль собственной мышечной пластинки слизистой оболочки в прогнозе рецидивирования и прогрессирования при поверхностном раке мочевого пузыря / М.Ю. Ульянин, Г.Т. Басиашвили, Р.Ш. Хасанов, И.Г. Гатауллин, М.В. Бурмистров, Г.Р. Хайруллина // Онкоурология. - 2015. - Т. 11. - №4. - С. 42-50. (**№ 1465 ВАК**).
3. Ульянин, М.Ю. Трансуретральная резекция стенки мочевого пузыря с опухолью единым блоком / М.Ю. Ульянин, Г.Т. Басиашвили, Р.Ш. Хасанов, М.В. Бурмистров, И.Г. Гатауллин // Сибирский онкологический журнал. – 2015. - №5. - С. 30-36. (**№ 1785 ВАК**).
4. Басиашвили, Г.Т. Интра- и послеоперационные осложнения урологического характера при операциях на органы малого таза / Г.Т. Басиашвили, И.Г. Гатауллин, Г.Р. Хайруллина, М.Ю. Ульянин // Практическая медицина. – 2017. - №6 (107). - С. 13-16. (**№ 1039 ВАК**).
5. 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. (**№ 70 ВАК**).
6. Басиашвили, Г.Т. Современные технологии профилактики лимфореи после радикальной простатэктомии / Г.Т. Басиашвили, М.Ю. Ульянин, И.Г. Гатауллин, А.Э. Бариев, Г.Р. Хайруллина, С.Ю. Иливанов // Исследования и практика в медицине. - 2017. - № s2. - С. 27-28.
7. Басиашвили, Г.Т. Урологические осложнения операций на органах малого таза / Г.Т. Басиашвили, И.Г. Гатауллин, Г.Р. Хайруллина, Н.Р. Ахмадеев, М.Ю. Ульянин // Поволжский онкологический вестник. – 2018. - №1 (2). - С. 97-103. (**№ 1651 ВАК**).

8. Басиашвили, Г.Т. Эффективность и непосредственные результаты радикальной простатэктомии с применением фибринового клея при хирургическом лечении рака предстательной железы / Г.Т. Басиашвили, И.Г. Гатауллин // Researchn Practical Medicine journal. - 2018. - №5. - С. 157. (**№ 36 ВАК**).
9. Басиашвили, Г.Т. Послеоперационные осложнения при операциях на органах малого таза / Г.Т. Басиашвили, И.Г. Гатауллин, Г.Р. Хайруллина // Поволжский онкологический вестник. – 2019. - №1. - С. 58-62.

Список патентов по теме диссертации:

1. Басиашвили, Г.Т. Способ профилактики лимфореи после радикальной простатэктомии: патент на изобретение № 2647620 от 16.03.2018 / Г.Т. Басиашвили, И.Г. Гатауллин, М.Ю. Ульянин, А.Э. Бариев, О.Т. Алишев, З.М. Тойчуев. – Москва, 2018.

Список сокращений

ПЖ - предстательная железа
ПСА - простат специфический антиген
ЗНО - злокачественные новообразования
УЗИ - ультразвуковое исследование
ТРУЗИ - трансректальное ультразвуковое исследование
ОСГ - остеосцинтиграфия
РПЖ - рак предстательной железы
ОМТ- органы малого таза
ВМП - верхние мочевые пути
УВА - уретровезикального анастомоза
РПЭ - радикальная простатэктомия
ЛАЭ - лимфаденэктомия
ЛУ- лимфатический узел
ОШ - отношение шансов
МРТ - магнитно-резонансная томография
ПКС - пузырно-прямокишечный свищ
МАБ - максимальная андрогенная блокада
НМГ - низко-молекулярные гепарины
МНО - международное нормализованное соотношение
АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время
ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких
МКБ - мочекаменная болезнь
ИБС - ишемическая болезнь сердца
ПИН - простатическая интраэпителиальная неоплазия

МФБ- мультифокальная биопсия простаты
ФДУ – функциональная длина уретры
АКШ – аортокоронарное шунтирование
ДЛТ – дистанционная лучевая терапия
ТУР – трансуретральная резекция
ДВК - дорсальный венозный комплекс
ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
ПТИ – протромбиновый индекс

ОЦЕНКА РИСКА ОСЛОЖНЕНИЙ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ СНИЖЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Басиашвили Георгий Тариелович

(Россия)

Диссертационное исследование посвящено проблеме хирургических осложнений радикальной простатэктомии у больных с раком предстательной железы. В результате исследования определены риски, частота и структура осложнений радикальной простатэктомии с лимфодиссекцией. Доказано, что разработанная модификация радикальной простатэктомии с лимфодиссекцией и применением фибринового клея позволила значительно уменьшить число грозных интра- и послеоперационных осложнений. Статистически значимо сократить время оперативного вмешательства. Обоснована эффективность и безопасность использования фибринового клея при модифицированной операции рака простаты.

ASSESSMENT OF THE RISK OF COMPLICATIONS AND THE POSSIBILITY OF THEIR REDUCTION IN PATIENTS AFTER SURGERY FOR PROSTATE CANCER

Basiashvili George Tarielovich

(Russia)

Dissertation research is devoted to the problem of surgical complications of radical prostatectomy in patients with prostate cancer. The study identified risks, the

rate and structure of complications of radical prostatectomy with lymph node dissection. It is proved that the developed modification of radical prostatectomy with lymphodissection and the use of fibrin glue has significantly reduced the number of serious intra-and postoperative complications. It is statistically significant to reduce the time of surgical intervention. Efficiency and safety of fibrin glue application in modified surgery of prostate cancer is proved.