

АЗЕРБАЙДЖАНСКАЯ РЕСПУБЛИКА

На правах рукописи

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТАКТИКИ
ХИРУРГИЧЕСКОГО И МУЛЬТИМОДАЛЬНОГО
ЛЕЧЕНИЯ МЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНОГО РАКА
МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ**

Специальность: 32.24.01 – «онкология»

Отрасль науки: Медицинские науки

Соискатель: **Теймур Низами оглы Мусаев**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
доктора наук

Баку – 2026

Диссертационная работа выполнена в Национальном Центре Онкологии Министерства Здравоохранения Азербайджанской Республики

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки, академик
Алиев Джамиль Азиз оглы

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук
Солтанов Абульфаз Агасолтан оглы

Доктор медицинских наук, профессор, академик РАН
Матвеев Всеволод Борисович

Доктор медицинских наук, профессор
Поляков Сергей Львович


Доктор медицинских наук, профессор
Джавадзаде Самир Мирмамед оглы

Разовый диссертационный совет ВЕД 1.02 Высшей Аттестационной Комиссии при Президенте Азербайджанской Республики, действующий на базе Национальный Центр Онкологии Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики

Председатель диссертационного совета:


доктор медицинских наук, доцент
Ватанха Сузан Сабир кызы

Ученый секретарь диссертационного совета:


доктор медицинских наук, доцент
Гиясбейли Севиндж Рамиз кызы

Председатель научного семинара:


доктор медицинских наук, профессор
Марданлы Фуад Алиовсат оглы

Актуальность исследования

По данным ВОЗ рак мочевого пузыря (РМП) составляет 3,1% от общего числа всех онкологических заболеваний и 40 – 50% среди злокачественных новообразований мочевыделительной системы. В 2022 году в мире зарегистрировано около 614 000 новых случаев РМП и умерло от данной патологии более 220 000 человек.¹ В структуре онкологической заболеваемости мочевыделительной системы населения Азербайджанской Республики РМП занимает I-е место среди мужчин и II-е – среди женщин. По данным канцеррегистра Азербайджанской Республики, заболеваемость РМП в 2020 году независимо от пола составила 2,9 на 100 тысяч населения, летальность – 21% и смертность 0,01 на 100 тысяч населения. За последние 10 лет в Азербайджане отмечен значительный рост заболеваемости РМП. Данный показатель среди мужчин увеличился на 31%, а среди женщин на 54%.^{2, 3} По нашим данным, при первичном обращении у 64% больных диагностируются поверхностные опухоли (T_a, T₁), в то время как, у 27% пациентов отмечается стадия T₂-T₃. Еще у 5% пациентов выявляется клиническая стадия T₄, а у 4% уже при первичном обращении выявляются отдаленные метастазы.⁴ Известно, что высокая способность к рецидивированию и прогрессированию характеризует РМП, как весьма агрессивное заболевание. После проведенного лечения, возврат заболевания развивается в 15-50% случаев, среди которых в 15-20% случаев возможен

¹ Bray, F. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer / F.Bray, J.Ferlay, I.Soerjomataram [et al.] // J Clin.*, - 2024. v. 74, - p. 229 – 263.

² Əliyev, C.Ə. Bəd xassəli şişlərin şua müalicəsi: nəzəri əsasları, tətbiqi, nəticələri / C.Ə.Əliyev, İ.N.İsayev – Bakı, - 2012. - 890 s.

³ Аксель, Е.М., Матвеев, В.Б. Статистика злокачественных новообразований мочевых и мужских половых органов в России и странах бывшего СССР // *Онкоурология*, - 2019. т. 15, № 2, - с. 15-24.

⁴ Алиев, Д.А., Марданлы, Ф.А., Мусаев, Т.Н. Динамика статистических показателей рака мочевого пузыря в Азербайджане // - Bakı: *Azərbaycan onkologiya jurnalı*, - 2016. № 2, - с. 9-12.

рецидив опухоли в малом тазу, в 5-13% случаев рецидив в уретре и в 10-15% случаев отмечается системное прогрессирование.⁵ Настолько непредсказуемое течение заболевания обуславливает необходимость поиска факторов, позволяющих прогнозировать его исход, а также осуществлять персонафицированный выбор тактики лечения больных мышечно-инвазивным РМП.

Прогноз заболевания, а соответственно и выбор тактики лечения больного, зависят не только от параметров опухоли и степени ее распространенности, но и от показателей общего здоровья пациента, опыта самого хирурга, хирургической бригады и зачастую профильности учреждения, где проводится комплексное лечение больных мышечно-инвазивным РМП. Предположение о том, что опыт хирурга и хирургической бригады, а также профильность медицинского учреждения, где получают лечение больные с мышечно-инвазивным РМП, связаны с прогнозом является обоснованным. Так, в исследовании, посвященном изучению факторов прогноза немышечно-инвазивного РМП, установлено, что несмотря на относительно большой опыт оперативного лечения поверхностного РМП всеми хирургами и выполнение операций в условиях одного высокоспециализированного центра, опыт хирурга-оператора оказывает существенное влияние на риск развития рецидива после проведенного радикального хирургического лечения ($p = 0,0013$).⁶ Для мышечно-инвазивного РМП такое исследование не проводилось.

Несмотря на успехи онкологии, лучевой терапии (ЛТ), клеточной и молекулярной биологии, основой лечения мышечно-инвазивного РМП остается радикальная цистэктомия (РЦ). По степени тяжести РЦ является одной из самых сложных операций в онкологии. Частота послеоперационных осложнений

⁵ Heney N.M. // Superficial bladder cancer: progression and recurrence / Ahmed F., Flanagan M.J. et al. // J Urology, 1983, v. 130, p.1083 –1086.

⁶ Ролевич А. И. Влияние хирурга на безрецидивную выживаемость пациентов, страдающих раком мочевого пузыря без мышечной инвазии // Ж. Онкоурология, 2016, №2 (12), с. 40 – 52.

колеблется в пределах 22 – 70%. В связи с этим выявление предикторов осложнений, разработка путей их профилактики является одним из приоритетных направлений онкоурологии.

Наиболее сложная проблема в ходе РЦ – это выбор метода отведения мочи. После операций уретерокутанеостомии (УКС) и уретеросигмоанастомоза около 50% больных умирает от пиелонефрита и хронической почечной недостаточности. Эти операции не соответствуют современным требованиям качества жизни (КЖ), приводя к инвалидизации больных. Начиная с 50-х годов особое внимание уделяется отведению мочи в изолированные сегменты желудочно-кишечного тракта. Одним из первых вариантов кишечного отведения мочи является методика Е.М.Bricker, которая в настоящее время считается золотым стандартом.⁷ Однако, в поисках сохранения КЖ и обеспечения пассажа мочи через уретру, в 80-90-х годах были разработаны различные методики ортотопического континентного отведения мочи (илеоцистопластика по Hautmann и Studer).^{8,9}

Ортотопическое замещение МП стало стандартной формой его реконструкции. Цель создания ортотопических мочевых резервуаров – максимальная медицинская и социальная реабилитация больных, которым выполнена РЦ, что достигается путём формирования резервуаров с достаточной емкостью, низким внутрипросветным давлением и адекватной защитой верхних мочевых путей. Помимо обеспечения КЖ, не менее важной задачей при выполнении реконструктивных операций после РЦ является стойкая защита верхних отделов путей путем создания антирефлюксных мочеточничко-резервуарных

⁷ Brady, M., Kinn, S., Stuart, P. Preoperative fasting for adults to prevent perioperative complications // *Cochrane Database Syst. Rev.*, - 2003. № 4

⁸ Hautmann, R. Urinary diversion: ileal conduit to neobladder // *J. Urol.*, - 2003. v. 169, № 3, - p. 834-838.

⁹ Studer, U. Antireflux nipples or afferent tubular segments in 70 patients with ileal low pressure bladder substitutes: long-term results of a prospective randomized trial / U.Studer, H.Danuser, G.Thalmann [et al.] // *J. Urology*, - 1996. № 4, - p. 1913-1917.

анастомозов (МРА). Этапы формирования антирефлюксного МРА по сути являются самым критическим моментом в ходе реконструкции мочевыводящих путей после РЦ. Практически все имеющиеся методики формирования антирефлюксных МРА имеют один общий недостаток, который проявляется в виде высокого процента стриктур и несостоятельности. Следовательно, разработка методов формирования ортотопических резервуаров и МРА, минимизирующих указанные недостатки, является важной задачей современной онкоурологии.

Учитывая высокую частоту ранних послеоперационных осложнений РЦ, исследователями было испробовано множество способов профилактики, однако четко зарекомендовала себя в клинической практике идея усовершенствования тактики ведения больных в периоперационном периоде, которая нашла свое отражение в протоколах ERAS - (Enhanced Recovery After Surgery), целью которого становится скорейшая реабилитация пациента и профилактика осложнений.^{10,11,12} Сущность и идея данного протокола сводятся к применению элементов доказательной медицины и мультидисциплинарного подхода к ведению периоперационного периода. Термин ERAS был введен в 2001 году взамен термина fast-track, чтобы подчеркнуть направленность системы не только на быструю выписку пациента, но и, в первую очередь, на ускорение процесса выздоровления.¹³

¹⁰ Saber A. Urinary Diversion: Historical Aspect and Patient's Satisfaction // Urology and Nephrology Open Access J., - 2014. v. 1, № 3, - p. 86-93. DOI: 10.15406/unoaj.2014.01.00020

¹¹ Ortega-Lucea, S., Martínez-Ubieto, J., Júdez-Legaristi, D. The results of implementing a fast-track protocol in radical cystectomy in a tertiary hospital // Acta Urol. Esp., - 2015. v. 39, № 10, - p. 620-627.

¹² McLeod, R., Fitzgerald, W., Sarr, M. Preoperative fasting for adult stop revent perioperative complications // Can. J Surg., - 2005. v. 48, № 5, - p. 409-411.

¹³ Ashraf, W. Integrated enhanced recovery after surgery protocol in radicalcystectomy for bladder tumour - A retrospective study / W.Ashraf, A.Hamid, S.Malik [et al.] // BJUI Compass, - 2024. v. 5, Issue 11, - p. 1069-1080.

Результаты первых исследований, посвященных изучению влияния протоколов ERAS на частоту ранних послеоперационных осложнений РЦ появились относительно недавно. Согласно данным единственного метаанализа, использования протокола ERAS при РЦ, включающего 13 сравнительных рандомизированных исследований и 1493 пациента, частота послеоперационных осложнений при применении протокола ERAS составила 39,6% против 51,5% при стандартном ведении больных. При этом, продолжительность госпитализации в группе ERAS была, в среднем, на 5,4 дня меньше, по сравнению с группой “без ERAS”.¹⁴ В работе Австралийских ученых средняя продолжительность пребывания в стационаре больных после РЦ составила 7 и 12 суток в группах с применением ERAS и стандартной тактики ведения, соответственно ($p = 0,0003$). А среднее время до полного восстановления функции кишечника от момента операции составило 5 и 7,5 дней в группах, соответственно ($p = 0,016$).¹⁵

В целом, на основании данных литературы, протоколы ERAS позволяют достичь снижения показателей длительности госпитализации и уменьшения частоты ранних послеоперационных осложнений I и II степени по классификации Clavien.¹⁶

В современной литературе, часто сталкиваемся с работами сторонников мультимодального органосберегающего варианта лечения больных мышечно-инвазивным РМП.

Критериями отбора больных на ММТ являются стадия болезни, наличие верифицированного процесса низкой или

¹⁴ Cerantola, Y. Guidelines for perioperative care after radical cystectomy for bladder cancer: Enhanced Recovery After Surgery society recommendations // Clin Nutr., - 2013. v. 32, № 6, - p. 879-887.

¹⁵ Yanada, B. Implementation of the enhanced recovery after surgery protocol for radical cystectomy patients: A single centre experience // Investig. Clin. Urol., - 2024. v. 65, № 1, - p. 32-39.

¹⁶ Tyson, M., Chang, S. Enhanced Recovery Pathways Versus Standard Care After Cystectomy: A Meta-analysis of the Effect on Perioperative Outcomes // J Eur. Urology, - 2016. v. 70, № 6, - p. 995-1003. doi: 10.1016/j.eururo.2016.05.031.

средней степени злокачественности, отсутствие уретерогидронефроза и мультифокальности процесса, а также карциномы *In situ*. Не менее важным критерием является мотивация пациентов.¹⁷

Стратегия ММТ больных мышечно-инвазивным РМП включает в себя три основных компонента: хирургия + ЛТ + конкурентная ХТ. Хирургический метод может быть представлен, как открытой резекцией МП, также и ТУР. При проведении ЛТ облучаются МП и региональные ЛУ с суммарной очаговой дозой 40 – 45 Гр, boost 60-65 Гр. При этом, необходимо учитывать «органы риска», которые наиболее часто страдают от ЛТ – прямая кишка, головка и шейка бедренной кости, тонкая кишка. Толерантными дозами облучения для прямой кишки считается V50 – 60%, V60 – 50%, для головки бедренной кости – V50 – 50%, для тонкой кишки – V45 – 25%. В отличие от бимодальной терапии, добавление ХТ имеет двойкий эффект: первое – это увеличение радиосенсибилизации и второе – цитостатическое воздействие на микрометастазы.¹⁸

Преимущество органосохраняющего лечения больных мышечно-инвазивным РМП сводится к следующему: отсутствие громоздкости оперативного вмешательства, снижение материальных затрат, сохраняется половая функция, уменьшается опасность нарушения функции почек, обеспечивается хорошее КЖ.^{19,20}

Ссылаясь на эти факты и динамичное развитие химиолучевой терапии, которая позволяет снизить частоту рецидивов, все больше специалистов склоняются к

¹⁷ Rodel, C. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results // *J Clin. Oncol.*, - 2002. v. 20, - p. 3061-3071.

¹⁸ Seiwert, T., Salama, J., Vokes, E. The concurrent chemoradiation paradigm – general principles // *Nat. Clin. Pract. Oncol.*, - 2007. № 4, - p. 86-100.

¹⁹ Lee K.S. et al. Hautmann and Studer orthotopic neobladders: a contemporary experience // *J. Urol.* – 2003. – Vol. 169, № 6. – P. 2188 – 2191.

²⁰ Карицкий, А.П. Реабилитация онкологического больного как основа повышения качества жизни // *Вопросы онкологии*, - 2015. № 2, - с. 180-184.

возможностям выполнения органосохраняющей терапии.

Как известно, в лечении онкологических больных успех заключается не только в достижении стойкого и длительного ответа на лечение, но и сохранение КЖ.²¹ На сегодняшний день сам факт дожития больных до определенного срока не может служить единственным критерием оценки эффективности проведенного лечения. В настоящее время под излечением в онкологии подразумевается не только клиническое выздоровление, но и возвращение больного к прежнему социальному статусу.²² В метаанализе Yang L. и соавторов был проведен анализ 29 рандомизированных исследований, посвященных проблеме изучения КЖ больных после РЦ. На основании опросников Fact и SF-36, авторы оценили КЖ 3754 больных РМП, подвергшихся РЦ. По данным метанализа, статистически значимых различий в показателях КЖ среди пациентов с отведением мочи по Брикеру и формированием ортотопического резервуара не зарегистрировано ($p = 0,31$). Но, при этом, важно отметить, что у пациентов после операции Брикера отмечались более высокие показатели физической активности ($p = 0,002$), чем у пациентов с ортотопической реконструкцией. Показатели эмоционального здоровья пациентов были выше в группе ортотопического отведения мочи ($p = 0,003$). Авторы отмечают, что КЖ улучшается постепенно и достигает максимального значения лишь через 1 год. Для оценки показателей в более поздние сроки данных недостаточно.²³

В другом метаанализе также был проведен сравнительный анализ КЖ в группах пациентов после операции Брикера и

²¹ Галкина, Г.Н. Качество жизни после цистэктомии с различными способами отведения мочи // Журнал Медицинские науки. Клиническая медицина, - 2007. № 4, - с. 77-84.

²² Семиглазова, Т.Ю., Ткаченко, Г.А., Чулкова, В.А. Психологические аспекты лечения онкологических больных // Злокачественные опухоли, - 2016. № 4s1, - с. 54-58.

²³ Yang L. A systematic review and meta-analysis of quality of life outcomes after radical cystectomy for bladder cancer // Surg. Oncol., - 2016. v. 25, № 3, - p. 281-297.

ортотопической ИП. Существенной разницы в группах пациентов по показателям модульных опросников не наблюдалось. Статистически значимые результаты по показателю отведения мочи были зафиксированы в группе пациентов после операции Брикера ($p = 0,0001$).²⁴ Аналогичный метаанализ 18 рандомизированных исследований не продемонстрировал статистически значимых различий в обеих группах пациентов. Однако, лучшее КЖ отмечалось в группе пациентов после ортотопического отведения мочи. Наиболее значимые превосходства были отмечены в социальной адаптации и психо-эмоциональной сфере, при этом, отсутствовали отличия в физической активности больных в обеих группах.²⁵ В 2021 году Котов С. опубликовал результаты исследования, где также показано, что первичные данные демонстрируют лучшие результаты в группе пациентов с ортотопической континентной деривацией мочи практически по всем показателям модульного опросника QLQ-BLM C-30.²⁶ Во всех исследованиях авторы отмечают, что для более детального и точного определения показателей КЖ требуются долгосрочные исследования с большими выборками больных РМП, подвергшихся РЦ с кишечным отведением мочи.

Таким образом, все вышеизложенное дает основание сделать следующие выводы:

1. Основой лечения мышечно-инвазивного РМП является РЦ. После удаления МП встает вопрос отведения мочи, который является наиболее актуальной проблемой при ее выборе. После наиболее безопасного метода отведения мочи – УКС более чем у

²⁴ Goldberg, H. Orthotopic neobladder vs. ileal conduit urinary diversion: A long-term quality-of-life comparison // Urol. Oncol., - 2016. v. 34, - p. 121

²⁵ Cerruto, M. Systematic review and meta-analysis of non RCT's on health related quality of life after radical cystectomy using validated questionnaires: Better results with orthotopic neobladder versus ileal conduit // Eur. J Surg. Oncol., - 2016. v. 42, № 3, - p. 343-360

²⁶ Котов, С.В. Анализ качества жизни пациентов после радикальной цистэктомии с формированием ортотопического необладдера или илеокондуита // Вестник урологии, - 2021. т. 9, № 1, - с. 47-55.

50% больных на фоне восходящей инфекции развивается пиелонефрит с последующей хронической почечной недостаточностью. Кроме того, УКС является калечащей операцией, которая не отвечает современным требованиям.

2. Высокие показатели частоты осложнений в раннем послеоперационном периоде после тонкокишечного отведения мочи зачастую ограничивают внедрение этих операций. С внедрением в клиническую практику протоколов ERAS, направленных на профилактику осложнений, частота последних снизилась, однако это уменьшение наблюдается за счет сокращения частоты осложнений I и II степени по Clavien. Частота тяжелых осложнений и показатели летальности, при этом, остались неизменными.

3. В настоящее время используются 2 основных принципа отведения мочи – инконтинентный гетеротопический (операция Брикера) и континентный ортотопический метод в различных модификациях. Преобладающее число публикаций посвящено изучению какого-либо конкретного метода отведения мочи, а результаты сравнительного анализа влияния методов отведения мочи на отдаленные результаты проведены не полностью.

4. В настоящее время не полностью определено влияние объема тазовой ЛАЭ и количества метастатически пораженных ЛУ на выживаемость больных мышечно-инвазивным РМП.

5. Объем РЦ зачастую ограничивает применение данного метода вмешательства среди пациентов с высокими показателями коморбидности, в связи с чем растет число сторонников ММТ мышечно-инвазивного РМП. Результаты ММТ сопоставимы с результатами РЦ, однако, четких критериев отбора пациентов на тот или иной метод терапии все еще нет.

Таким образом, усовершенствование тактики хирургического лечения, методов периоперационного ведения больных, разработка и внедрение новых протоколов по профилактике осложнений являются актуальными направлениями в комплексном подходе к терапии мышечно-инвазивного РМП.

Всё вышеизложенное дало основание для проведения

настоящего исследования.

Цель работы. Повысить эффективность лечения больных с мышечно-инвазивным РМП путём разработки методов хирургического вмешательства, усовершенствования тактики периоперационного ведения и индивидуализации подхода к планированию лечения в зависимости от факторов прогноза.

Задачи исследования

1. Изучить частоту и характер осложнений хирургического и мультимодального методов лечения больных мышечно-инвазивным РМП.

2. Разработать новый метод формирования ортотопического резервуара и мочеточничко-резервуарных анастомозов и оценить их эффективность.

3. Выявить и проанализировать факторы прогноза выживаемости больных мышечно-инвазивным РМП.

4. Разработать метод прогнозирования риска возврата заболевания (безрецидивной выживаемости) больных мышечно-инвазивным РМП после РЦ.

5. Провести сравнительную оценку результатов выживаемости хирургического и мультимодального методов лечения больных мышечно-инвазивным РМП.

6. Дать сравнительную оценку КЖ больных мышечно-инвазивным РМП после РЦ.

7. Разработать тактику лечения мышечно-инвазивного РМП.

Основные положения выносимые на защиту

1. Разработанный метод имплантации мочеточника в слепые ушки резервуара при формировании ортотопического континентного резервуара после РЦ позволяет достоверно снизить частоту несостоятельности МРА и инфекционно-воспалительных осложнений в раннем послеоперационном периоде, уменьшить частоту возникновения рефлюкса мочи в верхние отделы мочевыводящих путей и развития стриктур МРА в отдаленные сроки. Применение разработанного метода отведения мочи позволяет добиться высоких показателей уровня

КЖ, повышает показатели общей 5-ти летней выживаемости больных РМП по сравнению с УКС и операцией Бриккера.

2. Непосредственный эффект применения оптимизированного протокола ускоренного восстановления больных после РЦ значительно выше, чем при стандартной тактике ведения больных в раннем послеоперационном периоде.

3. Разработанная мультивариантная прогностическая модель расчета абсолютного риска возврата заболевания (местный рецидив, прогрессирование, смерть от основного заболевания) и безрецидивной выживаемости (БРВ) для пациентов с мышечно-инвазивным РМП после РЦ, включающая в качестве предикторов степень местной распространенности опухоли, степень поражения лимфоузлов, ИКЧ, гистологический тип опухоли и опыт хирургической бригады, позволяет достоверно рассчитать риск возврата заболевания и безрецидивную выживаемость по формуле и графической номограмме.

4. Исследование статистической зависимости результатов лечения больных мышечно-инвазивным РМП от факторов прогноза позволили разработать и обосновать показания к хирургическому и мультимодальному лечению.

Научная новизна работы

Научная новизна работы заключается в новом подходе к лечению больных мышечно-инвазивным РМП, включающем совершенствование техники хирургического вмешательства, разработку и внедрение протоколов послеоперационного ведения и формирование плана лечения на основе индивидуального прогноза.

Научное обоснование и разработка нового метода ортотопического резервуара расширит показания для выполнения ортотопической реконструкции после РЦ. Разработанный новый метод тоннельной имплантации мочеточников в сформированные «ушки» резервуара в значительной мере снизит частоту несостоятельности мочеточничко-резервуарных анастомозов (МРА).

Разработанная математическая модель риска возврата заболевания позволит определять индивидуальный прогноз

отдаленных результатов лечения в зависимости от факторов, характеризующих пациента, заболевание и лечение.

На основании проведенного исследования научно обоснованы показания к выбору хирургического и мультимодального методов лечения. Проведено детальное исследование КЖ пациентов после РЦ по функциональным и симптоматическим шкалам опросников QLQ C-30 и его модуля для больных РМП ВЛМ-30 и его зависимость от демографических, клинических и лечебных факторов.

Практическая значимость работы

Разработанный новый метод ортотопической ИП позволяет достоверно улучшить непосредственные и отдаленные результаты радикального хирургического лечения больных мышечно-инвазивным РМП. Внедрение модифицированной методики и оптимизированного протокола по тактике ведения периоперационного периода, направленного на ускоренное восстановление позволяет снизить частоту осложнений, как в раннем послеоперационном периоде, так и в отдаленные сроки, сократить длительность оперативного вмешательства и время пребывания в стационаре после РЦ. Выявленные факторы прогноза больных мышечно-инвазивным РМП и разработанная на их основе математическая модель прогнозирования отдаленных результатов позволили разработать и внедрить четкие рекомендации по выбору тактики лечения больных с мышечно-инвазивным РМП. Применение результатов в клинической практике онкологов и урологов будет способствовать правильному отбору больных для того или иного метода лечения с последующим планированием адъювантной терапии, что позволит увеличить продолжительность жизни больных РМП.

Результаты исследования можно использовать при формировании учебно-методических пособий и в учебном процессе на кафедрах онкологии и урологии.

Апробация работы

Основные положения и результаты научных исследований были обсуждены на 18 различных конгрессах, съездах, симпозиумах и конференциях как в Азербайджане, так и за его пределами – в России, Белоруссии, Украине, Грузии и Испании в период с 2014 по 2023 года.

Первичное обсуждение диссертация состоялась на межотделенческой конференции Национального Центра Онкологии (04 апреля 2025 года, протокол №1), на Научном семинаре ВЕД 1.02 Разового Диссертационного совета Национального центра онкологии МЗ Азербайджанской Республики (дата 08 мая 2026 года, протокол № 1)

По материалам исследования опубликованы 48 печатных работ. Научные работы были опубликованы в Азербайджане (15 статей и 6 тезисов), а также в зарубежных журналах (7 статей и 20 тезиса).

Внедрение в практику

Разработанный новый метод ортотопической ИП путем формирования МРА запатентован (Патентная заявка Az-Patent № 2018/035 от 26.09.2018 г; Евразийский патент №037515 – «Способ ортотопической илеоцистопластики у больных раком мочевого пузыря» от 07.04.2021 г.) и внедрен в клиническую практику Национального центра онкологии МЗ Азербайджанской Республики, РНПЦ онкологии и медицинской радиологии Белоруссии и Национального центра урологии Грузии.

Диссертационная работа выполнена в Национальном Центре Онкологии Министерства Здравоохранения Азербайджанской Республики.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 305 страницах текста (380109 знаков) и состоит из введения (12086 знаков), обзора литературы (73026 знаков), 7 глав, содержащих материалы и методы исследования и их обсуждение (199724 знаков), заключения (31727 знаков), выводов и практических рекомендаций (4943 знаков), списка литературы (58603 знаков) и приложения. Работа иллюстрирована 57 рисунками, 64 таблицами и 33 графиком.

Список литературы содержит 302 библиографических источников, из них 14 работ отечественных авторов и 288 - зарубежных.

Материалы и методы исследования

В настоящее исследование включены данные о 359 больных мышечно-инвазивным РМП, которые получили лечение в клинике Национального Центра Онкологии Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики, в период с 2008 по 2017 года. Все пациенты были распределены в 2 группы – оргаоуносящую – группа радикального хирургического лечения и органосохраняющую – группа ММТ. Группу радикального хирургического лечения составили 257 последовательно выполненных РЦ с различными вариантами деривации мочи. Объем цистэктомии в соответствии с общепринятыми принципами радикализма включал в себя удаление МП вместе с прилегающей брюшиной и паравезикальной клетчаткой, семенными пузырьками и предстательной железой у мужчин, матки с придатками и передней стенки влагалища у женщин. В 246 (95%) случаях операция сопровождалась тазовой ЛАЭ. Границами стандартной тазовой ЛАЭ являлись: вверху – верхняя треть общей подвздошной артерии, латерально – генитофеморальный нерв, нижняя граница – запирающая ямка, а также удалялись пресакральные и лимфатические узлы по ходу внутренних подвздошных сосудов. Операция Бриккера (E. Bricker) выполнена 58 (22,6%) больным. Илеоцистопластика по Hautmann в 121 (47,1%) случаях. Остальным 78 (30,3%) пациентами в качестве метода отведения мочи была выполнена УКС. Этот метод использовался преимущественно у ослабленных больных с высоким риском операционного вмешательства.

С 2014 года в рамках настоящего исследования, нами в клиническую практику в отделения онкоурологии НЦО МЗ АР оптимизирован и внедрен протокол ERAS, направленный на ускоренное выздоровление больных после РЦ.

Группу органосохраняющей ММТ составили 102 (100%) пациента с мышечно-инвазивным РМП II-IV стадии без

отдаленных метастазов, из которых было 88 (86,3%) мужчин и 14 (13,7%) женщин.

Всем пациентам было проведено комплексное лечение в период с 2008 по 2018 года. На первом этапе комплексной терапии проведено оперативное вмешательство. Через 3 недели выполнялась контрольная цистоскопия с биопсией из ложа опухоли. При отсутствии резидуальной ткани проводилась химиолучевая терапия. Облучение проводилось в условиях 3D-планирования на линейном ускорителе электронов Clinac 2300/CD (Varian Medical Systems, США) с энергией фотонных пучков 6 – 15 МэВ.

После окончания терапии в течение первых 2 лет каждые 3 месяца была рекомендована цистоскопия, а каждые 6 месяцев контрастное торакоабдоминальное КТ. В 37 случаях при отсутствии эффекта, диагностированного при контрольных исследованиях, выполнена спасительная цистэктомия.

Для оценки КЖ, связанного со здоровьем, применялся специфический опросник для онкологических больных QLQ – С30 v. 3.0 и специализированный модуль для мышечно-инвазивного РМП QLQ30 – BLM30, разработанные Европейской организацией по исследованию и лечению рака (European Organization for Research and Treatment Cancer, EORTC, <https://www.eortc.org>). После обработки ответов пациентов на вопросы опросника и модуля в соответствии с рекомендациями EORTC формировалось 22 шкалы: многоуровневая шкала общего здоровья, 6 функциональных и 15 симптоматических шкал. Стандартизация ответов пациентов и перевод их в балльные шкалы выполнялись с помощью линейного преобразования. В результате оценка по всем шкалам была представлена в баллах от 0 до 100, высокие баллы по функциональным шкалам соответствовали лучшему функционированию, большие значения по симптоматическим шкалам свидетельствовали о большей выраженности симптомов и проблем.

Представление данных и статистический анализ выполнены в соответствии с требованиями к проведению медико-биологических исследований.

Сравнение двух групп по количественным показателям, не соответствующим нормальному закону распределения, проведено по непараметрическому критерию Манна-Уитни, трёх – по непараметрическому критерию Краскела-Уоллиса. Сравнение двух и более групп по качественным показателям выполнено по критерию χ^2 Пирсона, по бинарным (таблицы сопряженности 2x2) – по критериям χ^2 с поправкой Yates или точному критерию Фишера в соответствии с условиями применимости (если в ячейках ожидаемых частот хотя бы одно значение было менее 5).

Для оценки отдаленных результатов лечения рассчитаны показатели – общей (ОВ), скорректированной (СВ) и безрецидивной (БРВ) выживаемости по методу Каплана–Мейера. При расчете безрецидивной выживаемости событием считали развитие локального рецидива, отдаленных метастазов, а также смерть от основного заболевания без предварительного диагностирования возврата заболевания. Различия в выживаемости оценивали с помощью обобщенного критерия χ^2 и log-rank-теста.

Для анализа факторов прогноза развития осложнений использовался метод бинарной логистической регрессии с расчетом показателей отношения шансов (ОШ), 95% ДИ ОШ, уровня статистической значимости различий в шансах.

Для выявления факторов риска возврата заболевания был использован моновариантный и мультивариантный регрессионный анализ пропорциональных интенсивностей Кокса, рассчитаны отношения рисков (ОР), 95% доверительный интервал ОР, а также уровень значимости различия в рисках. На основе коэффициентов разработанной мультивариантной математической модели построена номограмма прогнозирования БРВ. В широком смысле номограмма – это графическое представление математической зависимости. В нашем исследовании разработана номограмма, общий вид которой предложен М. W. Kattan и которая преимущественно используется в онкологии. Точность прогностической модели оценена индексом конкордации (c-index), который равен

площади под кривой операционных характеристик (AUC) и рассчитана с помощью ROC-анализа.

Во всех случаях различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Все значения p были двусторонними. Расчеты выполнены с использованием пакетов программ Statistica 10.0 и SPSS v23.0, а также среды программирования Python.

Результаты исследований

Результаты проведенного лечения оцениваются по частоте осложнений, показателям выживаемости и качеству жизни. Выявление предикторов осложнений, разработка путей профилактики последних, прогнозирование возврата заболевания и увеличение показателей КЖ являются приоритетными направлениями современной онкологии.

С целью повышения эффективности лечения больных с мышечно-инвазивным РМП нами разработан и внедрен в клиническую практику новый метод формирования ортотопического континентного тонкокишечного резервуара, оптимизирована тактика периоперационного ведения больных подвергшихся РЦ. Разработана тактика лечения мышечно-инвазивного РМП на основе исследования результатов хирургического и мультимодального методов лечения, КЖ больных после РЦ и разработан метод прогнозирования риска возврата заболевания (БРВ) после РЦ.

В группе 257 (100%) больных, которым выполнена РЦ, интраоперационная летальность составила 0,4% ($n=1$), частота интраоперационных осложнений – 13,2% ($n=34$). В структуре интраоперационных осложнений наиболее часто встречаемыми были кровотечения из вен дорсального комплекса, магистральных сосудов, травма прямой кишки и запирательного нерва, а также некроз кишечной стенки. Средний объем кровопотери, при этом, составил 597 мл (от 100 до 2500 мл), средний объем интраоперационной гемотрансфузии – 950 мл. В раннем послеоперационном периоде средний объем гемотрансфузии составил 310 мл. Основными факторами риска

развития кровотечения из вен дорсального комплекса были ИМТ и опыт хирурга ($p = 0,001$ и $p = 0,004$, соответственно). Также, установлена статистически значимая связь между частотой ранений магистральных сосудов и опытом хирурга ($p = 0,028$), а также наличием метастатически пораженных ЛУ – N+ ($p = 0,033$).

В 4 (1,6%) случаях при выполнении ЛАЭ констатировали полное пересечение запирающего нерва, целостность которого была восстановлена путем сшивания концов. Несмотря на то, что ни с одним из анализируемых факторов не установлена статистически значимая связь ($p > 0,05$), следует отметить, что все травмы запирающего нерва произошли в период выполнения первых 100 операций.

Ранение прямой кишки также зарегистрировано в 4 (1,6%) наблюдениях. При анализе предикторов данного осложнения статистически значимым оказался лишь один фактор – стадия pT4 ($p = 0,028$).

Основными предикторами интраоперационных осложнений в настоящем исследовании были опыт хирурга (менее 50 операций), высокий показатель ИМТ ($p = 0,001$) и степень местной распространенности опухоли pT3-pT4 ($p = 0,02$). Результаты анализа позволяют нам представить следующие практические рекомендации: для снижения числа интраоперационных осложнений РЦ больные с повышенным ИМТ и/или с местно-распространенным процессом должны оперироваться наиболее опытными хирургами. Данный подход позволит минимизировать частоту интраоперационных осложнений, обеспечить скорейшее восстановление и уменьшение сроков пребывания в стационаре пациентов после РЦ.

В когорте из 257 больных РМП, которым была выполнена РЦ с различными вариантами отведения мочи, в 30-дневный период было зарегистрировано 191 осложнение у 112 (43,6%) пациентов, из которых у 66 (25,7%) развилось только одно осложнение, у 38 (14,8%) – 2-3 и у 8 (3,1%) – четыре и более осложнений. Тяжелые осложнения (3-5 степеней по классификации Clavien-Dindo) отмечены у 48 (18,7%) пациентов,

из которых у 12 (4,7%) они привели к летальному исходу.

Наиболее часто встречаемыми были осложнения I и II степени.

В структуре осложнений I степени чаще всего наблюдалась длительная лимфорейя с первоначальным объемом выделяемой лимфы до 800 мл в сутки. В 6 (2,3 %) случаях при наличии длительной лимфорейи отмечалось формирование лимфокист, 4 из которых стали причиной развития тромбоза глубоких вен нижней конечности. Необходимо отметить, что в 1 (0,4 %) случае тромбоз глубоких вен развившийся в следствие формирования лимфокисты стал причиной тромбоэмболии легочной артерии с последующим летальным исходом.

Среди осложнений II степени преимущественно отмечалась манифестация инфекции мочевых путей вплоть до развития септического шока. Учитывая, тот факт, что основная часть пациентов до поступления в урологический стационар НЦО МЗ, подвергалась катетеризации и санации МП по поводу гематурии и цистоскопии в амбулаторных условиях, а также ТУР МП в других учреждениях, вероятность наличия инфекции в моче высока. С целью определения наличия инфекции мочи у большинства больных на дооперационном этапе выполнялся бактериологический посев мочи с определением чувствительности к антибиотикам. В силу определенных обстоятельств, бактериологических анализ мочи у 77 (30%) больных не был проведен. Рассматривая причинно-следственные связи, наблюдается, что отсутствие данного исследования приходится на период внедрения РЦ в клинику и коррелирует с таким параметром, как количество прооперированных больных в клинике. Эта же корреляция наблюдается с развитием инфекционных осложнений мочевых путей. Таким образом, наблюдалась прямая связь между снижением частоты инфекций мочевых путей и увеличением числа операций в клинике, т.е. опытом хирургической бригады. У 98 (38,1%) больных был выявлен отрицательный посев мочи. Инфицированная, различными микроорганизмами моча была выявлена у 82 (31,9%) больных. В структуре осложнений II степени по частоте встречаемости второе место занимает атония желудочно-

кишечного тракта (n=20), из которых 5 (1,9%) случаев приходится на атонию желудка и 15 (5,8%) случаев на паралитическую кишечную непроходимость. Необходимо отметить, что ни в одном из случаев данные осложнения не стали причиной повторных операций.

В зависимости от метода отведения мочи, пациенты с явлениями атонии желудочно-кишечного тракта распределены в следующем порядке: 6 (2,3%) случаев атонии зарегистрировано у пациентов после илеоцистопластики по Хаутману, 5 (1,9%) случаев атоний выявлены у пациентов с отведением мочи по Брикеру. У пациентов, подвергшихся УКС, частота атоний желудочно-кишечного тракта составила 3,5% (n=9).

Диагностировали атонию желудочно-кишечного тракта клинически рентгенологически. При проявлении признаков атонии производилась назогастральная интубация желудка и стимуляция кишечника антихолинэргическими препаратами. При отсутствии эффективности, пациентам назначались препараты из группы «м» и «н» холиномиметиков непрямого действия (убретид). Объективная оценка эффективности проводимого лечения, проводилась рентгенологически с пероральным приемом раствора бария.

Важно отметить, что из всех пациентов (20), у которых зарегистрирована атония, лишь в 6 (2,3%) случаях причиной были хирургические осложнения – несостоятельность резервуара (1), несостоятельность резервуарно-уретрального анастомоза (2) и МРА (3). При этом важно отметить, что несостоятельность швов резервуара, стала причиной релапаротомии.

Изучено влияние метода отведения мочи на частоту атоний желудочно-кишечного тракта. Анализ показал идентичное распределение пациентов с атонией в группах с кишечным отведением мочи и УКС. Таким образом, атония желудочно-кишечного тракта зафиксирована у 11 (4,3%) пациентов с тонкокишечной деривацией мочи и у 9 (3,5%) больного с УКС.

Проведен также анализ влияния анестезии на частоту и характер атоний желудочно-кишечного тракта. Из 20 (7,8%) пациентов, у которых развилась атония, 15 (5,8%) пациентам

операция выполнена под общей анестезией, в остальных 5 (1,9%) случаях РЦ выполнена под комбинированной анестезией. Распределение больных по длительности атонии желудочно-кишечного тракта в зависимости от вида анестезии и хирургического доступа представлено в таблице 1.

Таблица 1
Частота и длительность атоний ЖКТ в зависимости от доступа и вида анестезии

Хирургический доступ и вид анестезии	Атония ЖКТ нет/есть (сутки)				Всего
	Нет Атонии	Есть, <5 суток	Есть, 5-8 суток	Есть, >8 суток	
Комбинированная анестезия + Экстраперитонеальный доступ	59 (22,9%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)	-	2 (0,8%)
Общая анестезия + Экстраперитонеальный доступ	17 (6,7%)	-	2 (0,8%)	-	2 (0,8%)
Комбинированная анестезия + Трансбдоминальный доступ	136 (52,9%)	2 (0,8%)	1 (0,4%)	2 (0,8%)	5 (1,9%)
Общая анестезия + Трансбдоминальный доступ	25 (9,7%)	3 (1,2%)	3 (1,2%)	5 (1,9%)	11 (4,3%)
Итого	237 (92,2%)	6 (2,3%)	7 (2,7%)	7 (2,7%)	20 (7,8%)

Данные, представленные в таблице 1, свидетельствуют о том, что наиболее эффективной схемой, при которой зарегистрировано минимальное число случаев атонии желудочно-кишечного тракта, является комбинация экстраперитонеального способа удаления мочевого пузыря под комбинированной анестезией. Помимо этого, в группе пациентов с экстраперитонеальным доступом зарегистрирована наименьшая длительность атонии. Важно отметить, что метод отведения мочи не оказывал значимого влияния на частоту и длительность парезов желудочно-кишечного тракта. Распределение пациентов с атонией, в группах в зависимости от

деривации мочи было практически одинаковым. Однофакторный анализ показал, что на продолжительность атонии существенное влияние оказывает вид анестезии, а на частоту возникновения влияния оказывает хирургический доступ.

В структуре осложнений III степени наблюдалось 38 осложнений, из которых 12 приходятся на долю осложнений IIIа и 26 на долю IIIб степени. Все 12 развившихся патологических состояний (IIIа степени) были разрешены под местной анестезией в отделении инвазивной радиологии, за исключением случаев ушивания раны и хирургической обработки пролежней. Среди осложнений IIIб степени тяжести особое внимание заслуживают несколько случаев. Так, в 2 (0,8%) случаях с несостоятельностью энтеро-энтеро анастомозов и в 1 (0,4%) случае с несостоятельностью швов анастомоза сигмовидной кишки после ее резекции из-за местной распространенности опухолевого процесса, релапаротомии были закончены выведением илеостомы и колостомы соответственно. Все 3 стомы были ликвидированы в период от 3-х до 6 месяцев. Среди осложнений, связанных с кишечными резервуарами, наблюдались следующие: все несостоятельности МРА (6) были устранены хирургическим методом, путем реимплантации мочеточника в заднюю либо боковую стенку резервуара. При этом, необходимо отметить данное осложнение наблюдалось только лишь у пациентов с ортотопической илеоцистопластикой. В 1 случае была зафиксирована несостоятельность швов передней стенки ортотопического резервуара, которая была восстановлена путем повторного ушивания. Еще в 1 случае на 7 сутки после операции был отмечен некроз илеального кондуита после операции Брикера. Некротизированный кишечный сегмент удален, была выполнена двухсторонняя УКС. Из 10 повторных операций по поводу эвентрации, одна была закончена летальным исходом, причиной которой стала острая коронарная недостаточность. Повторная операция по поводу внутрибрюшного кровотечения (причина – диффузное кровотечение из тазового дна) была закончена тампонадой области малого таза. Представляющим особый интерес наблюдением, по нашему мнению, было

ущемление сегмента тонкой кишки в паховом кольце после РЦ с УКС на 6 сутки после операции. Больному была выполнена релапаротомия, резекция некротизированного сегмента кишки с восстановлением целостности кишечной трубки и аллопластика пахового канала.

По поводу всех остальных осложнений IIIб степени выполнены соответствующие стандартные хирургические вмешательства.

Среди тяжелых осложнений зафиксировано 30 осложнений IV степени, из которых 21 осложнение приходится на долю осложнений IVа, 9 на долю IVб степени. В структуре осложнений IVа степени отмечено 8 случаев инфекционно-воспалительных процессов, 6 осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, 4 – со стороны желудочно-кишечного тракта, 2 – со стороны дыхательной системы и еще 1 осложнение было зафиксировано со стороны центральной нервной системы. Все 9 осложнений IVб степени были причиной развития полиорганной недостаточности.

Летальность в раннем послеоперационном периоде (осложнения V степени) составила 4,66% (n=12). Причиной смерти 3 (1,2%) пациентов в раннем послеоперационном периоде была острая коронарная недостаточность. Важно отметить, что всем пациентам перед операцией была проведена трансторакальная эхокардиография и консультация кардиолога. Всем трем пациентам был выставлен сопутствующий диагноз хроническая ишемическая болезнь сердца, кардиальный риск оценен как средний. После соответствующей предоперационной подготовки пациентам выполнена РЦ с тонкокишечной деривацией мочи. В 1 (0,4%) случае причиной развития острой коронарной недостаточности была интраоперационная кровопотеря, в 2 других – обострение хронической сердечно-сосудистой патологии под воздействием анестезиологической и хирургической агрессии. Во всех 3-х случаях был диагностирован острый инфаркт миокарда различной локализации, который был подтвержден клинически, а также на основании данных ЭКГ, ЭХО кардиографии и лабораторных

показателей.

Причиной смерти 1 больного был отек легких, который развился на фоне септического шока с острой почечной недостаточностью. Еще у 1 больного на фоне сепсиса было отмечено молниеносное развитие полиорганной недостаточности, которая стала причиной летального исхода.

Особое внимание нами было уделено изучению частоты осложнений в зависимости от метода отведения мочи. Установлено, что увеличение объема операции при выполнении того или иного метода деривации мочи не привело к статистически значимому увеличению числа осложнений, количество больных с осложнениями после УКС и кишечной деривации практически не отличалось, что отражено в таблице 2.

Таблица 2
Зависимость частоты послеоперационных осложнений и летальности от метода отведения мочи

Показатель	Метод отведения мочи				P
	УКС (n=78)	Илеоцисто пластика (n=121)	Операция Бриккера (n=58)	Всего (n=257)	
Всего больных с осложнениями	34 (43,6%)	50 (41,3%)	27 (46,6%)	111 (43,2%)	0,80
Повторные операции по поводу осложнений (III степень)	12 (15,4%)	14 (11,6%)	8 (13,8%)	34 (13,2%)	0,73
Летальность (30 дней)	6 (7,7%)	5 (4,1%)	1 (1,7%)	12 (4,7%)	0,25

Для выявления предикторов ранних послеоперационных осложнений нами проведен моно- и мультивариантный анализ. Установлено, что риск развития любого осложнения был статистически значимо связан с увеличением возраста (ОШ 1,51; 95% ДИ 1,05-2,18; $p = 0,028$), высоким или низким индексом массы тела ($p = 0,003$), повышением индекса коморбидности Чарльсона ($p = 0,025$), положительным дооперационным посевом

мочи (ОШ 3,2; 95% ДИ 1,73-5,92; $p = 0,0002$), увеличением клинического местного распространения опухоли (ОШ 2,95; 95% ДИ 1,34-6,51; $p = 0,007$), более ранним периодом выполнения операции (ОШ 0,85; 95% ДИ 0,77-0,94; $p = 0,001$), меньшим количеством выполненных хирургом РЦ (ОШ 6,02; 95% ДИ 1,59-22,8; $p = 0,008$) и увеличением кровопотери (ОШ 1,07; 95% ДИ 1,0-1,13; $p = 0,038$). Пограничное значение имели такие факторы, как личность хирурга и длительность операции. Что касается риска тяжелых осложнений, то с данным показателем статистическую связь имели те же факторы, за исключением категории сТ, длительности операции и кровопотери.

По данным мультивариантного анализа, независимыми предикторами любых послеоперационных осложнений были местная распространенность опухоли сТ4 (ОШ 4,52; 95% ДИ 1,74-11,7; $p = 0,002$), возраст (увеличение возраста на 10 лет соответствовало ОШ 1,87; 95% ДИ 1,12-3,13; $p = 0,017$), положительный посев мочи (ОШ 2,16; 95% ДИ 1,08-4,34; $p = 0,032$) и малое количество выполненных хирургом операций: увеличение количества РЦ на 10 сопровождалось уменьшением ОШ до 0,89 (95% ДИ 0,80-0,99; $p = 0,038$). Тяжелые послеоперационные осложнения были связаны с положительным бактериологическим посевом мочи (ОШ 4,05; 95% ДИ 1,68-9,78; $p = 0,002$) и возрастом (увеличение возраста на 10 лет соответствовало ОШ 2,44; 95% ДИ 1,21-4,89; $p = 0,013$).

Таким образом, независимыми факторами, статистически значимо связанными с риском развития осложнений после РЦ с тазовой ЛАЭ, являлись местная распространенность опухоли сТ4, положительный посев мочи перед вмешательством и малое количество выполненных хирургом операций, с риском развития тяжелых осложнений – положительный посев мочи и возраст.

В соответствие с поставленными задачами, с целью уменьшения количества осложнений в раннем и отдаленном послеоперационном периоде, нами в 2014 году был разработан и запатентован метод ортотопической ИП путём формирования нового способа мочеточнико-резервуарного анастомоза (рисунок 1) (Патентная заявка Az-Patent № 2018/035 от 26.09.2018 г;

Евразийский патент №037515 – «Способ ортотопической илеоцистоластики у больных раком мочевого пузыря» от 07.04.2021 г.).

Для формирования резервуара, отступив 20–25 см от илеоцекального угла, резецируется сегмент подвздошной кишки длиной 60–65 см. Непрерывность кишечника восстанавливается наложением тонко-тонкокишечного анастомоза по типу “бок в бок”. Изолированный участок тонкой кишки отмывается от содержимого слабым раствором бетадина. Резецированный сегмент кишки на брыжейке рассекается вдоль по противобрыжеечному краю с оставлением неизмененных конечных отрезков длиной приблизительно 4 см. Не рассеченные концевые отрезки кишки ушиваются двухрядным швом, формируя тем самым слепые «ушки» резервуара. Детубулизованный сегмент кишки укладывается в виде буквы W, прилежащие края разрезов сшиваются между собой непрерывными швами и далее до середины ушивается передняя стенка резервуара. Левый мочеточник проводится через брыжейку сигмовидной кишки. Дистальные концы мочеточников путем прямой имплантации проводятся, через заднебоковую стенку слепого ушка в сформированный резервуар. Передняя стенка мочеточника косо пересекается (спатуляция) и одиночными узловыми швами подшивается к внутренней поверхности ушка. Мочеточник стентруется 6F JJ стентом. После формирования анастомоза, боковые поверхности ушка сшиваются 2-3 узловыми швами, таким образом, чтоб укутать мочеточник снаружи. После формирования анастомозов, дистальные концы JJ стентов погружаются в полость сформированного резервуара и после этого производится полное ушивание передней стенки резервуара. Далее формируется резервуаро-уретральный анастомоз.

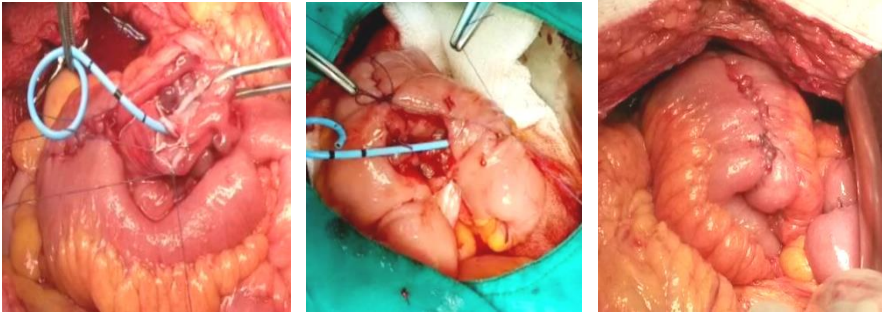


Рисунок 1. Этапы формирования мочеточнико-резервуарного анастомоза

Изучены результаты лечения 121 (100%) больного РМП, которым в отделении онкоурологии НЦО МЗ АР, выполнена РЦ с ортотопической ИП в период с 2008 по 2017 года. С целью оценки эффективности предложенной методики, все пациенты распределены в 2 группы. В I-ую (исследуемая) группу включено 62 (51,2%) пациента, которым с 2014 по 2017 выполнена модифицированная ИП по Hautmann по предложенной нами методике. Вторую группу (контрольная) составили 59 (48,8%) пациентов, которым с 2008 по 2013 года выполнялась ортотопическая ИП по Hautmann. Все операции выполнены с соблюдением современных принципов радикализма в онкологии.

Основными критериями оценки эффективности предложенной нами методики формирования тонкокишечного ортотопического резервуара и метода формирования МРА явились:

1. Изучение частоты несостоятельств МРА
2. Изучение частоты возникновения стриктур МРА
3. Изучение частоты возникновения рефлюкса мочи
4. Изучение частоты инфекционно-воспалительных осложнений мочевых путей.

Помимо вышеуказанных критериев проведен также сравнительный анализ непосредственных результатов лечения.

Период наблюдения пациентов составил не менее 6 месяцев. Ранний послеоперационный период нами определен,

как период в течение 30 суток после РЦ. Частота стриктур МРА, рефлюкса мочи и инфекционно воспалительных осложнений оценивались в период от 1 до 6 месяцев.

Продолжительность пребывания пациентов в стационаре несколько ниже в исследуемой группе по сравнению с контрольной. Среднее число койко-дней в исследуемой группе составило 18 (SE 0,73) (3-36) суток. В контрольной группе среднее время пребывания пациентов в стационаре составило 22,2 (SE 1,39) (1-60) суток. Сравнительный анализ результатов продемонстрировал статистически значимую разницу ($p=0,007$).

Результаты анализа длительности хирургической операции в контрольной группе показывают более высокие показатели в сравнении с таковыми в исследуемой группе. Средняя продолжительность РЦ с модифицированной ИП составила 269,2 (SE 5,47) (200-380) минут. В контрольной группе длительность операции в среднем составила 323,7 (SE 7,23) (200-430) минут. Статистический анализ продемонстрировал достоверное различие ($p<0,001$) между группами. Необходимо отметить, что фактор модифицированной ИП, также продемонстрировал достоверные результаты, но по значимости уступает опыту хирурга ($p<0,05$).

Средний объем кровопотери в исследуемой и контрольной группах составил 542,7 (SE 42,4) (150-1800) и 673,7 (SE 65,3) (100-2000) мл соответственно. Данные о кровопотере и демонстрируют разницу в пользу пациентов исследуемой группы. Однако, важно отметить что, непосредственной связи между методами отведения мочи и объемом кровопотери не установлено ($p=0,92$).

В исследуемой группе 30-дневная летальность составила 4,8% ($n=3$). В контрольной группе ранняя послеоперационная летальность составила 3,4% ($n=2$). Причиной смерти в обеих группах были кардиоваскулярные осложнения.

Осложнения оценивались в соответствии с классификацией Clavien-Dindo. В группе пациентов с модифицированной илеоцистопластикой в течение 30 дней после операции зарегистрировано 46 осложнений у 24 (38,7%) пациентов. В контрольной группе ранние послеоперационные осложнения

(n=40) наблюдались у 29 (49,2%).

Частота несостоятельности МРА в группе пациентов с модифицированной ИП составила 1,6% (n=1), в то время как, показатель по данному критерию в контрольной группе соответствовал 8,5% (n=5). Сравнительный анализ результатов по частоте несостоятельств МРА продемонстрировал статистически значимую разницу ($p < 0,001$). В исследуемой группе повторных хирургических вмешательств по поводу несостоятельности МРА не отмечено, в то время как, в контрольной группе в 4 случаях потребовались повторные операции – 1 релапаротомия и 3 случая антеградного стентирования мочеточников.

Стриктуры МРА в течение 6 месяцев после модифицированной ИП были выявлены у 2 (3,2%) пациентов, в контрольной группе у 1 (1,7%) пациента.

При выполнении ретроградной цистографии у пациентов обеих групп определяли объем созданного резервуара и частоту рефлюксов при ретроградном тугом заполнении. Цистография, не зависимо от метода формирования резервуара, выполнялась через 2 недели после операции, перед удалением мочевого катетера. Объем ретроградно введенного контрастного вещества регистрировался при каждом исследовании. Введение жидкости останавливали при ощущении заполнения резервуара. Средний объем резервуара при ретроградном заполнении у пациентов исследуемой и контрольной групп составил 135 (SE 18,3) и 129 (SE 16,5) мл, соответственно.

Частота возникновения рефлюкса мочи в верхние отделы мочевыводящих путей, которая диагностировалась рентгенологически при выполнении цистографии в группе пациентов с модифицированной ИП не была выявлена ни в одном случае. В контрольной группе рефлюкс мочи зарегистрирован у 7 (11,9%) пациентов.

Как было указано выше, частота инфекционно-воспалительных осложнений в раннем послеоперационном периоде составила 16,1% и 20,3% в исследуемой и контрольных группах, соответственно.

Анализ результатов продемонстрировал, что предложенный способ эффективен и технически менее сложен в формировании. Непосредственные результаты РЦ с предложенным вариантом ортотопической ИП удовлетворительны. Сравнительный анализ результатов показал, что после модифицированной ИП достоверно снизились число койко-дней и частота осложнений. Сократилась также длительность оперативного вмешательства, благодаря снижению временного интервала потраченного на реконструктивный этап. Анализ данных по таким критериям, как частота несостоятельств и стриктур МРА, продемонстрировал положительные результаты в пользу модифицированной ИП ($p = 0,003$). У пациентов, которым была выполнена ИП по предложенной нами методике ни в одном случае не зарегистрирован случай рефлюкса мочи в верхние отделы мочевых путей, в то время, как в контрольной группе частота рефлюксов составила 12%. Анализ частоты возникновений инфекций мочевыводящих путей, также продемонстрировал положительные результаты в исследуемой группе.

Таким образом, предложенный метод ИП является технически менее сложным в исполнении и более безопасным. Полученные результаты показывают, что модифицированная ИП позволяет значительно улучшить непосредственные результаты, что дает основание для её внедрения в клиническую практику.

Вторым направлением с целью профилактики ранних послеоперационных осложнений было усовершенствование тактики ведения больных в периоперационном периоде.

С 2014 года в клиническую практику отделения онкоурологии НЦО МЗ АР внедрены оптимизированные протоколы ERAS. Схема, разработанная на основании протоколов ERAS включает в себя 8 пунктов предоперационной подготовки, 2 пункта интра- и 7 пунктов ведения раннего послеоперационного периода (таблица 3).

На основании анализа собственных результатов, всем пациентам независимо от планируемого метода отведения мочи нами рекомендуется выполнение гастроскопии, эхокардиографии и микробиологического анализа мочи. В

структуре осложнений IIIб и IVа степени тяжести наблюдалось 2 случая желудочных кровотечений. В процессе эндоскопического исследования было установлено о наличии хронических язв в желудке. Ретроспективный анализ показал, что оба случая приходится на период, когда гастроскопия не выполнялась рутинно всем пациентам до операции. Проведение гастроскопии позволило свести к нулю развитие такого осложнения как желудочное кровотечение из хронических язв желудка.

Таблица 3

Схема подготовки и ведения больных

Диагностические Рекомендации	<ol style="list-style-type: none"> 1. Общепринятые стандарты 2. Дополнительно – ФЭГДС*, ЭХО КГ**, микробиологический анализ мочи
Предоперационный период	<ol style="list-style-type: none"> 1. Информирование и обучение пациентов 2. Отсутствие голодания 3. Отсутствие подготовки кишечника 4. Микроклизмы за 12 ч до операции 5. Предоперационное ведение жидкости и углеводов 6. Комбинированная антибиотикопрофилактика 7. За 24 часа до операции эластичные чулки и за 8 часов до операции подкожные инъекции антикоагулянтов 8. За 8 часов до операции в/в ведение ингибиторов протонной помпы
Интраоперационный период	<ol style="list-style-type: none"> 1. По мере возможности экстраперитонеальное удаление мочевого пузыря. 2. Внутреннее дренирование мочевых путей JJ стентами.
Ранний послеоперационный период	<ol style="list-style-type: none"> 1. Удаление назогастрального зонда на I-ые сутки 2. Жевательная резинка 3. Парентеральное питание на протяжении 2-х суток 4. Частичное энтеральное питание с первых суток после операции 5. Ранняя активизация пациентов 6. Продленная эпидуральная анестезия 7. Удаление уретрального катетера на 11-12 сутки***

Примечание: * – фиброэзофагогастродуоденоскопия,

** – эхокардиография

*** – у пациентов силеоцистопластикой по Хаутману

С целью оценки эффективности внедренного протокола тактики периоперационного ведения, все пациенты разделены на 2 группы: I – группу составили 108 (42%) пациентов (до внедрения протоколов), II группу – 149 (58%) пациентов (с 2014 г). В обеих группах изучены число койко-дней, частота и характер осложнений в зависимости от применения протокола ERAS, а также показатели 30 дневной летальности.

В группе пациентов после внедрения оптимизированного протокола ERAS статистически значительно уменьшилось среднее число койко-дней ($p = 0,004$). Так же, статистически значительно снизилась частота осложнений I-II ($p = 0,038$) и III-IV ($p = 0,041$) степени. Сравнительный анализ результатов 30 – ти дневной летальности не продемонстрировал статистически значимых результатов.

Для оценки степени влияния протоколов ERAS на частоту осложнений, также были изучены такие предикторы как опыт хирурга, ИМТ и ИКЧ. В результате установлено, что использование оптимизированного протокола ERAS уменьшает частоту развития ранних послеоперационных осложнений и сокращает число койко-дней до 17 суток. Следует отметить, что наиболее часто встречаемые осложнения (I-II степени) после РЦ, описываемые в литературе, обычно идентичны во многих сериях исследований и влияние протокола ERAS на частоту их развития доказано. Однако ни в одном из исследований не было продемонстрировано уменьшение частоты встречаемости осложнений V степени при применении протокола ERAS. Причина их развития целиком – технический фактор.

В анализ непосредственных результатов органосохраняющей ММТ было включено 102 пациента. Были изучены частота и характер интра и ранних послеоперационных осложнений, токсические проявления ХТ, а также осложнения связанные с ЛТ. Учитывая, что часть больных были прооперированы в других клиниках, информация об интра и

ранних послеоперационных осложнениях этих больных отсутствует. Из 77 больных, которым были выполнены органосохраняющие операции в клинике НЦО МЗ АР, интраоперационные осложнения зарегистрированы в 6 (7,8%) случаях. Из них, в 2 (2,6%) случаях при выполнении ТУР опухоли МП было отмечено наличие перфорации боковой стенки вследствие синдрома запирательного нерва. Данное осложнение наблюдалось у пациентов с дефицитом массы тела. В 1 случае при выполнении открытой резекции с тазовой ЛАЭ у пациента с высоким показателем ИМТ (36 кг/м²) было зафиксировано полное пересечение запирательного нерва, последний восстановлен 3 узловыми швами. Еще в 1 случае при выполнении открытой резекции опухоли МП размером 8 x 7 см, зарегистрирована интраоперационная кровопотеря (1300 мл). По нашему мнению причиной данного осложнения было также наличие высокого показателя ИМТ (41 кг/м²) и локализация опухоли. При выполнении открытой резекции с уретероцистостомией, при мобилизации левого мочеточника ниже бифуркации левой подвздошной артерии в одном случае наблюдалось повреждение внутренней подвздошной артерии вследствие местной распространенности опухоли. Еще в 1 случае при выполнении резекции дна МП была вскрыта брюшная полость с незначительным повреждением стенки тонкой кишки, целостность которой была восстановлена обыкновенными узловыми швами. Причиной данного осложнения, по нашему мнению, явился недостаточный опыт хирурга.

В течение 30 суток после операции из 77 больных прооперированных в клинике НЦО, у 12 (15,6%) развилось 15 осложнений. Летальных исходов в раннем послеоперационном периоде не отмечено. Наиболее тяжелым осложнением был инфаркт миокарда, развившийся у пациента в возрасте 74 года с тяжелой сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. У 6 (7,8%) пациентов после ТУР наблюдалась гематурия, которая в 2 (2,6%) случаях стала причиной повторного эндоскопического вмешательства. Из этих 6 (7,8%) пациентов активная санация и промывание МП в 3 (3,9%) случаях являлись причиной

пиелонефрита вследствие восходящей инфекции мочевых путей. У 2 (2,6%) пациентов, которым была выполнена открытая резекция с ЛАЭ, длительное время наблюдалась лимфорея. Повторных вмешательств по поводу лимфорей не проводилось.

Таким образом, основными причинами развития интраоперационных осложнений были повышенный или низкий показатель ИМТ, высокие показатели ИКЧ, увеличение показателей глубины инвазии опухоли и опыт хирурга. Факторами развития ранних послеоперационных осложнений по нашему мнению являются высокий ИКЧ и местная распространенность опухолевого процесса.

Среди токсических проявлений ХТ, оценены осложнения III и IV степени, которые наблюдались у 21 (20,6%) больного. Летальных исходов, связанных с токсическими проявлениями ХТ не зафиксировано. В структуре токсических проявлений III степени были отмечены гематологические ($n = 8$) и гастроинтестинальные ($n = 10$) осложнения. Во всех 10 случаях проводилась консервативная терапия. В структуре токсических проявлений IV степени было отмечено 4 (3,9%) осложнения. В одном случае на фоне тяжелой формы тромбоцитопении пациенту было проведено вливание 3-х доз тромбомассы, после чего проводилась консервативная терапия в условиях стационара. Не разрешающаяся динамическая тонкокишечная непроходимость стала причиной диагностической лапаротомии. Явления острой печеночной недостаточности с повышением трансаминаз более чем в 6 раз наблюдались у 1 больного. У 1 пациента на фоне ХТ был диагностирован инфаркт задней стенки миокарда.

Среди лучевых реакций у 5 (4,9%) пациентов наблюдались системные осложнения, которые у 4 (3,9%) пациентов проявлялись хронической почечной недостаточностью различной степени тяжести, и у 1 (0,9%) пациента нейтропенией средней тяжести. Летальных исходов, связанных с химиотерапией, не зафиксировано.

В структуре местных реакций ЛТ у 70 (68,6%) больных наблюдалось 97 осложнений различной степени тяжести. Из них 1 осложнение было отмечено у 44 (43,1%) больных, 2 – у 22

(21,6%) больных и 3 осложнения было зафиксировано у 3 (2,9%) пациентов. В соответствие с классификацией RTOG лучевые реакции I степени были отмечены в 30 случаях: дерматит (n = 4), цистит (n = 22), ректит (n = 4). В структуре осложнений II степени преобладали воспалительные процессы со стороны нижних отделов мочевыводящих путей – 18 (17,6%). По 9 (8,8%) случаев приходится на долю таких осложнений, как дерматиты и ректиты. У 1 (0,98%) пациента развился энтерит. Осложнения III степени отмечены в 23 (22,5%) случаях. Из них в 5 (4,9%) случаях развились дерматиты в виде влажных эпидермитов и серьёзным отеком кожи. У 10 (9,8%) пациентов развился цистит с выраженной симптоматикой – дизурия, боли внизу живота, гематурия. У 4 (3,9%) пациентов развились осложнения со стороны органов мошонки – эпидидимит (1) и орхит (3), сопровождающиеся выраженным болевым симптомом. Со стороны органов желудочно-кишечного тракта у 1 (0,98%) больного развился острый энтерит сопровождающийся явлениями частичной паралитической кишечной непроходимости, у 3 (2,9%) – ректиты с обильным выделением слизи из прямой кишки и выраженным болевым симптомом.

Тяжелые осложнения IV степени, которые стали причиной прекращения процесса облучения, наблюдались в 7 (6,9%) случаях. В 1 случае, после 15 сеансов ЛТ (СОД 30 ГР) у пациента развился некроз кожи. Еще у 1 больного после 18 сеансов ЛТ, наблюдалось кровотечение и выраженный болевой симптом, не купирующийся сильнодействующими анальгетиками. У остальных 5 (4,9%) больных наблюдалась острая задержка мочи вследствие тампонады МП сгустками крови.

Анализ непосредственных результатов органосохраняющего лечения показал, что риск развития любого осложнения при проведении ММТ был связан с такими показателями как пол, низкие показатели ИМТ (дефицит веса) и увеличением числа сеансов ЛТ. Тяжелые осложнения имели связь с возрастным показателем и высокими показателями ИКЧ.

При анализе отдаленных результатов лечения в обеих группах в качестве конечных точек были изучены показатели

скорректированной, общей и безрецидивной выживаемости.

В анализ отдаленных результатов включено 238 больных РМП II – IV стадий, без отдаленных метастазов, получивших лечение в объеме РЦ с различными методами деривации мочи. Было изучено влияние на выживаемость таких параметров, как демографические показатели, показатели общего здоровья, лабораторные данные, методы отведения мочи, параметры опухолевого процесса и хирургической операции.

Медиана времени наблюдения за пациентами составила 93,3 месяца (от 37,5 до 174,8 месяцев). За время наблюдения от основного заболевания умерли 84 (35,3%) пациента, от других причин – 55 (23,1%) больных, в том числе 15 (6,3%) – от Covid-19. 5-ти летняя БРВ до первого клинического события, под которым подразумевалось развитие локального рецидива, отдаленных метастазов, а также смерть от основного заболевания без предварительного диагностирования возврата заболевания составила 63,1% (SE 3,2%), медианы БРВ не достигнуто. 5-ти летняя СВ составила – 65,3% (SE 3,2%), медианы также не достигнуто. Показатель 5-ти летней ОВ составил – 54,1% (SE3,2%), медиана ОВ – 65,7 месяцев.

Для каждого из показателей выживаемости выявлены статистически значимые предикторы.

Основными предикторами СВ больных РМП после РЦ явились ИКЧ, степень дифференцировки и местной распространенности опухоли, степень поражения ЛУ, стадия заболевания и опыт хирургической бригады. С остальными показателями (пол, возраст, ИМТ, функциональный класс риск по ASA, показатель гемоглобина, уровень креатинина, локализация опухоли, наличие гидронефроза, гистологический тип опухоли и объем интраоперационной кровопотери), которые были проанализированы, статистически и клинически значимой связи со СВ не выявлено.

Для больных с благоприятными (до 7 баллов) и неблагоприятными (7 баллов и более) значениями ИКЧ 5-ти летняя СВ составила 69,4% (SE 3,5%) и 50,8% (SE 7,4%) соответственно, медианы – не достигнута и 54,1 месяца ($p = 0,003$). Для показателя

степени злокачественности опухоли $p = 0,014$ – при Low grade 5-ти летняя СВ составила 83,1% (SE 5,8%), при High grade – 61,5% (SE 3,7%). Степень местной распространенности опухоли имела наиболее высокие показатели достоверности – $p < 0,001$. При этом, 5-ти летняя СВ пациентов с pT2 статистически значимо выше, чем при pT3-4 и составила 76,9% (SE 3,4%) против 47,0% (SE 9,1%) с медианой 51,7 месяцев при pT3 ($p = 0,002$) и 35,8% (SE 7,7%) с медианой 41,0 месяцев при pT4 ($p < 0,001$), СВ при T3 и T4 статистически значимо не различалась ($p = 0,29$). Не менее значимым оказался фактор степени поражения ЛУ ($p < 0,001$ при сравнении всех кривых выживаемости одновременно). При отсутствии поражения ЛУ 5-ти летняя СВ составила 79,2% (SE 3,1%), при pN1 – 51,3% (SE 13,3%), медиана 56,7 месяцев, pN2 – 4,3% (SE 4,1%), медиана – 24,3 месяца, при pN3 – 0,0% (SE 8,3%), медиана – 21,0 месяцев. Различия статистически значимы между всеми группами ($p < 0,01$), за исключением pN2 и pN3 ($p = 0,41$), при этом, важно отметить, что все пациенты с pN3 умерли от основного заболевания. При таких различиях в выживаемости по показателям степени местной распространенности и поражения ЛУ, закономерной является достоверность такого показателя, как стадия заболевания ($p < 0,001$). 5-ти летняя СВ составила при II стадии 86,5% (SE 3,1%) ($p < 0,001$ в сравнении с III и IV стадией), при III стадии – 37,9% (SE 5,1%), медиана 41,7 месяцев, при IV стадии – 0,0% ($p = 0,12$ в сравнении с III стадией). Статистически значимую связь со СВ имел также опыт хирургической бригады. Так, при выполнении до 50 операций, СВ была существенно ниже и составляла 41,2% (SE 8,3%), медиана 39,0 месяцев, против 73,3% (SE 6,6%) при 50-100 операциях ($p = 0,014$), дальнейшее увеличение числа операций не имело статистически значимого влияния на СВ ($p = 0,58$).

Отдельно была проанализирована связь СВ с методами деривации мочи. СВ больных при отведении мочи по Хаутману ($n=116$, 48,7%) и по Брикеру ($n=56$, 23,5%) совпадала на всем протяжении времени наблюдения ($p = 0,88$), 5-летняя СВ составляла, соответственно, 70,6% (SE 4,4%) и 71,0% (SE 6,1%), медианы не достигнуты. Пациенты, которым была выполнена УКС ($n=66$, 27,8%) имели значительно меньшую выживаемость,

5-летняя СВ – 50,5% (SE 6,0%), медиана 40,2 месяца ($p=0,002$). Однако УКС была использована при операциях, которые либо носили спасительный характер, либо были выполнены по жизненным показаниям. Поэтому группы больных с ИП и УКС были несопоставимы, прежде всего, по стадиям. Анализ отдельно II и III стадий показал следующее: для пациентов с мышечно-инвазивным РМП II стадии метод отведения мочи является единственным предиктором СВ ($p=0,010$) в отличие от III стадии, при которой метод отведения мочи не влияет на СВ ($p=0,63$). Так, 5-летняя СВ больных с РМП II стадии при применении ИП составила 91,1% (SE 2,5%), медиана не достигнута, при УКС – 66,1% (SE 1,0%), медиана не достигнута, III стадии – 36,4% (SE 6,5%) и 40,6% (SE 8,5%), медианы – 42,3 месяца и 34,1 месяца соответственно.

При анализе общей выживаемости установлено, что помимо всех тех предикторов, которые имели статистически значимую связь с показателями СВ, с показателем ОВ имел связь еще и возрастной фактор. Все пациенты были распределены в 4 возрастные группы: до 50 лет, 50 – 59 лет, 60 – 69 лет и 70 лет и более. При сравнении ОВ в 4-х группах по обобщенному критерию χ -квадрат, выявлены статистически значимые различия ($p = 0,012$). При парном сравнении групп по критерию Log Rank теста установлено, что показатель ОВ статистически значимо отличается от всех остальных в группе пациентов старше 70 лет ($p < 0,05$). Все три менее возрастные группы между собой по выживаемости не различались.

При анализе факторов коморбидности (ИКЧ) установлено, что ОВ среди пациентов с показателем ИКЧ до 7 баллов составила 59,5% (SE 3,6%), медиана 79,5 месяцев, а в группе пациентов с показателем ИКЧ 7 и более баллов 35,3% (SE 6,6%), медиана – 38,4 месяца ($p < 0,001$).

Известно, что степень дифференцировки имеет влияние на течение и исход заболевания при любой локализации опухоли. В нашем исследовании степень дифференцировки High Grade наблюдалась в 80,8% (95% ДИ 75,1-85,5%) случаев, а Low Grade в 4 раза меньше – 45 из 238 общих случаев, что составило 19,2%

(95% ДИ 14,5-24,9%). Показатель 5-ти летней ОВ при степени дифференцировки опухоли Low Grade статистически значимо выше ($p=0,013$) и составил 66,7% (SE 7,0%), медиана не достигнута, против 51,3% (SE 3,6%), медиана 62,6 месяцев среди пациентов со степенью дифференцировки High Grade.

С высоким уровнем статистической достоверности влияние на ОВ оказывал фактор местной распространенности опухоли ($p < 0,001$ при сравнении 3-х кривых СВ одновременно). Так, 5-ти летняя ОВ в группах пациентов с показателем pT2, pT3 и pT4 составила 65,9% (SE 3,8%), медиана 91,6 месяцев, 32,4% (SE 7,7%), медиана 40,8 месяцев и 28,6% (SE 7,0%), медиана 33,7 месяцев соответственно. Различия между группами больных с T2 и T3, T2 и T4 – $p < 0,001$, T3 и T4 – $p=0,94$.

С аналогичным показателем уровня достоверности ($p < 0,001$) влияние на ОВ оказывал фактор степени поражения ЛУ и что вполне закономерно, стадия заболевания. При отсутствии поражения ЛУ (pN0) 5-летняя ОВ составила 65,3% (SE 3,5%), медиана – 89,5 месяцев, при pN1 – 46,7% (SE 12,9%), медиана 48,3 месяца. при pN2 и pN3 – 3,4% (SE 3,9%), медиана – 23,5 месяца и 0,0% (SE 8,3%), медиана – 21,0 месяца соответственно. Анализ зависимости выживаемости от стадии заболевания показал, что 5-летняя ОВ при II стадии – 74,5% (SE 3,8%), медиана 109,3 месяца, при III – 28,7% (SE 4,5%), медиана – 41,7 месяцев ($p < 0,001$), выживаемость пациентов с IV стадией, равная 0% значимо отличалась от выживаемости при II стадии ($p = 0,016$) и из-за малочисленности группы не отличалась от III стадии ($p = 0,19$).

Не менее значимыми оказались результаты анализа влияния опыта хирургической бригады на показатели общей выживаемости ($p = 0,002$). Так, при выполнении до 50 операций ОВ существенно ниже, чем более 50 операций, и составляет 29,5% (SE 6,9%), дальнейшее увеличение числа операций не имеет статистически значимого влияния на ОВ ($p = 0,77$).

При расчете зависимости ОВ от таких факторов, как пол, ИМТ, ASA, лабораторные показатели, локализация опухоли, наличие гидронефроза, гистологический тип опухоли и объем интраоперационной кровопотери, анализ статистически

значимой связи не выявил.

Одним из основных критериев оценки отдаленных результатов, помимо ОВ и СВ, является БРВ. При расчете БРВ событием считали наличие локального рецидива, отдаленных метастазов, а также смерть от основного заболевания без предыдущего диагностирования рецидива. В связи с этим, БРВ всегда ниже скорректированной выживаемости. Как было отмечено ранее, в анализ отдаленных результатов было включено 238 (100%) пациентов. Из исследуемой когорты больных, у 10 (4,2%) диагностирован местный рецидив, у 42 (17,6%) прогрессирование, у 3 (1,3%) из них одновременно диагностированы и местный рецидив, и прогрессирование процесса. Умерли от основного заболевания без выявления рецидивов 43 (16,1%) пациента. 5-ти летняя БРВ для всей когорты составила 63,1% (SE 3,2%), медианы БРВ не достигнуто. По нашим данным, показателями, ассоциированными с БРВ больных мышечно-инвазивным РМП, явились: ИКЧ ($p = 0,006$), степень дифференцировки опухоли ($p = 0,017$), степень местной распространенности опухоли ($p < 0,001$), категория pN классификации TNM ($p < 0,001$), стадия заболевания ($p < 0,001$), а также опыт хирургической бригады (до 50 операций или более ($p = 0,029$)).

Анализ отдаленных результатов лечения больных мышечно-инвазивным РМП после РЦ позволяет также сделать следующий вывод: при хирургическом лечении в нашем исследовании достигнуты высокие показатели выживаемости. Наилучшие результаты с 5-летней СВ более 80% наблюдаются у больных со степенью злокачественности опухоли Low Grade – 83,1% (SE 5,8%) и II стадией заболевания – 86,5% (SE 3,1%), более 75% – при степени местной распространенности опухоли T2 – 76,9% (SE 3,4%) и отсутствии метастазов в ЛУ – 79,2% (SE 3,1%) (рисунок 2).

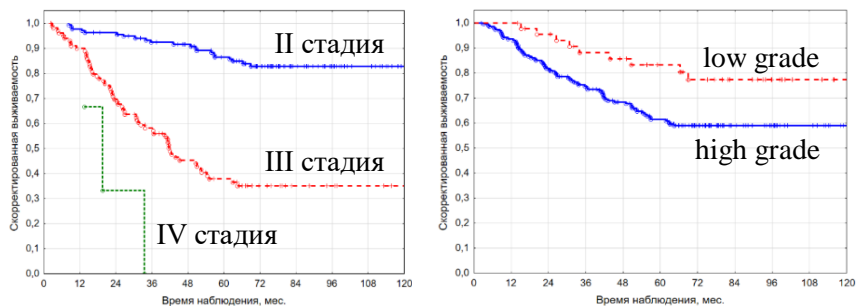


Рисунок 2. Показатели скорректированной выживаемости в зависимости от стадии и степени злокачественности опухоли

Аналогичное исследование показателей выживаемости было проведено среди пациентов, которые подверглись органосохранной ММТ. Как было упомянуто ранее, данную группу составили 102 больных РМП II-IV стадии. Медиана времени наблюдения составила – 88,4 месяца (от 61,6 – до 128,4 месяцев). За время наблюдения от основного заболевания умерли 73 (71,6%) пациента. От других причин – 5 (4,9%) пациентов. 5-ти летняя СВ составила 33,7% (SE 4,8%), медиана СВ – 43,1 месяц, 5-ти летняя ОВ – 31,4% (SE 4,6%), медиана ОВ – 41,3 месяц. Важно отметить, что выживаемость пациентов, получивших ММТ, оказалась крайне низкой. Поскольку от причин, не связанных с основным заболеванием умерли менее 5% пациентов и 5-ти летние показатели ОВ и СВ различаются всего лишь на 2,3%, из-за нецелесообразности анализировать оба вида выживаемости в зависимости от факторов прогноза, нами было принято решение провести анализ СВ, как наиболее отражающей результаты ММТ больных мышечно-инвазивным РМП. Изучено влияние на СВ таких показателей, как пол, возраст, показатели общего здоровья (ИМТ, ИКЧ, ASA), лабораторные данные, степень местной распространенности опухоли, ее размер и локализация, наличие гидронефроза, степень поражения ЛУ и стадия заболевания. Установлено, что показателями, имеющими взаимосвязь со СВ являются: пол – СВ женщин значительно ниже чем мужчин ($p = 0,021$); возраст – СВ пациентов в возрасте до 50 лет значительно ниже, чем в возрастной группе 51–60 лет ($p = 0,030$) и в возрасте 61–

70 лет ($p = 0,012$); размер опухоли – СВ больных с опухолями МП до 3-х см существенно выше, чем при больших размерах опухоли ($p < 0,001$); степень местной распространенности опухоли – при сТ3 СВ ниже, чем при сТ2 ($p = 0,007$) и сТ4 ($p = 0,040$); степень поражения ЛУ – при отсутствии поражения СВ выше ($p = 0,005$).

На основании полученных данных в обеих группах (РЦ и ММТ), нами был проведен анализ отдаленных результатов лечения в сравнительном аспекте. Отношение рисков смерти от основного заболевания при ММТ в сравнении с радикальным хирургическим методом составило 2,37 (95% ДИ 1,73-3,25; $p < 0,001$). Однако при сравнении групп ММТ и радикального хирургического лечения, было установлено, что они несопоставимы по всем анализируемым показателям, в том числе по полу, возрасту, ИКЧ, наличию гидронефроза, локализации, стадии заболевания. Для обеспечения корректного сравнения выживаемости, из исходных групп были сформированы сопоставимые по всем показателям группы с использованием математического метода PSM (Propensity Score Matching). Установлено, что в сформированных группах 5-ти летняя СВ в группе радикального хирургического лечения была в 2 раза выше, чем в группе мультимодальной терапии – 60,4% (SE 6,5%), медиана не достигнута против 30,9% (SE 6,8%), медиана – 44,2 месяца ($p = 0,005$), соответственно. Таким образом, в результате проведенного сравнительного анализа отдаленных результатов лечения можно сделать вывод о лучших результатах радикального хирургического лечения, как в исходных группах пациентов, так и в сопоставимых по всем имеющимся показателям сформированных группах пациентов.

Как было показано выше, отдаленные результаты ММТ нельзя признать удовлетворительными, однако группа ММТ крайне гетерогенна, порой ММТ была вынужденной лечебной мерой, а иногда пациенты категорически отказывались от РЦ. При этом в нашем исследовании было установлено, что при опухолях до 3 см включительно СВ после ММТ достигает 72% (SE 9,0%), что сопоставимо с результатами РЦ. При проведении дальнейшего анализа мы исключили из группы больных с

опухольями до 3 см тех, у кого прогноз заведомо неблагоприятный – пациентов с уретерогидронефрозом, степенью распространенности опухоли Т3-Т4, наличием метастатического поражения лимфоузлов. В результате мы получили группу пациентов благоприятного прогноза (n=25), в которой 1-летняя СВ составила 100,0% (SE 4,2%), 3-летняя – 85,7% (SE 7,6%), 5-летняя – 76,2% (SE 9,3%), медиана СВ не достигнута. Далее мы выделили из группы РЦ больных с такими же характеристиками (n=49) и сравнили выживаемость – 3-летняя СВ составила 84% (SE 5,2%), 5-летняя – 77,8% (SE 6,2%), различие в 5-летней СВ с группой мультимодального лечения – 1,6% (p = 0,799). Наглядно, данные о СВ в группах представлены на рисунке 3.

Таким образом, учитывая полученные данные и более высокое КЖ вследствие сохранения органа, больным, относящимся к благоприятной группе, показана ММТ.

В соответствие с поставленными задачами и целью настоящего исследования, на основании полученных результатов были выявлены и изучены факторы риска возврата болезни.

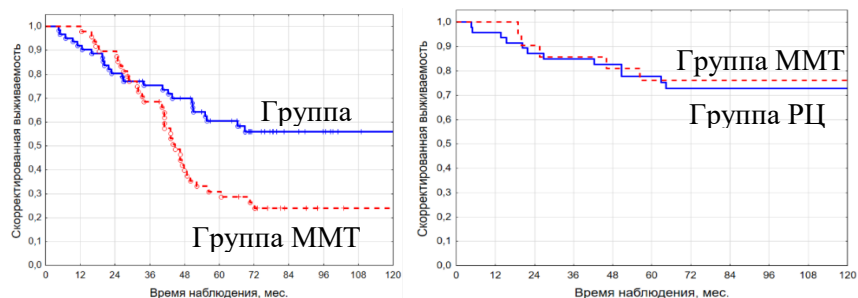


Рисунок 3. Выживаемость больных РМП в сопоставимых группах (слева) и группах благоприятного прогноза (справа) после хирургического и мультимодального лечения

У пациентов с инвазивным РМП факторами риска возврата заболевания выявлены: ИКЧ 7 и более баллов, увеличивающий риск в 1,95 раз (95% ДИ 1,24-3,07, p = 0,004); не уротелиальный гистологический тип опухоли, повышающий риск в 2,88 раза (95% ДИ 1,17-7,12, p = 0,022), опухоли high grade, при которой риск выше,

чем при low grade в 2,12 раз (95% ДИ 1,09-4,09, $p = 0,026$); степень местной распространенности опухоли T3 и T4 ($p < 0,001$), при которых риск повышается в сравнении с T2 в 2,39 раза (95% ДИ 1,36-4,21, $p = 0,002$) и в 3,81 раз (95% ДИ 2,36-6,14, $p < 0,001$) соответственно; метастатическое поражение лимфоузлов ($p < 0,001$) – при N1 риск выше, чем при N0 в 3,12 раз (95% ДИ 1,47-6,63, $p = 0,003$), $p = 0,004$), при N2 – в 9,17 раз (95% ДИ 5,52-15,22, $p < 0,001$), при N3 – в 12,3 (95% ДИ 5,89-25,51, $p < 0,001$); стадия заболевания III и IV ($p < 0,001$), при которых в сравнении со II риск увеличивается 6,09 раза (95% ДИ 3,73-9,95, $p < 0,001$) и 17,6 раз (95% ДИ 5,12-60,21, $p < 0,001$), соответственно, опыт хирургической бригады менее 50 проведенных операций ($p = 0,003$), что повышает риск в 2,09 (95% ДИ 1,30-3,35, $p = 0,002$).

В мультивариантном анализе независимое влияние на риск возврата заболевания подтвердили: степень местной распространенности опухоли, степень поражения лимфоузлов, стадия заболевания, ИКЧ, гистологический тип опухоли и опыт хирургической бригады.

На основе мультивариантного анализа разработана прогностическая модель расчета абсолютного риска возврата заболевания (местный рецидив, прогрессирование, смерть от основного заболевания) для пациентов с инвазивным РМП, позволяющая для любого времени после операции рассчитать вероятность возврата заболевания по формуле, включающей в качестве предикторов степень местной распространенности опухоли, степень поражения лимфоузлов, стадию заболевания, ИКЧ, гистологический тип опухоли и опыт хирургической бригады. Прогностическая точность разработанной математической модели для риска возврата заболевания в течение 3 лет после операции составила 0,834 (95% ДИ 0,771-0,897, $p < 0,001$). На основе коэффициентов мультивариантной модели построена номограмма, позволяющая графически рассчитать 1-летнюю и 3-летнюю БРВ больных после РЦ (рисунок 4).

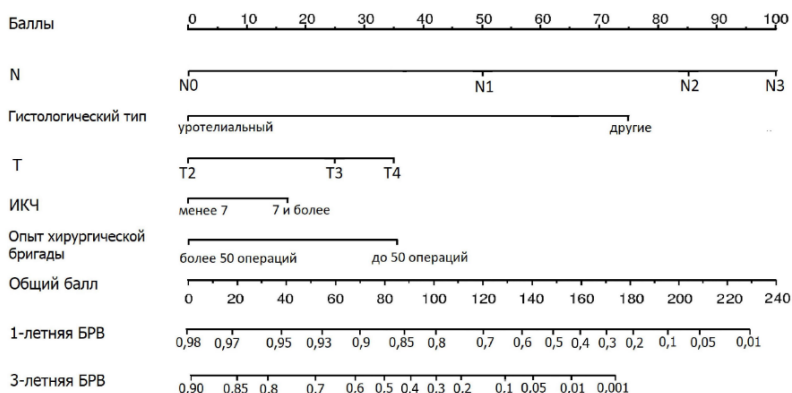


Рисунок 4. Номограмма, прогнозирующая БРВ больных с мышечно-инвазивным РМП после РЦ

Для того, что бы рассчитать указанные вероятности для конкретного больного надо выполнить следующее:

1. Найти значения показателей больного на каждой оси.
2. Провести вертикальные линии до верхней оси «Баллы» и определить количество баллов, соответствующее каждому показателю.
3. Суммировать полученные данные (баллы).
4. Найти полученный суммарный балл на линии «Общий балл».
5. Провести вертикальную линию вниз до шкал «1 летняя БРВ» и «3 летняя БРВ».

Полученные числа будут равны искомым вероятностям, при умножении их на 100% будет получена соответствующая выживаемость в процентах.

Приведем примеры расчета по номограмме для тех же пациентов, для которых рассчитывали абсолютный риск.

Пример. Пациент Г. Стадия: pT₃ – 25 баллов, N₁ – 50 баллов. Гистологический тип – уротелиальный рак – 0 баллов, ИКЧ - > 6 (17) баллов, опыт хирургической бригады – менее 50 операций, что составляет 36 баллов. Общая сумма баллов – 128 балл. 1- летняя БРВ = 0,65 (65%), 3- летняя БРВ = 0,1 (10%). Следовательно риск возврата заболевания в течение 1 года

составляет 0,35, для трех лет 0,90, что полностью соответствует риску. Эти данные графически отражены на рисунке 5.

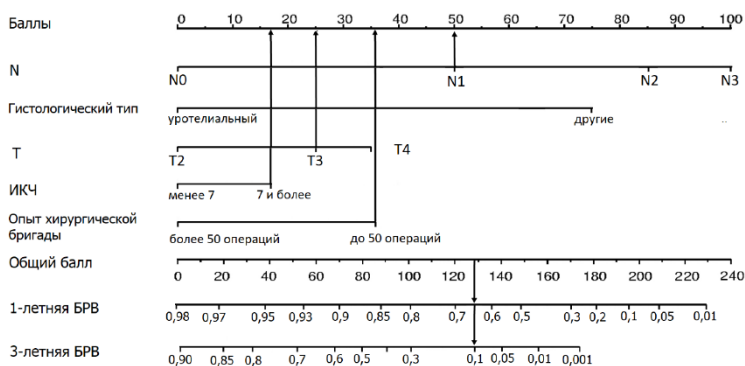


Рисунок 5. Номограмма, прогнозирующая БРВ для пациента Г. (пример).

На основании полученных данных, в обеих группах (РЦ и ММТ) нами был проведен анализ отдаленных результатов в сравнительном аспекте. Ссылаясь на данные о СВ больных после РЦ и ММТ, представленные выше, отношение рисков смерти от основного заболевания при ММТ в сравнении с радикальным хирургическим методом составило 2,37 (95% ДИ 1,73 – 3,25; $p < 0,001$).

Изначально, вследствие гетерогенности группы ММТ и несоблюдения четких критериев отбора, порой, когда ММТ была вынужденной лечебной мерой, группы радикального хирургического лечения и ММТ были несопоставимы по некоторым показателям. После проведения статистического анализа группы ММТ и радикального хирургического лечения оказались несопоставимы по всем анализируемым показателям. Был также проведен мультивариантный анализ в сформированных с использованием математического PSM метода группах ММТ и радикального хирургического лечения. Установлено, что если через 30 месяцев после начала лечения СВ в сформированных группах не различалась, то 5-ти летняя СВ в группе радикального хирургического лечения была в 2 раза выше, чем в группе мультимодальной терапии – 60,4% (SE 6,5%), медиана СВ не достигнута против 30,9% (SE 6,8%), медиана СВ – 44,2 месяца

($p=0,005$), соответственно. Таким образом, в результате проведенного сравнительного анализа отдаленных результатов лечения можно сделать вывод о лучших результатах радикального хирургического лечения, как в исходных группах пациентов, так и в вне зависимости от распределения ряда прогностических показателей (пол, возраст, степень дифференцировки, клиническая степень поражения ЛУ), так и в сопоставимых по всем имеющимся показателям сформированных групп пациентов.

Учитывая тот факт, что в онкологии КЖ является вторым по важности критерием оценки эффективности проведенного лечения, нами был проведен анализ данного критерия в группе из 138 больных, которые подверглись РЦ.

Установлено, что на показатели КЖ влияют такие характеристики больного, заболевания и проведенного лечения, как: пол, возраст, ИМТ, ИКЧ, стадия заболевания, метод отведения мочи после РЦ. У мужчин и женщин восприятие КЖ статистически и клинически значимо различается по общему состоянию здоровья, всем функциональным шкалам, за исключением шкалы «Когнитивное функционирование», а также по симптоматическим шкалам «Усталость» и «Образ тела» (различия в средних значениях от 15,7 баллов для шкалы «Эмоциональное функционирование» до 45,2 баллов для шкалы «Социальное функционирование» ($p < 0,05$)), причем более низкое КЖ по всем шкалам наблюдается у женщин. Это свидетельствует о том, что женщины более критически и эмоционально относятся ко всем аспектам своей жизни и здоровья. С увеличением возраста у больных с мышечно-инвазивным РМП после РЦ статистически значимо ухудшается восприятие КЖ практически по всем шкалам опросника EORTC QLQ-C30 и модуля QLQ-VLM30 ($p < 0,001$). Исключение составляет шкала «Эмоциональное функционирование», по которой более низкие баллы отмечены у пациентов до 50 лет (в среднем, 50,4 балла), это может означать, что молодые пациенты эмоционально тяжелее переносят заболевание и лечение. В отношении ИМТ следует отметить, что пациенты с ожирением имеют статистически значимо более низкие показатели по ролевому,

эмоциональному, социальному и сексуальному функционированию и более выраженные такие симптомы, как одышка, запор, проблемы с использованием катетера, а также образ тела ($p < 0,05$). Установлено, что большие значения ИКЧ соответствуют более низким показателям общего состояния здоровья, всех изучаемых видов функционирования и более высокому уровню симптомов ($p < 0,001$). С увеличением стадии заболевания статистически и клинически значимо ухудшаются показатели общего здоровья и физического, ролевого, эмоционального и социального функционирования, а также увеличивается выраженность таких симптомов, как усталость, бессонница, финансовые трудности, симптомы и проблемы с мочеиспусканием, перспектива на будущее, образ тела ($p < 0,001$). В нашем исследовании метод отведения мочи оказывает наибольшее влияние на все шкалы опросника EORTC QLQ-C30 ($p < 0,001$) за исключением когнитивного функционирования и симптома диарея. Характерно, что для метода Хаутман показатели по функциональным шкалам составляют в среднем не менее 79 баллов и превышают значения для методов по Бриккеру и УКС на величину от 18 до 52 баллов ($p < 0,05$), что представляет собой существенные клинически значимые различия.

Сравнительный анализ полученных результатов с референсными значениями EORTC для онкологических больных всех локализаций и стадий показал, что в нашем исследовании у больных с мышечно-инвазивным РМП после РЦ средние значения и медианы по всем шкалам практически не отличаются от референсных. Так, по шкале «Физическое функционирование» эти величины составляют 79,3 и 86,7 баллов против референсных 78,5 и 86,7 баллов, соответственно, «Ролевое функционирование» – 78,0 и 83,3 против 73,4 и 83,3 баллов, «Эмоциональное функционирование» – 72,9 и 75,0 против 73,9 и 75,0 баллов. Аналогичная тенденция наблюдается и по шкалам симптомов: усталость – 27,2 и 33,3 против 32,4 и 33,3 баллов, боль – 19,7 и 16,7 против 25,4 и 16,7 баллов, бессонница – 35,8 и 33,3 против 26,7 и 33,3 балла. С учетом тяжести заболевания, стадии и в особенности инвалидизирующего характера лечения данные результаты следует

считать позитивными.

ВЫВОДЫ

1. Частота ранних осложнений после радикальной цистэктомии с различными вариантами отведения мочи у больных мышечно-инвазивным РМП составила 43,2% (95% ДИ 36,9-49,9%). Статистически значимыми предикторами развития ранних послеоперационных осложнений являлись: возраст ($p = 0,028$), индекс массы тела ($p = 0,003$), индекс коморбидности Чарлсона ($p = 0,024$), положительный дооперационный посев мочи ($p = 0,0002$), местная распространенность опухоли ($p = 0,023$), опыт хирурга ($p = 0,0001$) и объем кровопотери ($p = 0,038$) [37,38,39,40].

2. Разработанный и запатентованный (Евразийский патент №037515) метод формирования тонкокишечного ортотопического резервуара путем имплантации мочеточников в «слепые ушки» резервуара позволил достоверно снизить длительность оперативного вмешательства, частоту несостоятельств мочеточниково-резервуарного анастомоза ($p < 0,001$) и инфекционно-воспалительных осложнений мочевыводящих путей ($p < 0,001$) в раннем послеоперационном периоде, а также частоту развития стриктур мочеточниково-резервуарного анастомоза в отдаленные сроки ($p < 0,001$) [23,36].

3. Предикторами, ассоциированными с повышением скорректированной выживаемости больных после РЦ, установлены следующие: индекс коморбидности Чарлсона менее 7 баллов ($p = 0,003$); степень дифференцировки опухоли Low Grade ($p = 0,014$); показатель стадии pT₂ ($p < 0,001$); отсутствие поражения лимфатических узлов ($p < 0,001$); II стадия заболевания ($p < 0,001$), и опыт хирургической бригады более 50 операций ($p = 0,004$). Предикторами скорректированной выживаемости больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря, получивших мультимодальную терапию, являются: пол ($p = 0,021$); возраст ($p = 0,030$), размер опухоли ($p < 0,001$); степень местной распространенности опухоли ($p = 0,007$);

степень поражения лимфатических узлов ($p = 0,005$). Существенным фактором, влияющим на скорректированную выживаемость, является проведение операции в профильном учреждении ($p=0,012$) [46].

4. Разработанная мультивариантная модель и выведенная из нее формула для расчета индивидуального прогноза риска возврата заболевания для любого срока наблюдения, а также построенная на ее основе графическая номограмма для расчета 1-летней и 3-летней безрецидивной выживаемости, предназначенная для применения в клинической практике, обладает высокой дискриминативной способностью и имеет прогностическую точность для 1-летней БРВ 0,814 (95% ДИ 0,715-0,915, $p < 0,001$), для 3-летней – 0,834 (95% ДИ 0,771-0,904, $p < 0,001$) соответственно [48].

5. В сопоставимых по основным прогностическим показателям группах, 5-летняя скорректированная выживаемость в группе радикальной цистэктомии достоверно выше, чем в группе мультимодальной терапии, 60,4 % (SE 6,5 %) и 30,9% (SE 6,8%) соответственно ($p < 0,005$) [48].

6. Установлено, что качество жизни больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря после радикальной цистэктомии, оцененное по функциональными и симптоматическими шкалами опросников EORTC QLQ-C30 и QLQ-BLM30, имеет статистически значимую взаимосвязь с таким предикторами, как пол ($p < 0,05$), возраст ($p < 0,001$), индекс массы тела ($p < 0,05$), индекс коморбидности Чарлсона ($p < 0,001$), стадия заболевания ($p < 0,001$), а также метод отведения мочи ($p < 0,001$) [46].

7. На основании полученных результатов настоящего исследования для больных со II-ой стадией рака мочевого пузыря в качестве отведения мочи следует выполнять ортотопическое отведение мочи, так как последний является независимым статистически значимым предиктором скорректированной выживаемости ($p = 0,010$), 5-летняя скорректированная выживаемость после илеоцистопластики составила 91,1% (SE 2,5%) против 66,1% (SE 1,0%) при УКС. Для больных раком мочевого пузыря III стадии, скорректированная выживаемость не

связана с методом отведения мочи ($p=0,63$). Для пациентов со стадией болезни T2N0M0, с единичными опухолями до 3-х см и отсутствием гидронефроза возможно проведение мультимодальной терапии, при которой показатель 5-летней скорректированной выживаемости составил 76,2% (SE 9,3%) против 77,8% (SE 6,2%) после радикальной цистэктомии ($p = 0,801$) [46,48].

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Мультимодальная терапия может быть предложена как основной метод лечения больным мышечно-инвазивным РМП с благоприятным прогнозом (стадия T2N0M0, единичные опухоли не более 3 см, отсутствие гидронефроза, уротеримальный гистологический тип опухоли) при отсутствии абсолютных противопоказаний. Пациентам, не относящимся к группе благоприятного прогноза, показана радикальная цистэктомия.

2. Больным РМП II стадии при выполнении РЦ в качестве метода деривации мочи не следует использовать УКС, ухудшающую для данной категории пациентов как качество жизни, так и показатели выживаемости.

3. При выполнении РЦ предпочтение должно отдаваться разработанному и улучшающему непосредственные и отдаленные результаты лечения способу ортотопической илеоцистопластики (Евразийский патент №037515).

4. Для снижения числа интраоперационных осложнений РЦ больные с повышенным ИМТ и/или с местно-распространенным процессом должны оперироваться наиболее опытными хирургами.

5. Ведение больных в раннем послеоперационном периоде после радикальной цистэктомии следует проводить на основе оптимизированного протокола ERAS, непосредственный эффект применения которого значительно выше, чем при стандартной тактике ведения больных в раннем послеоперационном периоде

6. Использование разработанной математической модели прогнозирования безрецидивной выживаемости после радикальной цистэктомии позволит сделать индивидуальный

прогноз отдаленных результатов лечения для каждого пациента, и будет способствовать выбору оптимальной тактики лечения и выявлению пациентов для наиболее тщательного наблюдения.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Мусаев Т.Н. Органосохраняющие операции при раке мочевого пузыря / А.М.Ализаде, А.Х.Керимов, Р.С.Зейналов, О.В.Аджалов // Материалы V съезда онкологов и радиологов стран СНГ, - Ташкент: - 2008. - с.363
2. Мусаев Т.Н. Актуальные вопросы в лечении больных инвазивным раком мочевого пузыря / О.В.Аджалов, Ф.А.Гулиев, А.М.Ализаде, Т.Н. Мусаев // Азербайджанский журнал онкологии и гематологии, - Баку: - 2010. №1, - с.187-190
3. Мусаев Т.Н. Современные возможности хирургического лечения инвазивного рака мочевого пузыря / Т.Н.Мусаев, Ф.А.Гулиев // Азербайджанский журнал онкологии и гематологии, - Баку: - 2011. №2, - с.31-35
4. Мусаев Т.Н. Значимость лимфаденэктомии в лечении инвазивного рака мочевого пузыря / Т.Н. Мусаев, Ф.А.Гулиев // Азербайджанский журнал онкологии и гематологии, - Баку: - 2012. №2, - с.23-27
5. Мусаев Т.Н. Значимость фотодинамической диагностики у пациентов с поверхностными опухолями мочевого пузыря // Материалы съезда онкоурологов стран СНГ, - Киев: - 2012. - с.41
6. Мусаев Т.Н. Результаты радикального хирургического лечения инвазивного рака мочевого пузыря (РМП) / Ф.А.Гулиев, А.М.Али-заде // Ümumilli lider N.Əliyevin 90 illik yubileyinə həsr olunmuş elmi-praktiki konfransın materialları, - Bakı: - 2013. - s.55
7. Мусаев Т.Н. Результаты радикальных цистэктомий (РЦЭ), выполненных по жизненным показаниям / Ф.А.Гулиев // Евразийский онкологический журнал, Тезисы VIII съезда онкологов и радиологов Евразии, - Казань: - 2014. - с.727
8. Мусаев Т.Н. Результаты радикальных цистэктомий выполненных по жизненным показаниям /Т.Н. Мусаев, Ф.А.Гулиев //

- Белорусский Онкологический журнал, - Минск: - 2015. т.9, №3, - с.5-11
9. Мусаев Т.Н. Гетеротопическое отведение мочи после радикальной цистэктомии / Т.Н. Мусаев, Ф.А.Гулиев // *Azərbaycan onkologiya jurnalı*, - Bakı: - 2015. №2, - с.45-50
 10. Мусаев Т.Н. Осложнения после радикальной цистэктомии с различными методами деривации мочи / Ф.А.Гулиев // *Ümummilli lider H.Əliyevin ad gününə həsr olunmuş elmi-praktiki konfransın materialları*, - Bakı: - 2015. - s.35
 11. Мусаев Т.Н. Динамика статистических показателей рака мочевого пузыря в Азербайджане / Д.А.Алиев, Ф.А.Марданлы, Т.Н. Мусаев // *Azərbaycan onkologiya jurnalı*, - Bakı: - 2016. №2, - с.9-11
 12. Мусаев Т.Н. Влияние микрофлоры мочевых путей на частоту инфекционных осложнений после радикальной цистэктомии (РЦЭ) / З.Ш.Везирова // *Евразийский онкологический журнал. Тезисы IX съезда онкологов и радиологов Евразии*, - Минск: - 2016. - с.389
 13. Мусаев Т.Н. Эффективность трансуретральной резекции в лечении мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря / Ф.А.Гулиев // *Ümummilli lider H.Əliyevin anadan olmasının 93-cü ildönümünə həsr olunmuş elmi-praktiki konfransın materialları*, - Bakı: - 2016. - s.65
 14. Мусаев Т.Н. Результаты лечения больных с осложненным течением рака мочевого пузыря / Ф.А.Гулиев, Э.Ш.Халилов // *Материалы 11 конгресса Российского общества онкоурологов*, - Москва: - 2016. - с.78
 15. Мусаев Т.Н. Ортопическое отведение мочи после радикальной цистэктомии // *Georgian Medical News*, - Тбилиси: - 2017. т.263, №2, - с.29-35
 16. Мусаев Т.Н. Оптимизация периоперационного ведения больных с тонкокишечной деривацией мочи после радикальной цистэктомии / Т.Н. Мусаев, З.Ш.Везирова // *Казанский медицинский журнал*, - Казань: - 2017. т.98, № 6, - с.900-906
 17. Мусаев Т.Н. Спасительная цистэктомия у пациентов с

- мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря / Т.Н.Мусаев, Ф.А.Гулиев, Р.Керимбейли // Azərbaycan tibb jurnalı, - Баку: - 2017. №4, - с.43-50
18. Мусаев Т.Н. Профилактика атонии желудочно-кишечного тракта у пациентов после радикальной цистэктомии с тонкокишечной деривацией мочи / Ф.А.Гулиев, А.Г.Гасымов, Ф.Г.Гулиев, Э.Ш.Халилов // Ümumilli lider N.Əliyevin ad gününə həsr olunmuş elmi-praktiki konfransın materialları, - Bakı: - 2017. - s.26
19. Мусаев Т.Н. Инфекционно-воспалительные осложнения у пациентов, перенесших радикальную цистэктомию с различными вариантами отведения мочи / З.Ш.Везирова // Материалы 12 конгресса Российского общества онкоурологов, - Москва: - 2017. - с.48
20. Мусаев Т.Н. Профилактика атонии желудочно-кишечного тракта в раннем послеоперационном периоде у пациентов, перенесших радикальную цистэктомию с различными вариантами отведения мочи / Ф.А.Гулиев // Материалы 12 конгресса Российского общества онкоурологов, - Москва: - 2017. - с.49
21. Мусаев Т.Н. Пути профилактики и оптимизация тактики лечения атонии желудочно-кишечного тракта в раннем послеоперационном периоде у пациентов, перенесших радикальную цистэктомию / Т.Н. Мусаев, Ф.А.Гулиев, А.Г.Гасымов, Ф.Г.Гулиев // Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri, - Баку: - 2018. №4, - с.185-190
22. Мусаев Т.Н. Интраоперационные осложнения радикальной цистэктомии с различными вариантами деривации мочи / Т.Н. Мусаев, Ф.А.Гулиев // Урология, - Москва: - 2018. №4, - с.101-104
23. Мусаев Т.Н. Модифицированная ортотопическая илеоцистопластика у больных раком мочевого пузыря после радикальной цистэктомии / Т.Н.Мусаев, Ф.А.Гулиев // Səğrahiyyə Jurnalı, - Баку: - 2018. №4, - с.48-56
24. Мусаев Т.Н. Интраоперационные осложнения радикальной цистэктомии / Ф.А.Гулиев, Э.Ш.Халилов // Евразийский онкологический журнал. К X съезду онкологов и радиологов

- стран СНГ и Евразии, - Сочи: - 2018. - т.6, №1, - с.259
25. Мусаев Т.Н. Оптимизация периоперационного ведения больных с тонкокишечной деривацией мочи после радикальной цистэктомии / З.Ш.Везирова, А.Г.Гасымов, Ф.А.Гулиев // Евразийский онкологический журнал. К X съезду онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, - Сочи: - 2018. - т.6, №1, - с.258
 26. Мусаев Т.Н. Сравнительный анализ эффективности трансуретральной резекции (ТУР) и магнитнорезонансной томографии (МРТ) в стадировании рака мочевого пузыря / Ф.А.Гулиев, Э.Ш.Халилов, А.Т.Казымов // Ümumilli lider N.Əliyevin ad gününə həsr olunmuş elmi-praktiki konfransın materialları, - Bakı: - 2018. - s.29
 27. Мусаев Т.Н. Частота и характер интраоперационных осложнений радикальной цистэктомии с различными вариантами деривации мочи / Ф.А.Гулиев, Э.Ш.Халилов // Материалы 13 конгресса Российского общества онкоурологов, - Москва: - 2018. - с.57
 28. Мусаев Т.Н. Периоперационное ведение и проблемы безопасности пациентов, перенесших радикальную цистэктомию / Т.Н. Мусаев, З.Ш.Везирова // Белорусский онкологический журнал, - Минск: - 2018, т.3, №1, - с.34-40
 29. Мусаев Т.Н. Анализ 30-ти дневных осложнений радикальной цистэктомии с деривацией мочи по Брикеру // Azərbaycan onkologiya Jurnalı, - Баку: - 2019. №1, - с.32-37
 30. Мусаев Т.Н. Частота и характер осложнений после радикальной цистэктомии у пациентов пожилого и старческого возраста / Э.Ф.Мирзаев, Ф.А.Гулиев // Материалы 14 конгресса Российского общества онкоурологов, - Москва: - 2019. - с.70
 31. Мусаев Т.Н. Предикторы 30-дневной летальности после радикальной цистэктомии / Э.Ф.Мирзаев // Материалы 14 конгресса Российского общества онкоурологов, - Москва: - 2019. - с.71
 32. Musayev T.N. Intraoperative complications of radical cystectomy with different types of urinary diversion // Abstracts from The First Georgian Urological Association (GUA) – Caucasus/Central Asia

- (CCA) Urological Meeting Dedicated to the memory of Prof. Laurent Managadze EUROPEAN UROLOGY SUPPLEMENTS (ELSEVIER), - Tbilisi: - 2019. v.18, Issue 12, - p.3645
33. Musayev T.N. Implementation of optimized ERAS protocols after radical cystectomy / F.A.Gulyiev, E.Sh.Khalilov, Z.Sh.Vezirova // Abstracts from The First Georgian Urological Association (GUA) – Caucasus/Central Asia (CCA) Urological Meeting Dedicated to the memory of Prof. Laurent Managadze EUROPEAN UROLOGY SUPPLEMENTS (ELSEVIER), - Tbilisi: - 2019. v.18, Issue 12, - p.3645
 34. Musayev T.N. Salvage cystectomy in patients with muscle-invasive bladder cancer // Abstracts from The First Georgian Urological Association (GUA) – Caucasus/Central Asia (CCA) Urological Meeting Dedicated to the memory of Prof. Laurent Managadze EUROPEAN UROLOGY SUPPLEMENTS (ELSEVIER), - Tbilisi: - 2019. v.18, Issue 12, - p.3645
 35. Musayev T.N. Осложнения радикальной цистэктомии с различными вариантами деривации мочи // Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri, - Баку: - 2020. №2, - с.14-21
 36. Мусаев Т.Н. Способ модифицированной ортотопической илеоцистопластики у больных раком мочевого пузыря // Бюллетень Евразийского патентного ведомства, - Москва: - 2020. №201900195, 19 с
 37. Мусаев Т.Н. Ранние осложнения радикальной цистэктомии с различными видами отведения мочи: анализ факторов прогноза // Онкоурология, - Москва: - 2020. т.16, №1, - с.78-89
 38. Мусаев Т.Н. Инфекция в моче, как один из предикторов ранних послеоперационных осложнений радикальной цистэктомии / Ф.А.Гулиев, З.Ш.Везирова // Материалы 15 конгресса Российского общества онкоурологов, - Москва: - 2020. - с.69
 39. Мусаев Т.Н. Прогнозирование частоты осложнений после радикальной цистэктомии на основании показателей общего здоровья больных раком мочевого пузыря // Материалы 15 конгресса Российского общества онкоурологов, - Москва: - 2020, - с.68
 40. Мусаев Т.Н. Предикторы ранних послеоперационных

- осложнений радикальной цистэктомии с различными вариантами деривации мочи / Ф.А.Гулиев // Евразийский онкологический журнал. Материалы XI съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, - Казань (Online): - 2020. - т.8, №2, - с.534
41. Мусаев Т.Н. Влияние протоколов ERAS на реабилитацию пациентов после радикальной цистэктомии (РЦ) с различными вариантами деривации мочи // Евразийский онкологический журнал. Материалы XI съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, - Казань (Online): - 2020. - т.8, №2, - с.534
42. Мусаев Т.Н. Отсроченные осложнения радикальной цистэктомии с различными вариантами деривации мочи // Urologiya və reproduktiv təbabət jurnalı, - Баку: - 2021. т.4, №1, - с.39-49
43. Мусаев Т.Н. Стриктуры уретеро-интестинального и резервуаро-уретрального анастомозов после радикальной цистэктомии с тонкокишечной деривацией мочи / Т.Н. Мусаев, Ф.А.Гулиев // Azərbaycan onkologiya Jurnalı, - Баку: - 2021. №2, - с.16-20
44. Мусаев Т.Н. Результаты мультимодальной терапии больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (РМП) / Ф.А.Гулиев, Э.Ш.Халилов, Э.Ф.Мирзаев // Евразийский онкологический журнал. Материалы XIII съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, - Казахстан: - 2022. - т.10, №2, - с.489
45. Мусаев Т.Н. Отсроченные осложнения радикальной цистэктомии // Ümumilli lider H.Əliyevin ad gününə həsr olunmuş elmi-praktiki konfransın materialları, - Bakı: - 2022. - s.24
46. Мусаев Т.Н. Результаты радикального хирургического лечения больных раком мочевого пузыря // Əziz Əliyev adına elmi-praktiki jurnal "Tibb və Elm" №2, 2024, с. 101-11
47. Мусаев Т.Н. Мультимодальное лечение мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря // Sağlamlıq Jurnalı, № 1 (32), 2025, с. 11 – 19.

48. Мусаев Т.Н. Сравнительный анализ результатов лечения больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря // Əziz Əliyev adına elmi-praktiki jurnal "Dünya və Elm" №1, 2026, с. 50-59



СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

МРА	- мочеточнико-резервуарный анастомоз
БРВ	- безрецидивная выживаемость
ИП	- илеопластика
ИКЧ	- индекс коморбидности Чарлсона
ИМТ	- индекс массы тела
КЖ	- качество жизни
ЛТ	- лучевая терапия
ЛУ	- лимфатический узел
ММТ	- мультимодальная терапия
МП	- мочевого пузыря
ОВ	- общая выживаемость
РМП	- рак мочевого пузыря
РЦ	- радикальная цистэктомия
СВ	- скорректированная выживаемость
УКС	- уретерокутанеостомия
ХТ	- химиотерапия

Защита диссертации состоится 29 июня 2026 года в 14⁰⁰ часов на заседании Разового диссертационного совета ВЕД 1.02, действующего на базе Национальный Центр Онкологии Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики

Адрес: AZ1122, г.Баку, проспект Г. Зарлаби, 317

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Национального Центра Онкологии Министерства Здравоохранения Азербайджанской Республики

Электронная версия автореферата размещена на официальном сайте Национального Центра Онкологии Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики (mom.gov.az)

Автореферат разослан по соответствующим адресам 26 мая 2026 года.

Подписано в печать: 15.05.2026

Формат бумаги: 60x84^{1/16}

Объём: 79 780

Тираж: 70 экз.