

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ УРОЛОГІЇ  
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»**

На правах рукопису

**ЛЕОНЕНКО АНДРІЙ МИКОЛАЙОВИЧ**

УДК 616.65-006.6-072.1-089

**МОДИФІКАЦІЯ ЕНДОСКОПІЧНОЇ РАДИКАЛЬНОЇ  
ПРОСТАТЕКТОМІЇ У ХВОРИХ НА ЛОКАЛІЗОВАНИЙ РАК  
ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ**

14.01.06 – урологія

**Автореферат**

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Київ – 2018

Дисертацією є рукопис.

Роботу виконано в державній установі «Інститут урології НАМН України», м. Київ.

**Науковий керівник:** доктор медичних наук,  
старший науковий співробітник  
**Шамраєв Сергій Миколайович,**  
державна установа «Інститут урології НАМН України»,  
провідний науковий співробітник відділу  
реконструктивної та геріатричної урології.

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор  
**Стусь Віктор Петрович,**  
державний заклад «Дніпропетровська медична академія  
МОЗ України», завідувач кафедри урології;

доктор медичних наук, професор  
**Зайцев Валерій Іванович,**  
вищий державний навчальний заклад України  
«Буковинський державний медичний університет»,  
професор кафедри урології та нейрохірургії.

Захист відбудеться «\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 р. о «\_\_\_\_\_» годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.615.01 при державній установі «Інститут урології НАМН України» за адресою: 04053, м. Київ, вул. В. Винниченка, 9а.

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці державної установи «Інститут урології НАМН України» за адресою: 04053, м. Київ, вул. В. Винниченка, 9а.

Автореферат розісланий «\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради  
к.мед.н., с.н.с.

**Л.М. Старцева**

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Рак передміхурової залози (РПЗ) будучи однією із найбільш розповсюджених злоякісних пухлин у чоловіків є важливою медико-соціальною проблемою як для урології, так і для охорони здоров'я в цілому.

Неухильне зростання захворюваності на РПЗ чоловіків України, з відомих та невідомих причин, зосереджує увагу лікарської спільноти в плані раннього виявлення захворювання, що дозволяє своєчасно виконувати хірургічне лікування, арсенал якого на сьогодні достатньо широкий, і тим зберегти життя хворих та його якість [Возіанов С.О. та ін., 2015; Лісовий В.М. та ін., 2015]. За останні п'ять років рівень захворюваності став більшим на 26% і у 2017 р. дорівнював 45,26 на 100 тис. При цьому, на сьогодні, у 43,9% хворих патологія виявляється на I–II стадії. Проблема поглиблюється, якщо зважити, що п'ять і більше років від часу встановлення діагнозу живе 43,8%, а помирає до року 13,69% пацієнтів [Сайдакова Н.О., Старцева Л.М. та ін. 2018]. У США РПЗ займає друге місце в якості причини смерті дорослих чоловіків від онкологічних захворювань [Brawley O.W., 2012], а сумарно рак простати, легень, бронхів та колоректальний рак становлять близько 50% всіх нововиявлених неоплазій [Siegel R. та ін., 2013]. Кумулятивний ризик захворювання чоловічого населення на РПЗ в Україні на протязі життя (від 0 до 74 р.) складає 2,3%, для Італії цей показник становить 2,1%, Швейцарії – 2,97%, а для Франції – 2,6% [Forman D. та ін., 2014; Стаховський Е.О. та ін., 2016]. Пік зростання захворюваності на РПЗ в Україні спостерігається серед чоловіків віком 67–68 років на тлі поступового зниження їх чисельності [Григоренко В.М. та ін., 2014] та “надсмертності” в державі [Шушпанов Д.Г., 2016; Стусь В.П., Поліон М.Ю., 2016].

Радикальна простатектомія (РПЕ) вважається одним із загальноприйнятих методів лікування локалізованого РПЗ [Шамраєв С.М. та ін., 2010; Зайцев В.І., 2014]. З моменту першого виконання трансперинеальної РПЕ Н.Н. Young та W.S. Halsted у 1904 р. оперативна техніка постійно розвивається та вдосконалюється. Так, на ряду із традиційним виконанням РПЕ із позадулонного та промежінного доступів, з початку 90-х років минулого століття розпочалась розробка і впровадження ендоскопічної радикальної простатектомії (ЕРПЕ). У 1991 р. було виконано першу в світі лапароскопічну радикальну простатектомію (ЛРПЕ) [Schuessler W.W. та ін., 1997], у 1997 р. ендоскопічну екстраперитонеальну радикальну простатектомію (ЕЕРПЕ) [Raboy A. та ін., 1997], а в 2000 р. трансперитонеальну робот-асистовану РПЕ [Pasticier G. та ін., 2001].

Разом із досягненням оптимальних результатів внаслідок виконання РПЕ, жодна із методик не позбавлена післяопераційних ускладнень. Частота їх становить від 3,3% [Carlucci J.R. та ін., 2009] до 68% [Ryu J. та ін., 2013]. Загальновизнаними негативними наслідками РПЕ є нетримання сечі та еректильна дисфункція, які суттєво погіршують якість життя прооперованих хворих. Особливо з огляду, що зараз відмічається омолодження контингенту хворих на РПЗ. Зазначене не тільки актуалізує проблемність питання поліпшення ефективності надання спеціалізованої допомоги хворим на РПЗ, але й мотивує необхідність поглибленого вивчення

причин виникнення небажаних результатів, незалежно від методик або підходів до виконання РПЕ, з тим, щоб забезпечити скоріше повернення хворого до звичного ритму життя. Головними перевагами ЕРПЕ в даному плані є мала інвазивність операційного доступу, що пов'язано із особливостями його формування, прецизійність, обумовлена оптичним збільшенням в умовах робочого простору створеного тиском інсуфльованого газу, а також використання спеціальних лапароскопічних інструментів. Її радикальність визначається виконанням простатектомічного етапу та, за показаннями, лімфаденектомії, а відновлення анатомії везико-уретрального сегмента має на меті етап формування везико-уретрального анастомозу (ВУА). На теперішній час розроблено багато його способів [Hoznek A. та ін., 2000; Stolzenburg J.U. та ін., 2002; Van Velthoven R.F. та ін., 2003; Ball A.J. та ін., 2005; Zorn K.C., та ін., 2008, 2011]. Однак методика, яка б дозволяла досягти оптимальних результатів досі не представлена, що обґрунтовує проведення досліджень, спрямованих на покращення результатів ЕРПЕ у хворих на локалізований РПЗ шляхом розробки більш досконалих нових способів формування ВУА. Зазначене обумовило мету даної роботи.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертація є ініціативною та виконана за індивідуальним планом науково-дослідних робіт ДУ «Інститут урології НАМН України», державний реєстраційний номер 0118U001737. Дисертаційна робота пройшла біоетичну експертизу (протокол № 5 від 18.05.2018 р.).

### **Мета дослідження.**

Покращити якість лікування хворих на локалізований рак передміхурової залози шляхом розробки та впровадження удосконаленого способу формування везико-уретрального анастомозу при ендоскопічній радикальній простатектомії із оцінкою його ефективності.

### **Завдання дослідження:**

1. Вивчити частоту, структуру та тяжкість післяопераційних ускладнень у хворих на локалізований рак передміхурової залози з урахуванням методики радикальної простатектомії.
2. Провести порівняльний аналіз результатів ендоскопічної радикальної простатектомії у хворих на локалізований рак передміхурової залози в аспекті періодів впровадження та становлення використання методик.
3. Розробити удосконалений спосіб формування везико-уретрального анастомозу при ендоскопічній радикальній простатектомії.
4. Оцінити ефективність модифікованої ендоскопічної радикальної простатектомії за рахунок удосконаленого способу формування везико-уретрального анастомозу із застосуванням інтегральних комбінацій ефективності (трифекта, пентафекта, класифікація Survival, Continence and Potency (SCP)).

*Об'єкт дослідження* – хворі на локалізований рак передміхурової залози, яким проведено радикальну простатектомію.

*Предмет дослідження* – безпосередні, ранні та віддалені післяопераційні ускладнення та результати хірургічного лікування раку передміхурової залози.

**Методи дослідження:** загально-клінічні, лабораторні, морфологічні, променеві (оглядова урографія, висхідна уретроцистографія, ультрасонографія, комп'ютерна, магнітно-резонансна томографія), статистичні; порівняльний, аналітико-синтетичний, математичний, бібліо-семантичний аналізи.

### **Наукова новизна одержаних результатів.**

Обґрунтована та запропонована удосконалена технологія формування везико-уретрального анастомозу при радикальній простатектомії у хворих на локалізований рак передміхурової залози, яка відрізняється від стандартних способів здатністю до остаточної стабілізації везико-уретрального сегменту та забезпечує надійність його герметичності.

Обґрунтовані положення попередження післяопераційних ускладнень у хворих на локалізований рак передміхурової залози завдяки мінімізації екстравезикального розповсюдження сечі та зменшення об'єму імпрегнованих компонентами сечі оточуючих тканин при виконанні запропонованої модифікованої ендоскопічної радикальної простатектомії.

Запропоновано принцип сумарної оцінки результатів радикальної простатектомії у хворих на локалізований рак передміхурової залози, основу якого складає використання декількох інтегральних комбінацій ефективності (трифекта, пентафекта, класифікація SCP).

Запропоновано порівняння частоти біохімічного рецидиву при зіставності результатів стратифікації хворих на рак передміхурової залози, за прогностичними групами відповідно до ризику виникнення біохімічного рецидиву, вважати обґрунтованим альтернативним підходом до оцінки онкологічних результатів радикальної простатектомії.

Подальшого розвитку набуло вивчення післяопераційних ускладнень на сучасному рівні виконання радикальної простатектомії у хворих на локалізований рак передміхурової залози; виявлені особливості в залежності від різновидів методик оперативних втручань розкривають обґрунтовані проблемні питання, наукове вирішення яких забезпечить якість спеціалізованої допомоги контингенту.

### **Практичне значення одержаних результатів.**

Розроблено та впроваджено в клінічну практику удосконалений спосіб формування везико-уретрального анастомозу, що дозволило модифікувати ендоскопічну радикальну простатектомію, чим було розширено арсенал хірургічних методів лікування локалізованого раку передміхурової залози.

Використання запропонованого способу формування везико-уретрального анастомозу при ендоскопічній радикальній простатектомії є ефективнішим за стандартні методики стосовно його герметичності та попередження раннього нетримання сечі.

Доцільним є проведення імуногістохімічного дослідження біопсійного матеріалу перед радикальною простатектомією з метою мінімізації кількості хворих статусу pT0.

Конкретизовано критерії визначення постпростатектомічного нетримання сечі та еректильної дисфункції.

Для оцінки результатів радикальної простатектомії запропоновано сумісне

використання інтегральних комбінацій ефективності: трифекти, пентафекти і класифікації SCP.

Підтверджена доцільність визначення сумарного результату радикальної простатектомії за класифікацією SCP з метою оцінки обраної хірургом тактики її виконання, а також використання класифікації Pierograzio et al. для прогностичної оцінки виникнення біохімічного рецидиву після радикальної простатектомії.

### **Особистий внесок здобувача.**

Ідея дисертаційного дослідження запропонована науковим керівником. Особистим внеском автора є розробка дизайну дослідження та підбір методологічного інструментарію. Здобувачем вивчено інформаційні ресурси з проблеми та викристалізовано невирішені питання. Дисертант здійснював передопераційне обстеження, підготовку і післяопераційну (п/о) курацію хворих. Під час виконання більшості ЕРПЕ з удосконаленням способом формування ВУА автор приймав безпосередню участь в якості асистента. Самостійно проведено ретроспективний аналіз медичних карт стаціонарного хворого за методологічним принципом запропонованим науковим керівником. Автором сформовані групи хворих, здійснено їхнє вивчення, аналітико-синтетичний порівняльний аналіз результатів, формування попередніх наукових положень. Узагальнення отриманих даних, кінцеву інтерпретацію одержаних результатів і висновки було здійснено разом з науковим керівником. Запозичених ідей автор у своїх публікаціях не використовував.

### **Апробація результатів дисертації.**

Матеріали й основні положення та одержані результати дисертаційної роботи були оприлюднені та обговорені на наступних науково-практичних конференціях: науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології» (Дніпропетровськ, 2015); конгрес Асоціації урологів України (Київ, 2016); науково-практична конференція «Урологія, андрологія, нефрологія – 2016» (Харків, 2016); всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання надання допомоги та анестезіологічного забезпечення в умовах воєнного та мирного часу» (Київ, 2016); науково-практична конференція «Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології» (Дніпро, 2016); конгрес Асоціації урологів України (Київ, 2017); ювілейна науково-практична конференція «Урологія, андрологія, нефрологія – 2017» (Харків, 2017); науково-практична конференція «Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології» (Дніпро, 2017); науково-практична конференція сексологів та андрологів України «Досягнення та перспективи сучасної сексології та андрології» (Київ, 2018); науково-практична конференція з міжнародною участю «Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення» (Харків, 2018).

### **Публікації.**

За темою дисертації опубліковано 17 наукових праць, з них 6 статей в наукових фахових виданнях, затверджених МОН України, що зареєстровані у міжнародних наукометричних базах, 1 стаття у зарубіжному журналі та 10 тез доповідей. Отримано 2 деклараційні патенти України на корисну модель.

### **Обсяг та структура дисертації.**

Дисертація викладена на 177 сторінках, містить вступ, огляд літератури, матеріал та методи, 4 розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел (включає 149 найменувань, із яких 122 латиницею та 27 кирилицею), додатки. Об'єм основного тексту – 153 сторінки. Робота ілюстрована 44 таблицями та 23 рисунками.

## **ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

### **Матеріал та методи дослідження.**

Дослідження виконано на базі ДУ «Інститут урології НАМН України». Відповідно до мети реалізація задач потребувала виділення двох, взаємопов'язаних за суттю, етапів: ретроспективного та проспективного, кожен з яких мав 2 фази. Період роботи охоплював 2012–2017 рр. Клінічний матеріал представлений 367 хворими, яким виконано позадулонну радикальну простатектомію (ПРПЕ) або ЕРПЕ (ЕЕРПЕ чи ЛРПЕ). Діагнози були верифіковані за даними патологогістологічного заключення (ПГЗ), за якими підтверджена локалізована стадія РПЗ або статус pT0.

Ретроспективний етап включав: порівняльний аналіз результатів ПРПЕ та ЕРПЕ за період 2012–2016 рр. – centrum effect (І фаза); оцінку результатів ЕРПЕ в порівняльному аспекті за роки впровадження та становлення (ІІ фаза);

Проспективний етап включав: розробку удосконаленої технології формування ВУА при ЕРПЕ із доведенням її ефективності (І фаза); вивчення переваг ЕРПЕ у випадках застосування запропонованого способу формування ВУА на основі визначення інтегральних комбінацій ефективності (ІКЕ) з використанням трифекти, пентафекти, класифікації SCR (ІІ фаза).

Відповідно до завдань було сформовано 6 груп спостереження. Перша група (n=99) представлена хворими на локалізований РПЗ або статусу pT0, прооперованими за методикою ПРПЕ (2012–2016 рр.); друга (n=261) – ЕРПЕ за той же період; до третьої групи (n=99) увійшли хворі після ЕРПЕ, яким операція виконана в роки впровадження (2012–2014 рр.); тоді як до четвертої (n=162) – в період становлення ЕРПЕ (2015–2016 рр.); п'яту групу (n=34) склали хворі з локалізованим РПЗ, у яких при ЕРПЕ використовувався запропонований спосіб формування ВУА (2015–2017 рр.); до шостої (n=131) – увійшли хворі четвертої групи, за винятком тих, які були включені до попередньої, п'ятої групи, та хворих статусу pT0.

Особливість роботи полягала у вигляді визначення ефективності ПРПЕ та ЕРПЕ, проведених у 2012–2016 рр., тоді як результативність модифікованої ЕРПЕ, за рахунок використання удосконаленого способу формування ВУА, доводили при порівняльному аналізі з когортою, сформованою за принципом, який був задіяний при визначенні центру ефекту (групи 1 та 2), винятком стали хворі статусу pT0.

Відповідно до обраних задач та дизайну дослідження проведено три попарні міжгрупові порівняння, причому жодна із шести груп більше одного разу не порівнювалась. Для подальшого опрацювання та вивчення до єдиної електронної бази заносили клінічні, лабораторні, розрахункові та патоморфологічні дані, а

також результати інструментальних обстежень по кожному хворому.

Біохімічний рецидив (БхР) діагностували при значенні простат-специфічного антигену (ПСА)  $>0,2$  нг/мл. Утримання сечі визначали суб'єктивним, нестрогим способом («no pad/one safety pad»), а ерекtilьну функцію відповідно до досягнення хворим ерекції достатньої для проведення статевого акту у більше ніж половині випадків з або без прийому інгібіторів фосфодіестерази 5 типу. Фіксація даних щодо утримання сечі та ерекtilьної функції відбувалась під час бесіди пацієнта з хірургом та/або лікуючим лікарем при повторних оглядах, а також шляхом телефонного інтерв'ювання.

Статистична обробка отриманих результатів проведена із використанням параметричних та непараметричних методів статистики. Перевірка масивів даних на відповідність закону нормального розподілу здійснювалась з використанням критеріїв Колмогорова-Смірнова з поправкою Ліллієфорса та Шапіро-Уїлка, а також графічних способів і розрахунком коефіцієнтів асиметрії і ексцесу. Для якісних параметрів проводили аналіз частотних характеристик із розрахунком абсолютного числа пацієнтів та розподілу останніх у відсотках (%). З метою загальної характеристики хворих методами описової статистики для масивів даних, підпорядкованих закону нормального розподілу, використовували розрахунки середніх арифметичних величин (M) та стандартного відхилення (SD). Для масивів даних із розподілом відмінним від нормального середня тенденція оцінена медіаною (Me), а особливості розподілу уточнено границями інтерквантильного розмаху [Q25%; Q75%]. Для проведення аналізу та виявлення статистичної значущості відмінностей між показниками незалежних груп, розподіл даних у яких не порушував закон нормального розподілу, користувались t-критерієм Стюдента для незалежних вибірок. У випадку виявлення статистично значущої відмінності ( $p < 0,05$ ) між дисперсіями груп, що вивчаються, приводили результати критерію Стюдента для ситуації з нерівними дисперсіями. Перевірку рівності дисперсій виконували із використанням критерію Фішера. Порівняння даних у незалежних групах із непараметричним розподілом значень проводили з використанням U-критерія Манна-Уїтні. При порівнянні зв'язаних груп із параметричним розподілом даних використовували t-критерій Стюдента для парних вибірок, а для виявлення статистично значущої міжгрупової відмінності у зв'язаних групах із непараметричним розподілом використовували одновибірковий критерій Вілкоксона. Порівняння номінальних даних проводили із використанням аналізу таблиць спряженості, користуючись критерієм  $\chi^2$  Пірсона, при кількості очікуваних спостережень  $< 5$  у будь-якій із чарунок чотирьохпольної таблиці використовували двосторонній точний критерій Фішера. Електронна база даних створена в середовищі Microsoft Excel 2013 (Microsoft). Процедури статистичного аналізу проводили із використанням програмного забезпечення MedCalc 17.9 (MedCalc Software bvba). Статистично значущим для всіх процедур статистичного аналізу вважали рівень значущості  $p < 0,05$ . Під час представлення результатів статистичного аналізу вказували точний рівень статистичної значущості з округленням до трьох знаків після коми, виключення становили лише дуже малі значення  $p$ , які представляли як  $p < 0,001$ .

### Результати дослідження, їх аналіз та обговорення.

На ретроспективному етапі після вивчення та аналізу результатів ПРПЕ та ЕРПЕ (1 і 2 групи хворих відповідно) виявлено, що склад хворих був подібним за вихідними даними: вагою тіла, об'ємом передміхурової залози (ПЗ) та залишкової сечі, наявністю середньої долі ПЗ більше 1 см, частотою супутньої патології, серед якої переважали хвороби серцево-судинної системи (артеріальна гіпертензія та ішемічна хвороба серця); проте середній вік хворих групи ЕРПЕ був більшим на 1,6 р. ніж у хворих групи 1 ( $64,4 \pm 6,57$  проти  $62,8 \pm 5,16$  р.;  $p=0,016$ ), медіана загального ПСА складала 11,23 та 12,3 нг/мл відповідно ( $p=0,028$ ), а неоадьювантну терапію проводили рідше на 12,68%, ніж у групі ПРПЕ (17,62% проти 30,3% відповідно;  $p=0,009$ ); табл. 1.

Таблиця 1

Клініко-анамнестичні показники пацієнтів, (Me, 95% ДІ для Me, [Q25%; Q75%])

| Показники                     |   | Група 1<br>(99 хворих) | Група 2<br>(261 хворий) | Р                  |
|-------------------------------|---|------------------------|-------------------------|--------------------|
| Вік, роки*                    |   | 62,8                   | 64,4                    | 0,016 <sup>1</sup> |
|                               |   | 61,77   63,83          | 63,6   65,2             |                    |
|                               |   | 5,16                   | 6,57                    |                    |
| Вага, кг                      |   | 86                     | 84                      | 0,098 <sup>2</sup> |
|                               |   | 85   90                | 81   85                 |                    |
|                               |   | [78; 95]               | [76; 93]                |                    |
| ПСА, нг/мл                    |   | 12,3                   | 11,23                   | 0,028 <sup>2</sup> |
|                               |   | 11,49   14             | 10,20   12,24           |                    |
|                               |   | [9,71; 20,23]          | [7,89; 17,27]           |                    |
| Об'єм ПЗ, см <sup>3</sup>     |   | 44,3                   | 49                      | 0,267 <sup>2</sup> |
|                               |   | 40,22   53,21          | 45,3   51               |                    |
|                               |   | [32,08; 61,6]          | [35,38; 65,4]           |                    |
| Середня доля ПЗ<br>понад 1 см | п | 38                     | 98                      | 0,884 <sup>3</sup> |
|                               | % | 38,38                  | 37,55                   |                    |
| Об'єм залишкової<br>сечі, мл  |   | 50                     | 50,75                   | 0,633 <sup>2</sup> |
|                               |   | 47,86   56,01          | 47   59,1               |                    |
|                               |   | [15; 86,05]            | [23; 86,7]              |                    |
| Неoadьювантна<br>терапія      | п | 30                     | 46                      | 0,009 <sup>3</sup> |
|                               | % | 30,3                   | 17,62                   |                    |

Примітки: 1 – статистичну значущість визначали із використанням t-тесту Ст'юдента для незалежних вибірок; 2 – статистичну значущість визначали з використанням U-тесту Манна-Уїтні; 3 – статистичну значущість визначали з використанням  $\chi^2$  Пірсона (число ступенів свободи = 1); ПЗ – передміхурова залоза; \* – дескриптивними статистиками для даного показника є М, 95% ДІ для М та SD, зважаючи на параметричний розподіл даних у обох групах.

Простежено, що тривалість госпіталізації хворих після ЕРПЕ була коротшою на 17,65%, ніж у групі 1 ( $p<0,001$ ), меншими у них також були об'єм інтраопераційної крововтрати на 25% ( $p=0,004$ ), тривалість катетеризації сечового

міхура (СМ) на 21,43% ( $p < 0,001$ ), тоді як кількість гемотрансфузій статистично значуще не різнилась ( $p = 0,059$ ), що продемонстровано в табл. 2.

Таблиця 2

Окремі периопераційні параметри, (Me, 95% ДІ для Me, [Q25%; Q75%])

| Параметри                                     |   | Група 1<br>(99 хворих) | Група 2<br>(261 хворий) | Р                   |
|-----------------------------------------------|---|------------------------|-------------------------|---------------------|
| П/о ліжко-доба, діб                           |   | 17                     | 14                      | <0,001 <sup>1</sup> |
|                                               |   | 16   19                | 13   14                 |                     |
|                                               |   | [14; 21]               | [12; 17]                |                     |
| Час п/о катетеризації<br>сечового міхура, діб |   | 14                     | 11                      | <0,001 <sup>1</sup> |
|                                               |   | 13   14                | 11   12                 |                     |
|                                               |   | [12; 15]               | [9; 14,75]              |                     |
| Крововтрата, мл                               |   | 400                    | 300                     | 0,004 <sup>1</sup>  |
|                                               |   | 300   500              | 250   400               |                     |
|                                               |   | [200; 675]             | [150; 500]              |                     |
| Кількість<br>гемотрансфузій                   | п | 18                     | 28                      | 0,059 <sup>2</sup>  |
|                                               | % | 18,18                  | 10,73                   |                     |

Примітки: 1 – статистичну значущість визначали з використанням U-тесту Манна-Уїтні; 2 – статистичну значущість визначали з використанням  $\chi^2$  Пірсона (число ступенів свободи = 1).

Виявлено, що у 138 із 360 хворих (38,33%) були п/о ускладнення. У пацієнтів після ПРПЕ вони виникли у 44 (44,44%) випадках, після ЕРПЕ – у 94 (36,02%);  $p = 0,142$ . В результаті встановлено, що до I–II ступенів тяжкості, за класифікацією Clavien-Dindo, відносились 82,26% та 80,56%, а до III–V – 17,74% та 19,44% ускладнень у групах 1 та 2 відповідно. За частотою виділялись генітоуринарні – 30,3% та 31,03% відповідно, серед яких звернемо увагу на негерметичність ВУА (12,12% та 13,41% при ПРПЕ та ЕРПЕ відповідно); гемотрансфузії здійснювали у 18,18% та 10,73% хворих. В структурі ускладнень III–V ступеню тяжкості за Clavien-Dindo перше місце належало повторним хірургічним операціям, які проводились в ранньому та віддаленому п/о періоді. Статистично значуща відмінність частоти виникнення раннього нетримання сечі не простежена у групах вивчення, не виявлена вона й відносно кількості інфекційних ускладнень та частоти БхР (19,79% та 20,55% відповідно після ПРПЕ та ЕРПЕ;  $p = 0,875$ ). За результатами патологогістологічного дослідження видалених структур органокomплексу не було встановлено значущої різниці у складі обох груп хворих із стадіями pT1a-c, pT2a, pT2b, pT2c, або статусом pT0. Виявлено, що в 1 групі (ПРПЕ) у 13,13% випадках мала місце міграція сумарного індексу Глісона в бік збільшення, тоді як в 2 групі (ЕРПЕ) – у 21,07% ( $p = 0,086$ ), а у 30,3% та 21,46% відповідно – в бік зменшення ( $p = 0,079$ ), відсутня вона була у 53,54% та 54,41% випадків відповідно ( $p = 0,883$ ). Варто вказати також на незалежність різниці розподілу пацієнтів від методики РПЕ за жодною із прогностичних груп (ПГ) згідно класифікації Pierorazio et al., а саме: I ПГ – 63,54% та 64,82% ( $p = 0,824$ ); II ПГ – 26,04% та 25,69% ( $p = 0,947$ ); III ПГ – 6,25% та 5,14% ( $p = 0,683$ ); IV ПГ – 1,04% та 3,95% ( $p = 0,301$ ); V ПГ – 3,13% та 0,4% ( $p = 0,065$ ) для груп ПРПЕ та ЕРПЕ відповідно. Отже, хворі обох груп мали зіставний

ризик виникнення БхР через 5 років, таким чином, порівняння частоти БхР у досліджуваних групах з метою оцінки онкологічних результатів виконання РПЕ у даних хворих є коректним. Процент відсутності РПЗ за даними п/о ПГЗ у групі ПРПЕ складав 3,03%, а у групі ЕРПЕ – 3,07%. Для зменшення кількості таких випадків нами було використано імуногістохімічне дослідження біопсійного матеріалу з метою підтвердження діагнозу РПЗ перед виконанням РПЕ, що призвело до повної відсутності цих пацієнтів у групі удосконаленого способу формування ВУА (група 5).

Далі прокоментуємо результати ЕРПЕ у випадках їх виконання в період впровадження та становлення, тобто у 3 та 4 групах спостереження. Слід відмітити, що ці групи не мали статистично значущих відмінностей за віком пацієнтів, вагою тіла, значенням загального ПСА, об'ємом ПЗ та наявністю середньої долі ПЗ більше 1 см, тобто були подібні за основними порівнюваними параметрами. До цього ж, співставною в групах була сезонність виконання ЕРПЕ, а також частота та характер супутньої патології, за винятком цукрового діабету II типу, кількість хворих з яким в період впровадження методик була меншою (4,04% проти 11,11% в період становлення).

За порівняльним аналізом результатів ЕРПЕ, в зазначених групах виявлено як відмінності, так і їх подібність. Перші полягали в меншому часі п/о катетеризації СМ (12 [9; 15;] супроти 11 [8; 14] діб;  $p=0,018$ ), об'ємі інтраопераційної крововтрати (500 [235; 800] супроти 250 [150; 400] мл;  $p<0,001$ ) та частоті проведення гемотрансфузій (17,17% проти 6,79%;  $p=0,009$ ). Відмінності проявилися також в частоті п/о ускладнень; їх мала більша кількість хворих під час впровадження ЕРПЕ: 38 із 99 (38,88%) проти 56 із 162 (34,57%). Крім того, на одного хворого приходилось 1,8 ускладнень проти 1,3 в групі становлення. Генітоуринарні ускладнення, що переважали серед інших, також виділялись за своєю частотою у хворих, яким виконували ЕРПЕ в період впровадження – 34,34% та 29,01% відповідно. Окремої уваги, в плані дослідження, потребує негерметичність ВУА, що спостерігалась у 18,18% та 10,49% відповідно в перший та другий періоди. При розподілі п/о ускладнень за класифікацією Clavien-Dindo було виявлено наступну особливість: в кожному з періодів переважали ускладнення I–II ступеню тяжкості (84,06% та 77,33% відповідно), в той час як на III–V ступінь припало 15,94% та 22,67% відповідно. Статистично значущих відмінностей кількості хворих з патологічною стадією pT1a-c, pT2a, pT2b, pT2c або статусом pT0 у досліджуваних групах виявлено не було. Міжгрупові відмінності були відсутні також за частотою міграції сумарного індекса Глісона як в бік його збільшення (19,19% та 22,22%;  $p=0,561$ ), так і в бік зменшення (21,21% та 21,6%;  $p=0,941$ ) або відсутності такої (55,56% та 53,7%;  $p=0,771$ ) у групах 3 та 4 відповідно. Близькими результати були відносно БхР, а саме: 23,16% та у 18,99% хворих відповідно. Більш того, за даними вивчення видаленого органоккомплексу, ризик виникнення БхР через 5 років після РПЕ був зіставним в обох групах. Зокрема, за розподілом пацієнтів на прогностичні групи, згідно класифікації Pierograzio et al., статистично значущої відмінності не виявлено: I ПГ – 71,58% та 60,76% ( $p=0,081$ ), II ПГ – 18,95% та 29,75% ( $p=0,057$ ),

III ПГ – 2,11% та 6,96% ( $p=0,140$ ), IV ПГ – 6,32% та 2,53% ( $p=0,183$ ) і V ПГ – 0 та 1,05% ( $p=0,375$ ) відповідно.

Наступний етап виконання роботи, на якому реалізувалась I фаза проспективної її складової, був присвячений розробці удосконаленого способу формування ВУА при ЕРПЕ та оцінці результатів його застосування в клінічній практиці. Технологія запропонованого способу формування ВУА наведена нижче.

Після видалення передміхурової залози із сім'яними міхурцями за стандартною методикою виконували реконструкцію шийки сечового міхура по типу «тенісної ракетки». На 5 та 7 год умовного циферблату без залучення мембранозної та залишеної дистальної частини простатичної уретри накладали по чергово вузлові 2-0 вікрилові шви між *m. rectouretralis* та адвентицією і глибоким м'язовим шаром шийки СМ без залучання слизової оболонки. Зав'язування цих швів сприяє підтягуванню шийки СМ до найнижчої точки тазу, що призводить до зменшення відстані між СМ і уретрою та знижує натяг ВУА при подальшому накладанні лігатур між шийкою СМ та уретрою. Також варто відмітити, що підшивання шийки СМ до *m. rectouretralis* під час формування зовнішнього ряду запропонованого способу ВУА призводить не лише до ліквідації постпростатектомічного діастазу везико-уретрального сегменту, але й відповідно до сучасних уявлень про розташування та функцію цього м'язу, додатково сприяє попередженню післяопераційної гіпермобільності або пролапсу мембранозного відділу уретри. Це особливо важливо в контексті виділення деякими авторами зменшення функціональної довжини уретри, або навіть довжини мембранозної уретри в якості окремої причини п/о нетримання сечі. Потім формували анастомоз вузловими швами між шийкою СМ та проксимальним відділом уретри на 6–8–4 год умовного циферблата (заднє напівколо) та 2–10–12 (переднє напівколо). Шви на шийку СМ накладали іззовні до просвіту («outside-in»), а на уретру з просвіту назовні («inside-out»). Прошивання слизової оболонки проводили усіма лігатурами. Після виконання внутрішнього ряду швів і нижнього напівкола зовнішнього ряду між *m. rectouretralis*, шийкою СМ та уретрою проводили катетеризацію СМ катетером Фолі (Ch 16-18 в залежності від конкретної ситуації) із роздуванням балона катетера на 15 мл, в подальшому вентрально завершували другий ряд швів із використанням шовного матеріалу Vicryl 3-0, або Polysorb 3-0. Другий ряд швів на везико-уретральний сегмент на 2 та 10 год умовного циферблата накладали шляхом прошивання передньої поверхні шийки СМ, без залучення слизової оболонки, та культі перев'язаного дорзального венозного комплексу. Виконання даного етапу остаточно стабілізує везико-уретральний сегмент, збільшує інтрауретральний градієнт тиску за рахунок формування кута між проксимальною ділянкою уретри і СМ та поліпшує герметичність ВУА, що особливо важливо при виконанні ЛРПЕ, та є елементом додаткової профілактики потрапляння сечі до черевної порожнини. Зменшення контакту сечі з оточуючими тканинами везико-уретрального сегменту знижує вірогідність п/о парауретрального склерозу. При плануванні дослідження очікували, що виконання такого ВУА призведе до покращення перебігу раннього п/о періоду у пацієнтів, яке обумовлене зменшенням інтенсивності проявів місцевих запальних реакцій у ділянці п/о рани та місця основного оперативного маневру за

рахунок мінімізації екстравезикального розповсюдження сечі та зменшення об'єму імпрегнованих компонентами сечі оточуючих тканин.

Після завершення формування ВУА через встановлений катетер Фолі до СМ вводили 200-250 мл стерильного фізіологічного розчину із метою перевірки герметичності ВУА («watertight test»).

Схематичний вигляд ВУА, який сформовано за удосконаленим способом представлено на рис. 1.

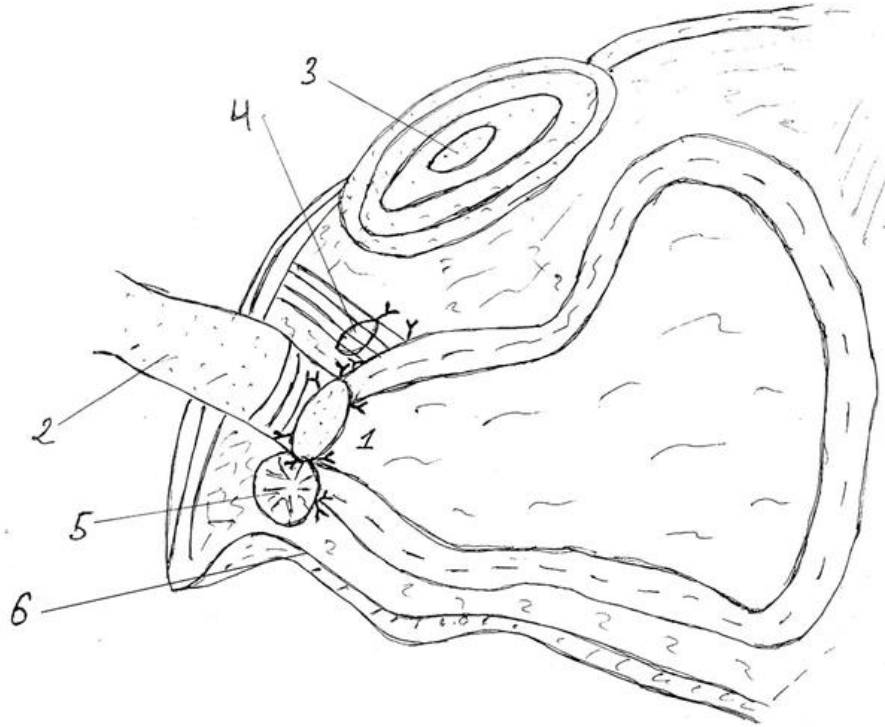


Рис. 1. Схематичний вигляд сформованого за удосконаленим способом ВУА

Примітки: 1 – сечовий міхур; 2 – уретра; 3 – лонне з'єднання; 4 – перев'язаний дорзальний венозний комплекс (культя); 5 – m. rectourethralis (сагітальний зріз, лівобічний вигляд – відповідно до схеми J.D. Brooks та ін. (2002)); 6 – фасція Деновільє.

Оцінка результатів застосування нового способу формування ВУА здійснювалась на основі порівняльного аналізу отриманих даних в 5 та 6 групах спостереження.

Підкреслимо, що хворі обох груп мали зіставні передопераційні параметри. Зазначені групи не відрізнялися за віком, вагою тіла, значенням загального ПСА, об'ємом ПЗ та залишкової сечі, наявністю середньої долі ПЗ більше 1 см, частотою проведення неоадьювантної терапії та сезонністю виконання ЕРПЕ. При цьому кількість пацієнтів з ішемічною хворобою серця була вищою у випадках застосування удосконаленого ВУА при ЕРПЕ ( $p=0,014$ ).

Встановлено відсутність будь-яких суттєвих змін показників вмісту креатиніну та сечовини як між групами, так і в кожній з них до та після операції. Виявлено, що у групі з удосконаленим ВУА було статистично значуще менше хворих з ускладненнями: 6 із 34 (17,65%) проти 49 із 131 (37,4%) у групі порівняння ( $p=0,030$ ), а кількість ускладнень становила 10 та 64 відповідно. Варто наголосити на відсутності жодного випадку негерметичності ВУА, тоді як саме це ускладнення

було найбільш частим (12,98%) серед хворих, у яких ЕРПЕ була виконана із стандартними способами формування ВУА. Разом з тим, статистично значущої різниці у кількості випадків розвитку стенозу ВУА в групах спостереження не було. Крім того, слід відмітити, що результати модифікованої та немодифікованої ЕРПЕ не відрізняються між собою за кількістю ускладнень генітоуринарного та інфекційного характеру, частотою гемотрансфузій. При цьому, окремо вкажемо на зменшення часу катетеризації (на 36,36%;  $p < 0,001$ ), тривалості п/о госпіталізації (на 17,68%;  $p < 0,001$ ), об'єму інтраопераційної крововтрати (на 50%;  $p < 0,001$ ), що представлено в табл. 3.

Таблиця 3

Окремі периопераційні параметри, (Me, 95% ДІ для Me, [Q25%; Q75%])

| Параметри                                     |   | Група 5<br>(34 хворих) | Група 6<br>(131 хворий) | Р                   |
|-----------------------------------------------|---|------------------------|-------------------------|---------------------|
| П/о ліжко-доба,<br>діб                        |   | 11,5                   | 14                      | <0,001 <sup>1</sup> |
|                                               |   | 9   13                 | 13   15                 |                     |
|                                               |   | [9; 13]                | [12; 18]                |                     |
| Час п/о катетеризації<br>сечового міхура, діб |   | 7                      | 11                      | <0,001 <sup>1</sup> |
|                                               |   | 7   7                  | 11   13                 |                     |
|                                               |   | [7; 7]                 | [9; 15]                 |                     |
| Крововтрата, мл                               |   | 150                    | 300                     | <0,001 <sup>1</sup> |
|                                               |   | 100   150              | 217,34   300            |                     |
|                                               |   | [100; 150]             | [150; 500]              |                     |
| Кількість<br>гемотрансфузій                   | п | 1                      | 9                       | 0,689 <sup>2</sup>  |
|                                               | % | 2,94                   | 6,87                    |                     |

Примітки: 1 – статистичну значущість визначали з використанням U-тесту Манна-Уїтні; 2 – статистичну значущість визначали з використанням точного критерію Фішера.

Необхідно підкреслити також, що дана модифікація ЕРПЕ забезпечує статистично вірогідне зменшення частоти раннього п/о нетримання сечі: 5,88% проти 31,3% хворих ( $p = 0,003$ ).

Розподіл груп порівняння за ускладненнями представлено в табл. 4, а характер генітоуринарних з них у табл. 5.

Таблиця 4

Основні ускладнення у хворих груп 5 та 6

| Група ускладнень | 5 група (34 хворих) |       | 6 група (131 хворий) |       | Р                  |
|------------------|---------------------|-------|----------------------|-------|--------------------|
|                  | п                   | %     | п                    | %     |                    |
| Генітоуринарні   | 7                   | 20,59 | 40                   | 30,53 | 0,253 <sup>1</sup> |
| Гемотрансфузії   | 1                   | 2,94  | 9                    | 6,87  | 0,689 <sup>2</sup> |
| Інфекційні       | 2                   | 5,88  | 9                    | 6,87  | 1,000 <sup>2</sup> |

Примітки: 1 – для визначення міжгрупової статистичної значущості використовували  $\chi^2$  Пірсона (число ступенів свободи = 1); 2 – для визначення міжгрупової статистичної значущості користувались точним критерієм Фішера.

Розподіл генітоуринарних ускладнень у хворих груп 5 та 6

| Ускладнення                    |               | Група 5<br>(34 хворих) |       | Група 6<br>(131 хворий) |       | p                  |
|--------------------------------|---------------|------------------------|-------|-------------------------|-------|--------------------|
|                                |               | n                      | %     | n                       | %     |                    |
| Негерметичність ВУА            |               | 0                      | -     | 17                      | 12,98 | 0,027 <sup>1</sup> |
| Стеноз ВУА                     |               | 2                      | 5,88  | 2                       | 1,53  | 0,188 <sup>1</sup> |
| Гостра затримка сечовипускання |               | 0                      | -     | 1                       | 0,76  | 1,000 <sup>1</sup> |
| Сечова нориця                  |               | 0                      | -     | 2                       | 1,53  | 1,000 <sup>1</sup> |
| Лімфорея                       |               | 2                      | 5,88  | 12                      | 9,16  | 0,737 <sup>1</sup> |
| Лімфоцеле                      | дренування    | 2                      | 5,88  | 3                       | 2,29  | 0,274 <sup>1</sup> |
|                                | консервативно | 1                      | 2,94  | 2                       | 1,53  | 0,502 <sup>1</sup> |
|                                | всі           | 3                      | 8,82  | 5                       | 3,82  | 0,363 <sup>1</sup> |
| Тазова урогематома             |               | 0                      | -     | 1                       | 0,76  | 1,000 <sup>1</sup> |
| Загалом                        |               | 7                      | 20,59 | 40                      | 30,53 | 0,253 <sup>2</sup> |

Примітки: 1 – статистичну значущість визначали із використанням точного критерію Фішера; 2 – статистичну значущість визначали із використанням  $\chi^2$  Пірсона (число ступенів свободи = 1).

Досліджувані групи не різнились за кількістю хворих з патологічною стадією pT1a-c, pT2a, pT2b та pT2c за даними вивчення видаленого у результаті ЕРПЕ органокomплексу, а також при міграції сумарного індексу Глісона: в сторону збільшення – 11,76% проти 24,43% ( $p=0,112$ ), зменшення – 23,53% проти 21,37% ( $p=0,787$ ) чи її відсутності – 64,71% проти 54,2% ( $p=0,271$ ) у групах 5 та 6 відповідно. Біохімічний рецидив було діагностовано у 14,71% та 19,85% пацієнтів груп удосконаленого способу формування ВУА та порівняння відповідно ( $p=0,495$ ). Ризик виникнення БхР через 5 років був співставним, так не отримано статистично значущої міжгрупової відмінності за жодною з ПГ за Pierorazio et al.: 67,65% та 60,31% ( $p=0,433$ ), 23,53% та 30,53% ( $p=0,423$ ), 8,82% та 6,11% ( $p=0,698$ ), 0 та 3,05% ( $p=0,582$ ) для I, II, III та IV ПГ відповідно. Пацієнти V ПГ у обох досліджуваних когортах хворих були відсутні. Таким чином, можна стверджувати про ефективність запропонованої модифікації ЕРПЕ, що проявилась в надійній герметичності ВУА при відсутності статистично значущого погіршення інших результатів ЕРПЕ, в тому числі і онкологічних. Зазначене є особливо цінним у контексті роботи, оскільки засвідчує переваги запропонованої модифікації відносно стандартних ЕРПЕ. На наш погляд, удосконалена технологія не потребує спеціальних навичок, є легко відтворюваною і може бути рекомендована для широкого використання, як хірургами, які тільки розпочинають виконання ЕРПЕ, так і досвідченими, особливо у ситуаціях пов'язаних із вираженим постпростатектомічним діастазом, попередніми операціями на везико-уретральному сегменті, та анатомічними особливостями малого тазу.

На завершальному етапі (II фаза, проспективної частини дослідження) проведена оцінка результативності модифікованої ЕРПЕ за рахунок удосконаленого способу формування ВУА за запропонованим принципом комплексного використання ІКЕ. Для інших груп такий розрахунок не проводили через

фрагментарність даних щодо принципових складових ІКЕ. Враховуючи відомості інформаційних ресурсів стосовно сучасного стану проблеми, а також дані отримані в ході дисертаційної роботи, виявлена частота визначення трифекти та пентафекти і вагомість їх у сумарній оцінці результатів РПЕ. Тому, саме із використанням вищевказаних ІКЕ разом із класифікацією SCP, як однією із останніх розроблених в світі, була реалізована одна із задач програми дослідження. Потрібно зазначити, що, враховуючи різні лімітуючі, методико-обумовлені особливості підходу до визначення різних ІКЕ, кількість оцінюваних хворих різнилась: розрахунок трифекти і пентафекти проводили для 30 хворих, а оцінку результатів із використанням класифікації SCP для 33 пацієнтів прооперованих в об'ємі ЕРПЕ досліджуваним способом формування ВУА. Контрольною точкою спостереження встановлено 12 міс. після РПЕ. При розрахунку трифекти та пентафекти на час контрольної точки спостереження утримання сечі відмічено у 96,67% хворих, еректильна функція була збереженою у 66,67%, відсутність БхР констатовано у 86,67% хворих, а негативний хірургічний край, за даними п/о ПГЗ, встановлено у 93,33% випадках. Без ускладнень п/о період проходив у 83,33% хворих. Трифекти досягли 60%, а пентафекти 53,33% хворих (табл. 6).

Таблиця 6

## Результати модифікованої ендоскопічної радикальної простатектомії

| Показник                                            | Значення, % |
|-----------------------------------------------------|-------------|
| Дискретні показники ефективності РПЕ (складові ІКЕ) |             |
| Відсутність біохімічного рецидиву                   | 86,67       |
| Утримання сечі                                      | 96,67       |
| Збережена еректильна функція                        | 66,67       |
| Негативний хірургічний край                         | 93,33       |
| Відсутність післяопераційних ускладнень             | 83,33       |
| ІКЕ РПЕ                                             |             |
| Трифекта                                            | 60,00       |
| Пентафекта                                          | 53,33       |

Основною причиною недосягнення хворими трифекти (враховуючи частоту виникнення) була п/о еректильна дисфункція, а для пентафекти додатковими перепонами служили позитивний хірургічний край та ускладнення РПЕ, тому закономірною виглядає менша кількість хворих, у яких констатували пентафекту ніж трифекту.

При вивченні результатів виконання модифікованої ЕРПЕ за класифікацією SCP, статус C0-1 мали 93,94% хворих, C2 – 6,06%, а пацієнтів статусу Cx – не зафіксовано. Статусу S1 відповідали 15,15% хворих, S0 – 84,85%, хворі статусу Sx були відсутні. Онкологічний та функціональний успіх був досягнутий у 78,79% прооперованих хворих, онкологічний успіх та функціональна невдача у 6,06%, функціональний успіх та онкологічна невдача у 15,15%, випадків із онкологічною та функціональною невдачею не виявлено (при: всі хворі Px, а Sx були відсутні).

Таким чином, враховуючи вищенаведені результати, мета дослідження досягнута у повній мірі, за допомогою винайденої удосконаленої технології

формування везико-уретрального сегменту як складової запропонованої модифікації ЕРПЕ зменшено кількість післяопераційних ускладнень, виникнення яких знижує якість життя хворих на локалізований рак передміхурової залози, що підтверджено об'єктивними даними.

## ВИСНОВКИ

У дисертації здійснено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуальної наукової задачі – покращити якість лікування хворих на локалізований рак передміхурової залози шляхом попередження виникнення післяопераційних ускладнень радикальної простатектомії за допомогою розробки та впровадження удосконаленого способу формування везико-уретрального анастомозу, як складової модифікованої ендоскопічної радикальної простатектомії, що має суттєве значення для урології.

1. Виявлено, що у 138 із 360 хворих (38,33%) були післяопераційні ускладнення (після позадулонної та ендоскопічної радикальної простатектомії – 44,44% та 36,02% відповідно). За класифікацією Clavien-Dindo, більшість ускладнень була I–II ступеню тяжкості (82,26% та 80,56% відповідно), тоді як III–V – 17,74% та 19,44% відповідно; переважали генітоуринарні ускладнення (30,3% та 31,03% відповідно), на гемотрансфузії припало 18,18% та 10,73%, на інфекційні – 9,09% та 8,81%. Відмінності ендоскопічної радикальної простатектомії проявились коротшим післяопераційним часом катетеризації сечового міхура (на 21,43%;  $p < 0,001$ ) та перебування у стаціонарі (на 17,65%;  $p < 0,001$ ), а також меншим об'ємом крововтрати (на 25%;  $p = 0,004$ ), при практично однакових онкологічних результатах з позадулонною радикальною простатектомією.

2. Доведено, що кращі результати ендоскопічної радикальної простатектомії отримані у випадках виконання методики після періоду її впровадження, що проявилось у статистично значущому зменшенні часу катетеризації сечового міхура (12 [9; 15;] супроти 11 [8; 14] діб;  $p = 0,018$ ), об'єму інтраопераційної крововтрати (500 [235; 800] супроти 250 [150; 400] мл;  $p < 0,001$ ) та частоти проведення гемотрансфузій (17,17% проти 6,79%;  $p = 0,009$ ), а відсоток негерметичності везико-уретрального анастомозу зменшився у 1,7 рази (18,18% проти 10,49%) в періоди впровадження і становлення відповідно.

3. Отримано підтвердження ефективності розробленого і запропонованого удосконаленого способу формування везико-уретрального анастомозу при ендоскопічній радикальній простатектомії за статистично значущим зменшенням часу катетеризації (на 36,6%;  $p < 0,001$ ), тривалості післяопераційної госпіталізації (на 17,86%;  $p < 0,001$ ), кількості післяопераційних ускладнень (на 19,75%;  $p = 0,030$ ) та випадків раннього нетримання сечі (на 25,42%;  $p = 0,003$ ), при відсутності негативного впливу на функціональний стан нирок та онкологічні результати.

4. Встановлено, що обґрунтована, запропонована та впроваджена модифікація ендоскопічної радикальної простатектомії забезпечує надійну герметичність везико-уретрального анастомозу ( $p = 0,027$ ) і не призводить до збільшення частоти його стенозів у ранньому та віддаленому післяопераційних періодах ( $p = 0,188$ ).

5. Доведено позитивне підтвердження результативності модифікованої ендоскопічної радикальної простатектомії, за запропонованою сумарною оцінкою, на основі використання сукупності інтегральних комбінацій ефективності, а саме трифекти досягнуто у 60%, пентафекти – у 53,33%, онкологічного та функціонального успіху за класифікацією SCP – у 78,79% хворих.

## **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Запропонований удосконалений спосіб технології виконання везико-уретрального анастомозу при радикальній простатектомії, що забезпечує його герметичність та знижує частоту раннього післяопераційного нетримання сечі.

2. Проведення доопераційного імуногістохімічного дослідження біопсійного матеріалу дозволяє уточнити наявність пухлинних клітин і, таким чином, диференціювати вибір тактики лікування.

3. Для оцінки якості проведення радикальної простатектомії, крім загальноприйнятих методів, пропонується уніфікований підхід з використанням визначення досягнення хворими трифекти, пентафекти, а також сумарного результату за класифікацією SCP.

4. В ході інформування хворих, як зручний інструмент для донесення можливих післяопераційних ризиків радикальної простатектомії, пропонується використання інтегральних комбінацій ефективності, крім того, рекомендовано використовувати такий підхід в якості стандартного при поданні узагальнених результатів радикальної простатектомії.

## **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:**

### **I. Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації**

1. Возіанов СО, Шамраєв СМ, Леоненко АМ. Ускладнення малоінвазивної радикальної простатектомії у хворих на локалізований рак передміхурової залози. Здоров'є людини. 2017;(1):23-27. *(Здобувач провів збір та аналіз даних, підготував статтю до друку).*

2. Возіанов СО, Шамраєв СМ, Леоненко АМ. Порівняльний аналіз результатів позадулонної та малоінвазивної радикальної простатектомії. Здоров'є людини. 2017;(2):29-36. *(Здобувач виконав збір та аналіз матеріалу, підготував статтю до друку).*

3. Возіанов СО, Шамраєв СМ, Леоненко АМ. Модифікація лапароскопічної та ендовідеоскопічної екстраперитонеальної радикальної простатектомії. Урологія. 2017;21(4):37-50. *(Здобувач провів збір даних та аналіз результатів, підготував статтю до друку).*

4. Возіанов СО, Шамраєв СМ, Леоненко АМ. Порівняльний аналіз періопераційних клінічних даних та динаміки змін периферійної гемограми у хворих на локалізований рак передміхурової залози, що перенесли позадулонну та ендоскопічну радикальну простатектомію. Здоров'є людини. 2017;(3):116-123. *(Здобувач провів збір даних, виконав статистичну обробку, підготував статтю до друку).*

5. Возіанов СО, Шамраєв СМ, Леоненко АМ. Аналіз використання інтегральних комбінацій ефективності радикальної простатектомії та оцінювання нового способу формування везико-уретрального анастомозу при ендоскопічній радикальній простатектомії у хворих на клінічно локалізований рак передміхурової залози. Здоров'є людини. 2017;(4):16-29. *(Здобувач виконав літературний огляд, статистичну обробку даних, підготував статтю до друку).*
6. Возіанов СА, Шамраєв СН, Шуляк АВ, Бойко АІ, Леоненко АН, Чумак НН, Шамраєва ДН. Інтегральна оцінка результатів ендоскопічної радикальної простатектомії з новим способом формування везико-уретрального анастомозу у хворих на локалізований рак передміхурової залози: трифекта, пентафекта, класифікація СРР. Медичний журнал Узбекистану. 2017;(6):47-53. *(Здобувачу належить розробка дизайну дослідження, збір даних, їхня статистична обробка, підготовка статті до друку).*
7. Возіанов СО, Шамраєв СМ, Соснін МД, Леоненко АМ, Грицаюк АА. Віддалені онкологічні результати радикальної простатектомії у хворих на локалізований рак передміхурової залози. Здоров'є людини. 2018;(1):132-5. *(Здобувачем особисто проведено збір матеріалу, статистична обробка даних, аналіз одержаних результатів).*
8. Пат. на корисну модель № 114844 Україна, МПК (2006) А61В 17/00, А61В 17/04 (2006.01), А61В 17/94 (2006.01). Спосіб формування везико-уретрального анастомозу при радикальній простатектомії / Возіанов СО, Шамраєв СМ, Леоненко АМ, Гурженко АЮ, Возіанов ОС; заявл. ДУ "Інститут урології НАМН України" (UA). – №u201608999; заявл. 23.08.2016; опубл. 27.03.2017; Бюл. № 6. *(Здобувачем створено ілюстративний матеріал та виконано опис нового способу формування ВУА, під керівництвом наукового керівника підготував заявку).*
9. Пат. на корисну модель № 119571 Україна, МПК (2006) А61В 17/00, А61В 17/94 (2006.01). Спосіб формування везико-уретрального анастомозу при ендоскопічній екстраперитонеальній радикальній простатектомії / Возіанов СО, Шамраєв СМ, Шуляк ОВ, Леоненко АМ, Возіанов ОС; заявл. ДУ "Інститут урології НАМН України" (UA). – №u201704141; заявл. 26.04.2017; опубл. 25.09.2017; Бюл. № 18. *(Здобувач самостійно підготував заявку).*

## **II. Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації**

1. Возіанов СО, Шамраєв СМ, Леоненко АМ, Возіанов ОС. Новий спосіб формування везико-уретрального анастомозу при малоінвазивній радикальній простатектомії. Мат-ли наук.-практ. конф.: Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології; 2016 Жовт. 28; Дніпро. Урологія. 2016;20(4):106-7. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, робота підготована до друку).*
2. Возіанов СО, Шамраєв СМ, Леоненко АМ, Возіанов ОС, Гурженко АЮ. Модифікація малоінвазивної радикальної простатектомії у хворих на локалізований рак передміхурової залози. Мат-ли наук.-практ. конф.: Урологія, андрологія, нефрологія – 2016; 2016 Трав. 26-27; Харків. Харків [ВМ. Лісовий, редактор], 2016, с.79-81. *(Автором виконано збір даних, статистичну обробку, підготовку роботи до друку).*

3. Шамраєв СМ, Леоненко АМ. Порівняльний аналіз безпосередніх результатів та ускладнень відкритої залобкової та ендоскопічної радикальної простатектомії. Мат-ли наук.-практ. конф.: Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології; 2017 Жовт. 27; Дніпро. Урологія. 2017;21(4):74-5. *(Здобувач виконав збір та аналіз матеріалу, підготовку роботи до друку).*

4. Шамраєв СМ, Леоненко АМ. Новий спосіб формування везико-уретрального анастомозу при радикальній простатектомії. Мат-ли наук.-практ. конф.: Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології; 2017 Жовт. 27; Дніпро. Урологія. 2017;21(4):72-74. *(Здобувач підготував роботу до друку).*

5. Шамраєв СМ, Леоненко АМ. Безпосередні результати нової методики формування ВУА при ендоскопічній радикальній простатектомії. Мат-ли ювілейної наук.-практ. конф.: Урологія, андрологія, нефрологія – 2017; 2017 Жовт. 5-6; Харків. Харків [ВМ. Лісовий, редактор], 2017, с. 168-171. *(Дисертант виконав збір та аналіз матеріалу, підготовку роботи до друку).*

6. Возіанов СО, Шамраєв СМ, Леоненко АН. Позадулонна і ендоскопічна радикальна простатектомія: аналіз безпосередніх результатів та ускладнень. Мат-ли ювілейної наук.-практ. конф.: Урологія, андрологія, нефрологія – 2017; 2017 Жовт. 5-6; Харків. Харків [ВМ. Лісовий, редактор], 2017, с. 128-131. *(Здобувач виконав обробку матеріалу, підготовку роботи до друку).*

7. Возіанов СО, Шамраєв СМ, Леоненко АН. Особливості інтегральної оцінки ефективності ендоскопічної радикальної простатектомії у хворих на локалізований рак передміхурової залози. Мат-ли ювілейної наук.-практ. конф.: Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення; 2018 Трав. 24-25; Харків. Харків [ВМ. Лісовий, редактор], 2018: с. 24-6. *(Здобувач підготував роботу до друку).*

8. Шамраєв СМ, Соснін МД, Леоненко АМ, Грицаюк АА. Безпосередні та віддалені онкологічні результати радикального хірургічного лікування хворих на локалізований рак передміхурової залози. Мат-ли ювілейної наук.-практ. конф.: Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення; 2018 Трав. 24-25; Харків. Харків [ВМ. Лісовий, редактор], 2018: с. 56-60. *(Здобувач виконав обробку матеріалу, підготовку роботи до друку).*

### **III. Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації**

1. Шамраєв СН, Бабюк ІА, Возіанов СА, Леоненко АН, Кнышенко АН, Гурженко АЮ. Ранние и поздние осложнения открытой позадилобковой радикальной простатэктомии. Мат-ли наук.-практ. конф.: Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології; 2015 Жовт. 8-9; Дніпропетровськ. Урологія. 2015;19(3):281-3. *(Здобувач виконав відбір та обстеження хворих, обробку матеріалу).*

2. Шамраєв СН, Возіанов СА, Леоненко АН, Гурженко АЮ, Кнышенко АН. Позадилобковая радикальная простатэктомия: анализ осложнений. Мат-ли конгресу Асоціації урологів України; 2016 Квіт. 21-23; Київ. Урологія. 2016;20(2):70-2. *(Здобувачем проведено збір матеріалу та його обробка).*

## АНОТАЦІЯ

**Леоненко А.М. Модифікація ендоскопічної радикальної простатектомії у хворих на локалізований рак передміхурової залози.** – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.06 – урологія. – ДУ «Інститут урології НАМН України», Київ, 2018.

Дисертація присвячена вирішенню актуального питання клінічної урології – покращенню якості лікування хворих на локалізований рак передміхурової залози шляхом використання запропонованої модифікації ЕРПЕ на основі обґрунтованого удосконаленого способу формування ВУА із доведенням її ефективності. Дослідження базується на вивченні результатів радикальної простатектомії у 367 хворих із верифікованим діагнозом локалізованого РПЗ, або статусу рТ0, за 2012–2017 рр.

В роботі подається порівняльний аналіз результатів ПРПЕ (n=99) та ЕРПЕ (n=261), виконаних хворим в умовах однієї клініки (centrum effect) з урахуванням досвіду їх проведення, що обумовило виділення етапів впровадження (n=99) та становлення (n=162) ЕРПЕ; а також удосконалений спосіб формування везико-уретрального анастомозу при ЕРПЕ із оцінкою результатів модифікованої методики (n=34). При цьому, крім стандартних підходів, з цією метою використано запропонований принцип сумарного застосування інтегральних комбінацій ефективності (трифекти, пентафекти, класифікації SCP).

Суть запропонованого способу формування ВУА полягає в наступному.

Після видалення передміхурової залози із сім'яними міхурцями за стандартною методикою виконували реконструкцію шийки СМ по типу «тенісної ракетки». На 5 та 7 год умовного циферблату без залучення мембранозної та залишеної дистальної частини простатичної уретри накладали по чергово вузлові 2-0 вікрилові шви між m. rectouretralis та адвентицією і глибоким м'язовим шаром шийки СМ без залучення слизової оболонки. Після чого формували анастомоз вузловими швами між шийкою СМ та проксимальним відділом уретри на 6–8–4 год умовного циферблату (заднє напівколо) та 2–10–12 (переднє напівколо). Шви на шийку СМ накладали іззовні до просвіту, а на уретру – з просвіту назовні із прошиванням слизової оболонки. Далі виконували прошивання передньої поверхні шийки СМ на 2 та 10 год умовного циферблату, без залучення слизової оболонки, та культі перев'язаного дорзального венозного комплексу.

Виявлено, що надбання досвіду у виконанні ЕРПЕ призвело до статистично значущого зменшення часу п/о катетеризації СМ (p=0,018), об'єму інтраопераційної крововтрати (p<0,001), а також частоти гемотрансфузій (p=0,009). Серед ускладнень при ЕРПЕ виділялась негерметичність ВУА (18,18% та 10,49% відповідно у групах впровадження та становлення). Запропонований авторський варіант формування ВУА при ЕРПЕ є ефективним та легко виконуваним, що сприяє зменшенню часу катетеризації на 36,6% (p<0,001), п/о ліжко-добі на 17,86% (p<0,001), загальної частоти ускладнень на 19,75% (p=0,030), а також раннього нетримання сечі на 25,42% (p=0,003) і при цьому не впливає на ниркову функцію та онкологічні

результати ЕРПЕ. Доведено, що модифікована, таким чином, методика ЕРПЕ забезпечує надійну герметичність везико-уретрального сегменту ( $p=0,027$ ) і не призводить до збільшення частоти його стенозу ( $p=0,188$ ). Крім того, при її виконанні трифекти досягнуто у 60%, пентафекти у 53,33% пацієнтів, а онкологічного та функціонального успіху за класифікацією SCP – у 78,79% прооперованих хворих.

**Ключові слова:** рак передміхурової залози, радикальна простатектомія, везико-уретральний анастомоз, післяопераційні ускладнення, трифекта, пентафекта.

## АННОТАЦИЯ

**Леоненко А.Н. Модификация эндоскопической радикальной простатэктомии у больных локализованным раком предстательной железы.** – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.06 – урология. – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», Киев, 2018.

Диссертация посвящена решению актуального вопроса клинической урологии – улучшению качества лечения больных локализованным раком предстательной железы (РПЖ) путем использования предложенной модификации эндоскопической радикальной простатэктомии (ЭРПЭ) на основании обоснованного усовершенствованного способа формирования везико-уретрального анастомоза (ВУА) с доказательством её эффективности. Исследование базируется на изучении результатов радикальной простатэктомии у 367 больных с верифицированным диагнозом локализованного РПЖ, или статуса pT0, за 2012–2017 гг.

В работе подается сравнительный анализ результатов позадилоной радикальной простатэктомии (ПРПЭ) ( $n=99$ ) и ЭРПЭ ( $n=261$ ), выполненных больным в условиях одной клиники (centrum effect) с учётом опыта их проведения, что обусловило выделение этапов внедрения ( $n=99$ ) и становления ( $n=162$ ) ЭРПЭ; а также усовершенствованный способ формирования везико-уретрального анастомоза при ЭРПЭ с оценкой результатов модифицированной методики ( $n=34$ ). При этом, помимо стандартных подходов, с этой целью использовано предложенный принцип суммарного применения интегральных комбинаций эффективности (трифекты, пентафекты, классификации SCP).

Суть предлагаемого способа формирования ВУА заключается в следующем. После удаления предстательной железы вместе с семенными пузырьками по стандартной методике выполняли реконструкцию шейки мочевого пузыря (МП) по типу «теннисной ракетки». На 5 и 7 ч условного циферблата без вовлечения мембранозной и оставленной дистальной части простатической уретры накладывали поочередно узловые 2-0 викриловые швы между m. rectouretralis и адвентицией с глубоким мышечным слоем шейки МП без вовлечения слизистой оболочки. После чего формировали анастомоз узловыми швами между шейкой МП и проксимальным отделом уретры на 6–8–4 ч условного циферблата (задняя полуокружность) и

2–10–12 (передняя полуокружность). Швы на шейку МП накладывали снаружи к просвету, а на уретру – из просвета наружу с прошиванием слизистой оболочки. Далее выполняли прошивание передней поверхности шейки МП на 2 и 10 ч условного циферблата, без вовлечения слизистой оболочки, и культи перевязанного дорзального венозного комплекса.

Послеоперационные осложнения выявлены у 44 из 99 (44,44%) больных после ПРПЭ и 94 с 261 (36,02%) после ЭРПЭ. Среди них преобладали генитоуринарные (30,3% и 31,03% соответственно), из осложнений данной группы выделено, по частоте, негерметичность ВУА (12,12% и 13,41% соответственно), гемотрансфузии (18,18% и 10,73%) и инфекционные осложнения (9,09% и 8,81% соответственно). По классификации Clavien-Dindo большинство осложнений отнесено к I–II степени тяжести (82,26% и 80,56%, соответственно). Показано, что при ЭРПЭ достоверно сокращались время послеоперационной госпитализации ( $p < 0,001$ ) и катетеризации МП ( $p < 0,001$ ), уменьшался объём кровопотери ( $p = 0,004$ ) при сходных с ПРПЭ онкологических результатах.

Установлено, что приобретение опыта в выполнении ЭРПЭ привело к статистически значимому уменьшению времени послеоперационной катетеризации МП ( $p = 0,018$ ), объёма интраоперационной кровопотери ( $p < 0,001$ ), а также частоты гемотрансфузий ( $p = 0,009$ ). Среди осложнений при ЭРПЭ выделялась негерметичность ВУА (18,18% и 10,49% соответственно в группах внедрения и становления). Предложенный авторский вариант формирования ВУА при ЭРПЭ является эффективным и легко выполняемым, что способствует уменьшению времени катетеризации на 36,6% ( $p < 0,001$ ), послеоперационного койко-дня на 17,86% ( $p < 0,001$ ), общей частоты осложнений на 19,75% ( $p = 0,030$ ), а также раннего недержания мочи на 25,42% ( $p = 0,003$ ) и, при этом, не влияет на функцию почек и онкологические результаты ЕРПЭ. Доказано, что модифицированная, таким образом, методика ЕРПЭ обеспечивает надёжную герметичность везико-уретрального сегмента ( $p = 0,027$ ) и не приводит к увеличению частоты его стеноза ( $p = 0,188$ ). Кроме того, при её выполнении трифекта достигнута у 60%, пентафекта – у 53,33% пациентов, а онкологический и функциональный успех по классификации SCP – у 78,79% прооперированных больных.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, радикальная простатэктомия, везико-уретральный анастомоз, послеоперационные осложнения, трифекта, пентафекта.

## ANNOTATION

**Leonenko A.M. Modification of endoscopic radical prostatectomy in patients with localized prostate cancer.** – Manuscript.

The dissertation is presented for getting the degree Candidate of Medical Sciences (Doctor of Philosophy) by specialty 14.01.06 – Urology. – State Institution "Institute of Urology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, 2018.

The dissertation is devoted to the solution of the topical issue of clinical urology – improvement of the quality of treatment for patients with localized prostate cancer (PC)

through the use of the proposed modification of endoscopic radical prostatectomy (ERP) on the basis of a substantiated advanced method for the formation of vesico-urethral anastomosis (VUA) with the proof of its effectiveness. The study is based on the analysis of the results of radical prostatectomy in 367 patients with a verified diagnosis of localized PC, or the pT0 status, for 2012–2017 years.

In this work a comparative analysis of the results of retropubic radical prostatectomy (RPE) (n=99) and ERP (n=261), which were performed in patients in one clinic (centrum effect), is presented, taking into account the experience of conducting them, which resulted in the identification of the implementation stages (n=99) and the becoming (n=162) ERP; as well as an improved method for the formation of vesico-urethral anastomosis in ERP with the evaluation of the results of the modified method (n=34). In addition to the standard approaches, for this purpose, the proposed principle of the summary application of integral efficiency combinations (trifecta, pentafecta, SCP classification) have been used.

The essence of the proposed method for the formation of VUA in the following. After removal of the prostate with seminal vesicles, according to the standard method, the reconstruction of the bladder neck was performed as a «tennis racket». At 5 and 7 h of the conditional dial without the involvement of the membranous and the left distal part of the prostate urethra, 2-0 Vicryl knot sutures were superimposed between m. rectouretralis and adventitia and deep muscle layer of the bladder neck without the involvement of the mucous membrane. After that, the anastomosis was formed with knot sutures between the bladder neck and the proximal part of urethra at 6–8–4 hours of the conditional dial (rear semicircle) and 2–10–12 (front semicircle). Sutures on the bladder neck were applied from the outside to the lumen, and on the urethra from the lumen on the outside with stitching of the mucous membrane. Next, the stitching of the anterior surface of the bladder neck was performed at 2 and 10 hours of the conditional dial, without involvement of the mucous membrane, and the stump of the tied dorsal venous complex.

It was found that the experience of the ERP performed resulted in a statistically significant decrease in the time of the catheterization of bladder ( $p=0.018$ ), the volume of intraoperative blood loss ( $p<0.001$ ), and the frequency of hemotransfusion ( $p=0.009$ ). Among the complications of the ERP stands out VUA leaking (18.18% and 10.49%, respectively in the groups of implementation and becoming). The proposed author's version of the formation of VUA through ERP is efficient and easy to perform, which contributes to reducing the catheterization time by 36.6% ( $p<0.001$ ), postoperative hospital stay by 17.86% ( $p<0.001$ ), the total frequency of complications by 19.75% ( $p=0.030$ ) and early urine incontinence by 25.42% ( $p=0.003$ ), while not affecting the renal function and oncological results of ERP. It was proved that the ERP method, thus modified, provides a reliable tightness of the vesico-urethral segment ( $p=0.027$ ) and does not lead to an increase in the frequency of its stenosis ( $p=0.188$ ). In addition, when ERP had been performed, trifecta were achieved at 60%, pentafecta in 53.33% of patients, and oncological and functional success according to the classification of SCP was reached in 78.79% of operated patients.

**Key words:** prostate cancer, radical prostatectomy, vesico-urethral anastomosis, postoperative complications, trifecta, pentafecta.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

БхР – біохімічний рецидив

ВУА – везико-уретральний анастомоз

ЕРПЕ – ендоскопічна радикальна простатектомія

ЕЕРПЕ – ендоскопічна екстраперитонеальна радикальна простатектомія

ІКЕ – інтегральна комбінація ефективності

ЛРПЕ – лапароскопічна радикальна простатектомія

ПГЗ – патологогістологічне заключення

ПЗ – передміхурова залоза

ПГ – прогностична група

п/о – післяопераційний

ПРПЕ – позадулонна радикальна простатектомія

РПЕ – радикальна простатектомія

РПЗ – рак передміхурової залози

ПСА – простат-специфічний антиген

СМ – сечовий міхур

М – середня арифметична величина

Me – медіана

SCP – Survival, Continence and Potency classification (класифікація виживання, утримання сечі та потенції)

SD – стандартне відхилення

Q25%; Q75% – широта інтерквантильного розмаху

95% ДІ – 95% довірчий інтервал