

Тазовая лимфаденэктомия при радикальной простатэктомии: периоперационные и онкологические результаты

С.В. Попов¹, Р.Г. Гусейнов^{1,2}, И.Н. Орлов^{1,3}, О.Н. Скрыбин¹, В.В. Перепелица¹, А.С. Катунин¹, М.М. Мирзабеков¹, А.С. Зайцев¹, С.Ю. Яшева¹

¹СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Чугунная, 46;

²кафедра госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9;

³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 195067 Санкт-Петербург, Пискаревский пр-кт, 47

Контакты: Руслан Гусейнович Гусейнов rusfa@yandex.ru

Введение. В настоящее время у мужчин, страдающих раком предстательной железы, гистологическое исследование материала, полученного при тазовой лимфаденэктомии (ТЛАЭ), является наиболее точным и надежным методом стадирования опухолевого процесса и послеоперационного прогнозирования исходов заболевания, важным фактором, влияющим на выбор наиболее рациональной тактики лечения после радикальной простатэктомии. Однако на сегодняшний день остаются дискуссионными вопросы о терапевтической (онкологической) целесообразности ТЛАЭ и ее безопасности в плане развития интра- и послеоперационных осложнений.

Цель исследования – сравнение периоперационных и терапевтических (онкологических) результатов радикальной простатэктомии, выполненной в комплексе со стандартной или расширенной ТЛАЭ.

Материалы и методы. Материалами исследования послужили данные медицинских карт 812 мужчин в возрасте от 43 до 78 лет, находившихся в период с января 2009 г. по декабрь 2018 г. на стационарном лечении по поводу локализованного или местно-распространенного рака предстательной железы стадий cT1a–cT3bN0M0. Метод исследования – ретроспективный анализ данных, содержащихся в отобранных медицинских картах.

Результаты и заключение. Результаты исследования, подтверждают выводы специалистов Европейской ассоциации урологов (EAU) об оправданности и необходимости выполнения расширенной ТЛАЭ при радикальной простатэктомии в целях диагностики метастатического поражения тазовых лимфатических узлов у лиц с промежуточным или высоким риском прогрессирования рака предстательной железы; свидетельствуют о более высокой терапевтической эффективности расширенной ТЛАЭ по сравнению с таковой для стандартной ТЛАЭ, что выражается в статистически значимо втрое меньшей частоте развития биохимических рецидивов и на 11,4 % большей продолжительности безрецидивного периода после расширенной ТЛАЭ, чем после стандартной ТЛАЭ. Расширенная ТЛАЭ, проводимая в один хирургический сеанс с радикальной простатэктомией, не является фактором риска развития различных интра- и послеоперационных осложнений, за исключением лимфоцеле, формирующегося в 3,7–13,5 % случаев расширенной ТЛАЭ вследствие интраоперационного пересечения лимфатических сосудов и скопления лимфы на месте удаленной жировой ткани.

Ключевые слова: стандартная тазовая лимфаденэктомия, расширенная тазовая лимфаденэктомия, радикальная простатэктомия, рак предстательной железы

Для цитирования: Попов С.В., Гусейнов Р.Г., Орлов И.Н. и др. Тазовая лимфаденэктомия при радикальной простатэктомии: периоперационные и онкологические результаты. Онкоурология 2022;18(2):76–87. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-76-87

Pelvic lymphadenectomy for radical prostatectomy: perioperative and oncological results

S.V. Popov¹, R.G. Guseynov^{1,2}, I.N. Orlov^{1,3}, O.N. Skryabin¹, V.V. Perepelitsa¹, A.S. Katunin¹, M.M. Mirzabekov¹, A.S. Zaytsev¹, S.Yu. Yasheva¹

¹St. Luka's Clinical Hospital; 46 Chugunnaya St., Saint Petersburg 194044, Russia;

²Department of Hospital Surgery, Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia;

³I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 47 Piskarevskiy Prospekt, Saint Petersburg 195067, Russia

Contacts: Ruslan Guseynovich Guseynov rusfa@yandex.ru

Background. Currently, in men suffering from prostate cancer, histological examination of the material obtained during pelvic lymphadenectomy (PLAE) is the most accurate and reliable method for staging the tumor process and postoperative prognosis of disease outcomes, an important factor influencing the choice of the most rational treatment tactics after radical prostatectomy. However, today questions about the therapeutic (oncological) expediency of PLAE and its safety in terms of the development of intra- and postoperative complications remain debatable.

Aim. To was to compare the perioperative and therapeutic (oncological) results of radical prostatectomy performed in combination with standard or extended PLAE.

Materials and methods. The study materials were the data of medical records of 812 men aged 43 to 78 years, at different times (from January 2009 to December 2018) who were hospitalized for localized or locally advanced prostate cancer in stages cT1a–cT3bN0M0. The research method was a retrospective analysis of the data contained in the selected medical records.

Results and conclusion. The results of our studies, firstly, confirm the conclusions of the European Association of Urology (EAU) experts on the justification and necessity of performing an extended PLAE with radical prostatectomy in order to diagnose metastatic lesions of the pelvic lymph nodes in individuals with an intermediate or high risk of prostate cancer progression; secondly, they indicate a higher therapeutic efficacy of extended PLAE compared to that for standard PLAE, which is expressed in a statistically significantly three times lower incidence of biochemical relapses and an 11.4 % longer relapse-free period after extended PLAE than after standard PLAE. Extended PLAE, performed in one surgical session with radical prostatectomy, is not a risk factor for the development of various intra- and postoperative complications, with the exception of the lymphocele, which is formed in 3.7–13.5 % of cases of extended PLAE due to intraoperative transection of lymphatic vessels and lymph accumulation at the site of the removed adipose tissue.

Keywords: standard pelvic lymphadenectomy, extended pelvic lymphadenectomy, radical prostatectomy, prostate cancer

For citation: Popov S.V., Guseynov R.G., Orlov I.N. et al. Pelvic lymphadenectomy for radical prostatectomy: perioperative and oncological results. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2022;18(2):76–87. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-76-87

Введение

При лечении рака предстательной железы (РПЖ) очевидна важность ранней диагностики метастатического поражения тазовых лимфатических узлов (ЛУ). Однако следует признать недостаточную информативность (не более 40 %) применяющихся в настоящее время методов визуализации нарушений такого рода, а именно лимфографии и лимфосцинтиграфии, ультразвукового исследования, компьютерной и магнитно-резонансной томографии [1–4]. На сегодняшний день единственным действительно эффективным методом выявления данной формы патологии остается морфологическое исследование, материал для которого (тазовые ЛУ с окружающей их жировой тканью) получают посредством открытой, лапароскопической или роботической тазовой лимфаденэктомии (ТЛАЭ). При этом лапароскопические технологии ТЛАЭ являются существенно менее травматичными по сравнению с открытой операцией [5, 6].

В зависимости от объема удаляемой лимфоидной ткани различают следующие разновидности ТЛАЭ: 1) ограниченную, в пределах которой иссекаются запирательные тазовые ЛУ; 2) стандартную (СТЛАЭ), при которой удалению подлежат не только запирательные, но также и наружные подвздошные узлы;

3) расширенную (РТЛАЭ) с иссечением тазовых ЛУ запирательных и подвздошных наружных и внутренних, а также общих подвздошных и пресакральных ЛУ [7]. На рис. 1 пунктирными линиями схематически показаны области расположения различных групп тазовых ЛУ.

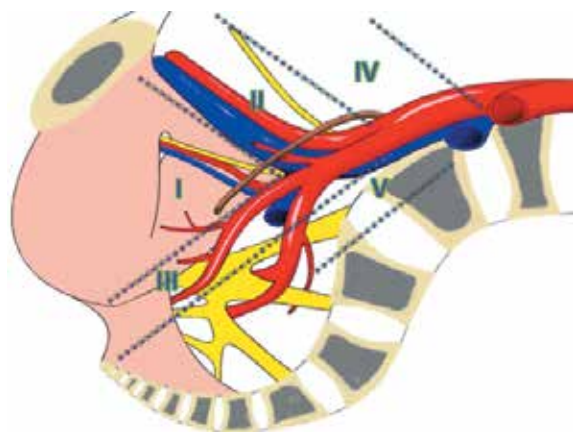


Рис. 1. Тазовые лимфатические узлы: I – запирательные; II – наружные подвздошные; III – внутренние подвздошные; IV – общие подвздошные; V – пресакральные (воспроизведено из [7] с разрешения авторов)

Fig. 1. Pelvic lymph nodes: I – obturator; II – external iliac; III – internal iliac; IV – common iliac; V – presacral (reproduced from [7] with permission of the authors)

Отмеченные разновидности ТЛАЭ имеют неодинаковую диагностическую ценность: весьма низкую для ограниченного и стандартного вариантов (в таких случаях возможна недооценка числа пораженных тазовых ЛУ примерно у 50 % пациентов) [8, 9] и существенно более высокую при применении РТЛАЭ [9–12].

В 2013 г. S. Joniau и соавт. опубликовали результаты исследований, посвященных оценке диагностической эффективности РТЛАЭ. В исследование были включены 74 пациента с РПЖ стадии cT3 и риском метастатического поражения тазовых ЛУ от 10 до 35 %. До начала хирургического лечения в целях оценки состояния путей оттока лимфы из предстательной железы и выявления пораженных тазовых ЛУ каждому из участников вводили интрапростатически нанокolloид технеция-99 и далее выполняли планарную скintiграфию и однофотонную эмиссионную компьютерную томографию. Только после этого осуществляли РТЛАЭ и радикальное удаление предстательной железы. Результаты гистологического исследования препарата, полученного при РТЛАЭ, сопоставляли с данными планарной скintiграфии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. Авторы установили, что среди 74 пациентов с предполагаемым поражением тазовых ЛУ таковое в действительности имело место только у 34 (45,9 %) больных. В свою очередь, только у 32 (94,1 %) из 34 пациентов при гистологическом исследовании препарата РТЛАЭ были выявлены признаки метастазирования в тазовые ЛУ и только у 26 (76,5 %) из 34 пациентов пораженная лимфоидная ткань была удалена полностью. Как заключают S. Joniau и соавт., увеличение рассматриваемых показателей от 94,1 до 97,1 % и от 76,5 до 88,2 % возможно при иссечении в процессе ТЛАЭ не только наружных и внутренних подвздошных и запирающих тазовых ЛУ, но также и пресакральных ЛУ (super-extended PLND, описанная N. Fossati и соавт.) [7, 13]. Выводы S. Joniau и соавт. подтверждаются результатами исследований С. Асаг и соавт., согласно которым после РТЛАЭ пораженные сторожевые узлы можно обнаружить у 3,6–36 % больных РПЖ промежуточно и высокого риска [14].

К наиболее характерным осложнениям РТЛАЭ относятся формирование послеоперационных лимфатических кист (лимфоцеле), а также тромбоемболические нарушения (тромбоз глубоких вен нижних конечностей и таза, тромбоемболия легочных артерий). Также возможны повреждения крупных сосудов и нервов [15]. Ретроперитонеальные лимфоцеле, по обобщенным данным литературы, развиваются у 6,4–27 % мужчин, перенесших РТЛАЭ и радикальную простатэктомию (РПЭ) (в зависимости от числа удаленных тазовых ЛУ) [16–21] и, как отмечают W.Y. Khoder и соавт., могут послужить причиной отеков нижних конечностей в 4,3 % случаев, болевых ощущений – в 3,0 %,

тромбоза вен – в 1,3 %, абсцедирования – в 1,3 % и компрессии мочевого пузыря с прогрессирующим нарастанием недержания мочи – в 0,3 % [18].

В 2017 г. N. Fossati и соавт. сравнили результаты 66 клинических исследований (275269 пациентов), проведенных другими специалистами с января 1980 г. по декабрь 2015 г. и направленных на определение терапевтической роли ограниченной ТЛАЭ, СТЛАЭ и РТЛАЭ у мужчин, перенесших РПЭ в рамках лечения РПЖ стадии T1–3N0M0. Изучаемыми критериями терапевтической эффективности ТЛАЭ явились развитие/отсутствие биохимического рецидива после вмешательства, выявление/отсутствие отдаленных метастазов (клинический рецидив), специфическая и общая выживаемость после лечения, частота встречаемости осложнений, индуцированных ТЛАЭ, функциональные исходы (состояние эректильной функции и функции удержания мочи). Результаты сравнительной оценки критериев терапевтической роли ТЛАЭ, по данным N. Fossati и соавт., представляем в виде следующего ряда обобщений. Во-первых, в большинстве исследований пока не подтвердилось предположение о взаимосвязи между общей и специфической выживаемостью пациентов, а также: а) выполнением/невыполнением ТЛАЭ, б) объемом ТЛАЭ. Во-вторых, расширение границ ТЛАЭ не оказывает заметного влияния на состояние функции удержания мочи и эректильной функции. В-третьих, в силу противоречивости результатов изысканий не представляется возможным судить о существовании/отсутствии взаимосвязи между выполнением/невыполнением различных вариантов ТЛАЭ и развитием биохимического и клинического рецидивов [7].

С последней формулировкой (о неопределенности терапевтической роли ТЛАЭ на современном этапе развития медицины), как следует из результатов анализа данных литературы, согласны большинство исследователей [22–26]. Несмотря на это, ТЛАЭ в ее расширенном варианте многими специалистами рекомендована при лечении РПЖ у пациентов с риском метастатического поражения тазовых ЛУ более 5 % [27]. Гистологическое исследование препарата, полученного посредством ТЛАЭ, в настоящее время является наиболее точным и надежным методом стадирования опухолевого процесса и послеоперационного прогнозирования исходов заболевания, важным фактором при определении наиболее рациональной тактики лечения после вмешательства [28–31].

Таким образом, диагностическая ценность ТЛАЭ сейчас не подвергается сомнению, но вопрос о терапевтической эффективности данной процедуры остается дискуссионным.

Цель исследования – сравнение периоперационных и терапевтических (онкологических) результатов РПЭ, выполненной в комплексе со СТЛАЭ или РТЛАЭ.

Материалы и методы

Исследование выполнено в городском центре эндоскопической урологии и новых технологий (ГЦЭУиНТ), функционирующем на базе Клинической больницы Святителя Луки (г. Санкт-Петербург). Материалами исследования послужили данные медицинских карт 812 мужчин в возрасте от 43 до 78 лет, находившихся в ГЦЭУиНТ в период с января 2009 г. по декабрь 2018 г. на стационарном лечении по поводу локализованного и местно-распространенного РПЖ стадий cT1a–cT3bN0M0. Методом исследования явился ретроспективный анализ данных, содержащихся в отобранных медицинских картах.

Предоперационное обследование включало определение в сыворотке крови уровня простатического специфического антигена (ПСА), пальцевое ректальное исследование, биопсию предстательной железы с последующей гистологической оценкой биопсийного материала, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза, ряд общеклинических тестов (изучение клеточного и биохимического состава крови, коагулограмму,

анализ мочи, электрокардиографию, консультирование терапевтом и другими специалистами по показаниям), сканирование костей (у больных групп промежуточного и высокого риска), а также магнитно-резонансную томографию органов малого таза (при планировании нервосберегающей РПЭ и в случаях РПЖ высокого риска прогрессирования).

Всем пациентам в рамках хирургического лечения выполняли лапароскопическую РПЭ, у больных РПЖ промежуточного и высокого риска лапароскопическую РПЭ проводили в комплексе со СТЛАЭ или РТЛАЭ. Преимущественно СТЛАЭ применяли до 2014 г., далее у всех пациентов с промежуточным или высоким риском РПЖ использовали только РТЛАЭ.

Исследуемые группы формировали в зависимости от выполнения/невыполнения ТЛАЭ и объема ТЛАЭ (как показано в табл. 1). В 1-ю группу ($n = 112$) включали больных РПЖ низкого риска согласно классификации D'Amico (cT1–T2a, концентрация ПСА в сыворотке крови <10 нг/мл, сумма баллов по шкале Глисона ≤ 6), оперативное пособие для пациентов этой

Таблица 1. Общая характеристика пациентов исследуемых групп ($n = 812$)

Table 1. Patient characteristics by groups ($n = 812$)

Характеристика Characteristic	1-я группа (РПЭ без ТЛАЭ) Group 1 (RPE without PLND)	2-я группа (РПЭ + СТЛАЭ) Group 2 (RPE + SLND)	3-я группа (РПЭ + РТЛАЭ) Group 3 (RPE + ePLND)
Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)	112 (13,8)	336 (41,4)	364 (44,8)
Возраст, лет: Age, years: min–max Me $M \pm \sigma$	43–75 64 $57,34 \pm 12,22$	5–78 63 $66,25 \pm 18,13$	51–77 62 $63,24 \pm 20,42$
Концентрация простатического специфического антигена в сыворотке крови до операции, нг/мл: Preoperative serum level of prostate-specific antigen, ng/mL: min–max Me $M \pm \sigma$	0,12–9,98 7,26 $6,14 \pm 4,23$	2,40–102,60 22,40 $26,87 \pm 23,25$	5,60–106,20 22,90 $28,22 \pm 22,32$
Клиническая стадия, n (%): Clinical stage, n (%): T1aN0M0–T2aN0M0 T2bN0M0 T2cN0M0 T3aN0M0 T3bN0M0	112 (13,8) 0 0 0 0	0 53 (6,5) 169 (20,7) 67 (8,1) 47 (5,7)	0 69 (8,5) 183 (22,7) 74 (9,2) 38 (4,8)
Дифференцировка опухоли по шкале Глисона по результатам предоперационной биопсии, n (%): Gleason score (preoperative biopsy), n (%): ≤ 6 7 (3 + 4) 7 (4 + 3) 8–10	112 (13,8) 0 0 0	148 (18,2) 65 (8,0) 54 (6,7) 69 (8,5)	165 (20,3) 83 (10,2) 62 (7,6) 54 (6,7)

Характеристика Characteristic	1-я группа (РПЭ без ТЛАЭ) Group 1 (RPE without PLND)	2-я группа (РПЭ + СТЛАЭ) Group 2 (RPE + SLND)	3-я группа (РПЭ + РТЛАЭ) Group 3 (RPE + ePLND)
Риск по классификации D'Amico, n (%)*: D'Amico risk score, n (%)*:			
низкий low	112 (13,8)	0	0
промежуточный intermediate	0	79 (9,7)	91 (11,2)
высокий high	0	257 (31,7)	273 (33,6)

*При расчете относительной численности пациентов за 100 % принимали 812 (общее число участников за все годы исследования).

Примечание. РПЭ – радикальная простатэктомия; ТЛАЭ – тазовая лимфаденэктомия; СТЛАЭ – стандартная тазовая лимфаденэктомия; РТЛАЭ – расширенная тазовая лимфаденэктомия; Me – медиана; M – среднее арифметическое значение показателя; σ – среднеквадратическое отклонение β .

*A total of 812 (total number of participants for all years of the study) was used as a denominator when calculating percentages.

Note. RPE – radical prostatectomy; PLND – pelvic lymph node dissection; SLND – standard lymph node dissection; ePLND – extended pelvic lymph node dissection; Me – median; M – mean; σ – standard deviation β .

группы ограничивалось выполнением РПЭ. Во 2-ю и 3-ю группы вошли 700 пациентов с промежуточным и высоким уровнями риска прогрессирования РПЖ по классификации D'Amico (сT2b–сT2c и сT3a, сывороточный уровень ПСА 10–20 и >20 нг/мл, сумма баллов по шкале Глисона 7 и 8–10 соответственно). Во 2-й группе, участники которой находились на хирургическом лечении РПЖ до 2014 г. (n = 336), проведению РПЭ предшествовало выполнение преимущественно СТЛАЭ, в 3-й группе (n = 364) – РТЛАЭ.

За 5-летний период наблюдения оценивали следующие показатели: 1) продолжительность хирургического вмешательства (мин), объем интраоперационной кровопотери (мл), длительность нахождения в стационаре после операции (сут); 2) частоту интра- и послеоперационных осложнений; 3) численность удаленных ЛУ и частоту их метастатического поражения; 4) частоту возникновения биохимического рецидива; 5) общую и онкоспецифическую выживаемость.

Критерием полного биохимического ответа после операции считали снижение концентрации ПСА в сыворотке крови до 0,2 нг/мл и меньше. Для выявления биохимического рецидива в течение 5 лет после стационарного лечения осуществляли контроль уровня ПСА в сыворотке крови. Определение данного анализа проводили 1 раз в 3 мес в течение 3 лет, далее – 1 раз в 6 мес. Два последовательных прироста сывороточной концентрации ПСА более чем на 0,2 нг/мл расценивали как биохимический рецидив в соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации урологов (EAU) [32–34].

Статистический сравнительный анализ данных, полученных в 1, 2 и 3-й группах, выполняли с помощью программ IBM® SPSS® Statistics (версия 23, русскоязычная) и Microsoft® Excel® 2010. Для статистической обработки количественных непрерывных независимых переменных (время оперативного вмешательства, объем кровопотери, длительность пребывания в стационаре) применяли непарный двухвыборочный t-тест Стьюдента в случаях с близким к нормальному распределению или тест Манна–Уитни при ненормальном распределении измеряемых величин. Для статистического анализа категориальных переменных (развитие/отсутствие послеоперационных осложнений (лимфоцеле, отек нижних конечностей, боль, тромбозы, инфекционные процессы, сдавление мочевого пузыря)) использовали χ^2 -критерий и тест Пирсона. Оценку вероятности развития биохимического рецидива, общей и онкоспецифической выживаемости пациентов в зависимости от выполнения/ невыполнения ТЛАЭ и ее объема проводили с помощью анализа Каплана–Майера, при этом цензурированными считали данные: 1) пациентов, оставшихся вне наблюдения вследствие смены места жительства или решения далее не участвовать в исследовании; 2) пациентов, у которых событие (биохимический рецидив или летальный исход) за весь период наблюдения так и не наступило.

Результаты

Длительность хирургического вмешательства (только РПЭ без ТЛАЭ) в 1-й группе составила 102–227 мин (медиана 178 мин, мода 182 мин, среднее значение

162,13 ± 33,52 мин). Во 2-й и 3-й группах среднее время операции составляло 184,35 ± 48,53 и 186,50 ± 43,32 мин соответственно ($p = 0,887$) и статистически значимо превышало таковое в 1-й группе ($p = 0,026$ и $p = 0,029$ соответственно) (табл. 2).

Средний объем интраоперационной кровопотери во 2-й и 3-й группах составил 161,38 ± 95,85 мл (медиана 122 мл, мода 114 мл) и 163,17 ± 94,75 мл (медиана 117 мл, мода 115 мл) соответственно, статистически значимые различия между этими величинами отсутствовали ($p = 0,925$). У пациентов 1-й группы данный показатель составил 157,02 ± 88,28 мл и также статистически значимо не отличался от результатов, полученных во 2-й и 3-й группах сравнения ($p = 0,803$ и $p = 0,712$ соответственно).

Мужчины, перенесшие РПЭ в комплексе со СТЛАЭ или РТЛАЭ, после вмешательства оставались в стационаре в течение 3–6 сут (медиана 4 сут, мода 3 сут), среднее число койко-дней во 2-й и 3-й группах статистически значимо не различалось ($p = 0,230$). Длительность пребывания пациентов 1-й группы была статистически значимо короче (не более 2–4 сут; $p < 0,001$) и в среднем составила 2,67 ± 0,65 койко-дней. Удаление уретрального катетера у всех пациентов осуществлялось на 7-е послеоперационные сутки в амбулаторных условиях.

В течение 3–11 нед после хирургического вмешательства развитие лимфоцеле зарегистрировано

у 12 пациентов 2-й группы и у 49 пациентов 3-й группы, т.е. у 3,7 и 13,5 % соответственно, если принимать за 100 % общее число пациентов в каждой из рассматриваемых групп. В 1-й группе формирования послеоперационного лимфоцеле не отмечено. Результаты статистического анализа, проводившегося с применением χ^2 -критерия и поправки на непрерывность Йейтса, подтверждали прямую связь образования лимфоцеле с ТЛАЭ ($\chi^2 = 16,32858$; $p < 0,001$), а также с объемом ТЛАЭ ($\chi^2 = 21,54281$; $p < 0,001$).

Такие послеоперационные осложнения, как отек нижних конечностей, боль, тромбозы, инфекционный процесс или сдавление мочевого пузыря, в 1-й группе наблюдались у 7 (6,3 %) из 112 пациентов, во 2-й группе – у 23 (6,8 %) из 336, в 3-й группе – у 32 (8,8 %) из 364. Статистическая взаимосвязь между развитием этих явлений и сохранением/удалением тазовых ЛУ в изучаемых объемах отсутствовала ($\chi^2 = 0,92365$; $p = 0,33652$).

Весь материал, полученный при СТЛАЭ и РТЛАЭ, содержал в общей сложности 14505 ЛУ. Во 2-й группе этот показатель составил 5115, в 3-й – 9389. Среднее число ЛУ, удаленных в каждом отдельно взятом случае, для пациентов 2-й группы составило 15,22 ± 6,84 (2–34, медиана 14, мода 12), для пациентов 3-й группы – 25,79 ± 8,12 (6–65, медиана 26, мода 26). По данным гистологического исследования извлеченного материала метастатическое поражение тазовых ЛУ выявлено у 6,5 % пациентов 2-й группы и у 19,0 % пациентов 3-й группы.

Таблица 2. Периоперационные результаты хирургических вмешательств в исследуемых группах

Table 2. Perioperative results of surgeries in the groups studied

Показатель Parameter	1-я группа (n = 112) Group 1 (n = 112)	2-я группа (n = 336) Group 2 (n = 336)	3-я группа (n = 364) Group 3 (n = 364)
Продолжительность операции, мин: Surgery duration, min: M ± σ min–max	162,13 ± 33,52 102–227	184,35 ± 48,53 ¹ 108–260	186,50 ± 43,32 ^{1#} 111–258
Объем кровопотери, мл: Blood loss, mL: M ± σ min–max	157,02 ± 88,28 40–320	161,38 ± 95,85* 76–349	163,17 ± 94,75** 51–316
Длительность пребывания пациентов в стационаре после операции, койко-дни: Length of postoperative hospital stay, days: M ± σ min–max	2,67 ± 0,65 2–4	3,74 ± 0,86 ¹ 3–6	3,98 ± 0,95 ^{1*} 3–6

¹Уровень статистической значимости различий $p < 0,05$ между результатами измерений у пациентов 1-й группы и мужчин 2-й и 3-й групп.

[#]Отсутствие статистически значимых различий между данными пациентов 1-й группы и результатами остальных участников.

*Отсутствие статистически значимых различий между данными пациентов 2-й группы и пациентов 3-й группы.

Примечание. M – среднее арифметическое значение показателя; σ – среднее квадратическое отклонение β.

¹Significant difference ($p < 0.05$) between Group 1 and Groups 2 and 3.

[#]No significant differences between patients from Group 1 and other patients.

*No significant differences between Groups 2 and 3.

Note. M – mean; σ – standard deviation β.

Таблица 3. Биохимический рецидив после радикальной простатэктомии с тазовой лимфаденэктомией и без нее (результаты анализа Каплана–Майера)
Table 3. Biochemical recurrence after radical prostatectomy with or without pelvic lymph node dissection (Kaplan–Meier analysis)

Показатель Parameter	1-я группа (n = 112) Group 1 (n = 112)	2-я группа (n = 336) Group 2 (n = 336)	3-я группа (n = 364) Group 3 (n = 364)
Частота биохимического рецидива, n (%) Biochemical recurrence rate, n (%)	9 (8,04)	100 (29,76)	34 (9,34)
Безрецидивный период, мес: Relapse-free survival, months:			
средняя оценка mean	56,68	48,58	54,86
стандартная ошибка standard error	1,09	1,06	0,84
95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	54,54–58,82	46,51–50,65	53,22–56,50

Примечание. Статистическая значимость различий (log-rank-тест, Mantel–Cox) между 1-й и 2-й группами $p < 0,001$, между 1-й и 3-й группами $p = 0,327$, между 2-й и 3-й группами $p < 0,001$.

Note. Significance of differences (log-rank test, Mantel–Cox test) between: Groups 1 and 2 – $p < 0.001$; Groups 1 and 3 – $p = 0.327$; between Groups 2 and 3 – $p < 0.001$.

Для анализа частоты развития биохимического рецидива, а также максимальной длительности безрецидивного периода после операции применяли метод Каплана–Майера (табл. 3, рис. 2). За 5-летний период наблюдения биохимический рецидив был зарегистрирован у 143 пациентов: у 9, 100 и 34 больных 1, 2 и 3-й групп

соответственно. Частота биохимического рецидива у пациентов 1-й и 3-й групп статистически значимо не различалась (в 1-й группе – 8,04 %, в 3-й группе – 9,34 %; $p = 0,327$). Во 2-й группе биохимический рецидив зарегистрирован у 29,76 % больных, т. е. значение данного показателя во 2-й группе было в 3,7 и 3,2 раза выше, чем в 1-й и 3-й группах ($p < 0,001$).

Наименьшая продолжительность безрецидивного периода отмечена во 2-й группе ($48,58 \pm 1,06$ мес), статистически значимо большая – в 1-й ($56,68 \pm 1,09$ мес) и 3-й ($54,86 \pm 0,84$ мес) группах.

После хирургического вмешательства в 1-й группе зарегистрировано 11 летальных исходов от разных причин, в том числе от рецидива РПЖ ($n = 5$), сердечно-сосудистых заболеваний ($n = 3$), несчастных случаев ($n = 2$), противоправных действий, примененных к пациенту ($n = 1$).

Таким образом, 5-летняя общая выживаемость у пациентов 1-й группы составила 90,2 %, наибольшая продолжительность жизни – в среднем $57,35 \pm 0,86$ мес (95 % доверительный интервал 55,68–59,03 мес) (табл. 4, 5, рис. 3).

Во 2-й и 3-й группах показатели общей выживаемости были меньше таковых в 1-й группе на 1,8 и 0,9 % соответственно, однако эти различия были статистически значимыми.

Абсолютное число летальных исходов, обусловленных развитием местного рецидива РПЖ, в 1, 2 и 3-й группах составило 3, 14 и 11, ассоциированных с отдаленным метастазированием – 2, 6 и 7 соответственно.

Показатели 5-летней онкоспецифической смертности в 1, 2 и 3-й группах составили 4,5; 6,0 и 4,9 %, показатели онкоспецифической выживаемости – 95,5; 94,0 и 95,1 % соответственно. Наибольшая продолжительность жизни в 1, 2 и 3-й группах составила $59,03 \pm 0,49$; $58,53 \pm 0,37$

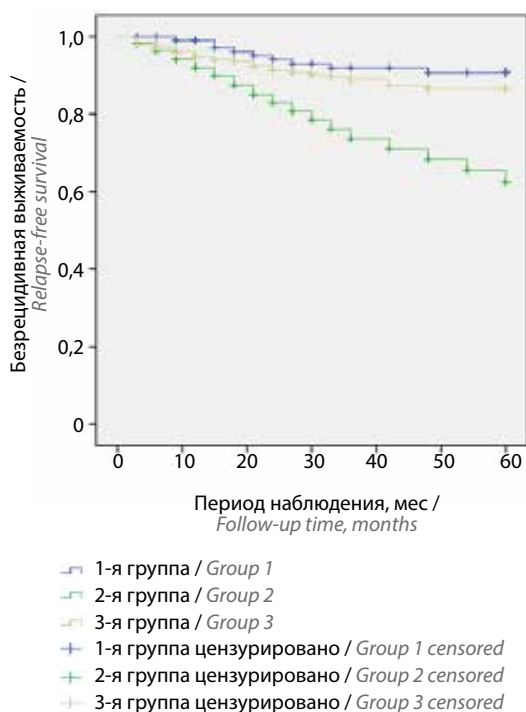


Рис. 2. Сравнение частоты развития биохимического рецидива и продолжительности безрецидивного периода у пациентов исследуемых групп (график Каплана–Майера)

Fig. 2. Comparison of biochemical recurrence rate and relapse-free survival in patients from the groups studied (Kaplan–Meier curve)

Таблица 4. Общая выживаемость после радикальной простатэктомии с тазовой лимфаденэктомией и без нее (результаты анализа Каплана–Майера)
Table 4. Overall survival after radical prostatectomy with or without pelvic lymph node dissection (Kaplan–Meier analysis)

Показатель Parameter	1-я группа (n = 112) Group 1 (n = 112)	2-я группа (n = 336) Group 2 (n = 336)	3-я группа (n = 364) Group 3 (n = 364)
Летальные исходы, n (%) Fatal outcomes, n (%)	11 (9,8)	39 (11,6)	18 (4,9)
Число выживших пациентов (цензурированные данные), n (%) Number of patients survived (censored data), n (%)	101 (90,2)	297 (88,4)	325 (89,3)
Наибольшая продолжительность жизни после операции (без учета цензурированных случаев), мес: Postoperative survival (without censored cases), months:			
средняя оценка mean	57,35	56,80	53,99
стандартная ошибка standard error	0,86	0,56	0,88
95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	55,68–59,03	55,70–57,92	52,27–55,73

Таблица 5. Сравнение распределений общей выживаемости для различных уровней тазовой лимфаденэктомии
Table 5. Distributions of overall survival depending on the level of pelvic lymph node dissection

Распределение общей выживаемости Distribution of overall survival	χ^2	Степень свободы Degree of freedom	p
Log-rank-тест (Mantel–Cox) Log-rank-test (Mantel–Cox)	9,191	2	0,010
Breslow	9,784	2	0,008
Tarone–Ware	9,724	2	0,008

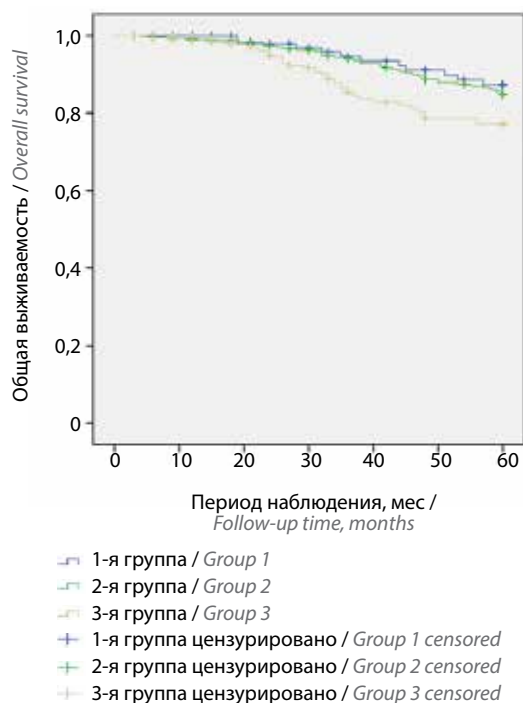


Рис. 3. Сравнение общей выживаемости у пациентов исследуемых групп (график Каплана–Майера)
Fig. 3. Comparison of overall survival between the groups studied (Kaplan–Meier curve)

и $57,50 \pm 0,58$ мес, 95 % доверительный интервал – $58,06–59,99$; $57,81–59,26$ и $56,37–58,63$ мес соответственно. Статистически значимые различия между распределениями онкоспецифической смертности и онкоспецифической выживаемости в изучаемых группах отсутствовали (табл. 6, 7, рис. 4).

Таким образом, анализ полученных данных показал, что выполнение РПЭ в комплексе со СТЛАЭ или РТЛАЭ весьма вероятно не являлось безусловным фактором увеличения объема интраоперационной кровопотери и длительности пребывания пациентов в стационаре, хотя общая продолжительность вмешательства такого рода за счет осуществления ТЛАЭ была больше примерно на 6 % по сравнению с таковой без ТЛАЭ.

При выполнении в один операционный сеанс РПЭ и стандартной или расширенной ТЛАЭ последняя, по-видимому, становилась фактором риска развития послеоперационного лимфоцеле, при этом вероятность формирования лимфоцеле статистически значимо возрастала с увеличением объема ТЛАЭ.

Частота развития других осложнений РПЭ, РПЭ и СТЛАЭ, а также РПЭ и РТЛАЭ (отек нижних конечностей, боль, тромбозы, инфекционный процесс или сдавление мочевого пузыря) не превышала 6–9 %

Таблица 6. Онкоспецифическая выживаемость после радикальной простатэктомии с тазовой лимфаденэктомией и без нее (результаты анализа Каплана–Майера)

Table 6. Cancer-specific survival after radical prostatectomy with or without pelvic lymph node dissection (Kaplan–Meier analysis)

Показатель Parameter	1-я группа (n = 112) Group 1 (n = 112)	2-я группа (n = 336) Group 2 (n = 336)	3-я группа (n = 364) Group 3 (n = 364)
Летальные исходы, n (%) Fatal outcomes, n (%)	5 (4,5)	20 (6,0)	18 (4,9)
Число выживших пациентов (цензурированные данные), n (%) Number of patients survived (censored data), n (%)	107 (95,5)	316 (94,0)	346 (95,1)
Наибольшая продолжительность жизни после операции (без учета цензурированных случаев), мес: Postoperative survival (without censored cases), months:			
средняя оценка mean	59,03	58,53	57,50
стандартная ошибка standard error	0,49	0,37	0,58
95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	58,06–59,99	57,81–59,26	56,37–58,63

Таблица 7. Сравнение распределений онкоспецифической выживаемости для различных уровней тазовой лимфаденэктомии

Table 7. Distributions of cancer-specific survival depending on the level of pelvic lymph node dissection

Распределение онкоспецифической выживаемости Distribution of cancer-specific survival	χ^2	Степень свободы Degree of freedom	p
Log-rank-тест (Mantel–Cox) Log-rank-test (Mantel–Cox)	4,064	2	0,131
Breslow	4,872	2	0,087
Tarone–Ware	4,500	2	0,105

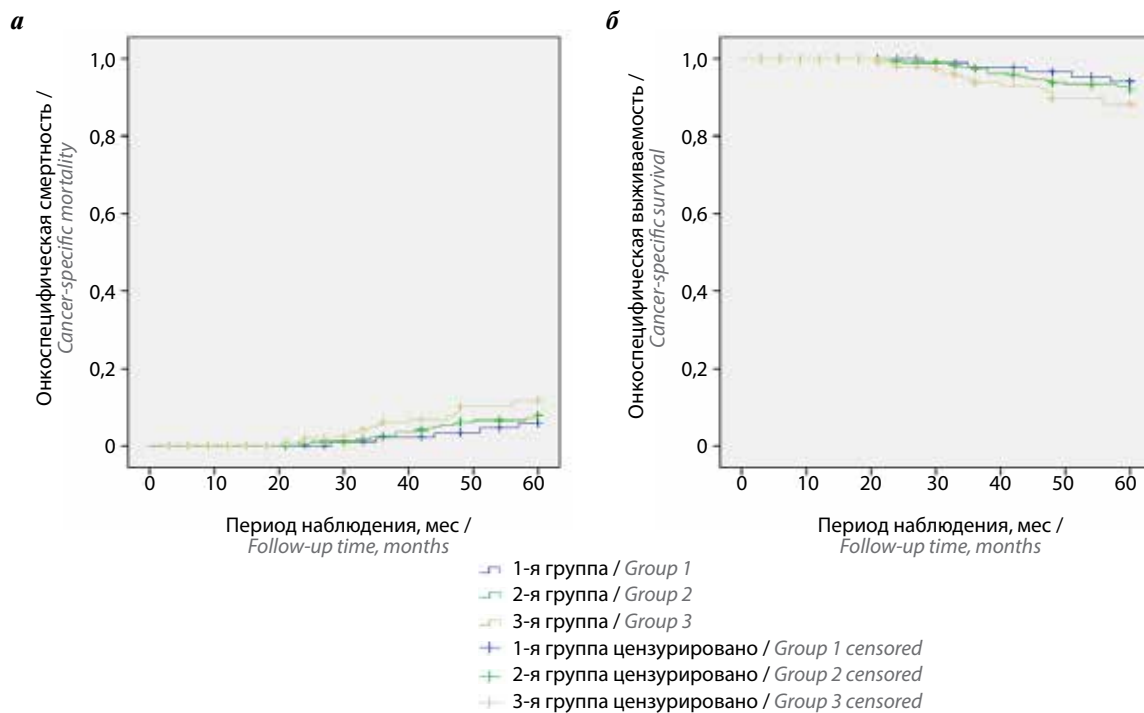


Рис. 4. Сравнение онкоспецифической смертности (а) и онкоспецифической выживаемости (б) у пациентов исследуемых групп (графики Каплана–Майера)
Fig. 4. Comparison of cancer-specific mortality (a) and cancer-specific survival (б) in patients from the groups studied (Kaplan–Meier curves)

и статистически значимо не зависела от выполнения/невыполнения СТЛАЭ или РТЛАЭ при РПЭ.

Диагностические возможности РТЛАЭ превысили таковые в условиях СТЛАЭ: при гистологическом исследовании биологического материала, полученного в условиях РТЛАЭ, метастатическое поражение тазовых ЛУ выявлено у 19,0 % пациентов, в условиях СТЛАЭ – у 6,5 %. При этом риск прогрессирования РПЖ для лиц, перенесших РТЛАЭ или СТЛАЭ, был одинаков – промежуточный или высокий.

Вероятность возникновения биохимического рецидива у лиц с промежуточным и высоким уровнем риска РПЖ (согласно классификации D'Amico) после выполнения в один операционный сеанс РТЛАЭ и РПЭ составила 9,34 % и статистически значимо не превышала таковую у пациентов с низким уровнем риска РПЖ, перенесших РПЭ без ТЛАЭ. У мужчин с промежуточным и высоким риском РПЖ после СТЛАЭ и РПЭ частота развития биохимического рецидива была в три раза более высокой ($p < 0,001$).

Пятилетняя онкоспецифическая смертность и 5-летняя онкоспецифическая выживаемость пациентов статистически значимо не ассоциировались

с содержанием хирургического пособия (только РПЭ, СТЛАЭ и РПЭ, РТЛАЭ и РПЭ) и составили соответственно 4,5–6,0 и 94,0–95,5 %.

Заключение

Результаты нашего исследования, во-первых, подтверждают выводы специалистов EAU об оправданности и необходимости выполнения РТЛАЭ при РПЭ в целях диагностики метастатического поражения тазовых ЛУ у лиц с промежуточным или высоким риском прогрессирования РПЖ; во-вторых, свидетельствуют о более высокой терапевтической эффективности РТЛАЭ по сравнению с таковой для СТЛАЭ, что выражается в статистически значимо в три раза меньшей частоте развития биохимических рецидивов и на 11,4 % большей продолжительности безрецидивного периода после РТЛАЭ, чем после СТЛАЭ. РТЛАЭ, проводимая в один хирургический сеанс с РПЭ, не является фактором риска развития различных интра- и послеоперационных осложнений, за исключением лимфоцеле, формирующегося в 3,7–13,5 % случаев РТЛАЭ вследствие интраоперационного пересечения лимфатических сосудов и скопления лимфы на месте удаленной жировой ткани.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mukamel E., Hannah J., Barbaric Z., deKernion J.B. The value of computerized tomography scan and magnetic resonance imaging in staging prostatic carcinoma: comparison with the clinical and histological staging. *J Urol* 1986;136(6):1231–3. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)45294-3
2. Wolf J.S., Cher M., Dall'era M. et al. The use and accuracy of cross-sectional imaging and fine needle aspiration cytology for detection of pelvic lymph node metastases before radical prostatectomy. *J Urol* 1995;153(3 Pt 2):993–9.
3. Hövels A.M., Heesakkers R.A., Adang E.M. et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a metaanalysis. *Clin Radiol* 2008;63(4):387–95. DOI: 10.1016/j.crad.2007.05.022
4. Abdollah F., Gandaglia G., Suardi N. et al. More extensive pelvic lymph node dissection improves survival in patients with node-positive prostate cancer. *Eur Urol* 2015;67(2):212–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.05.011
5. Кадыров З.А., Рамишвили В.Ш., Сулейманов С.И. и др. Лапароскопические и ретроперитонеоскопические операции в урологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 488 с. [Kadyrov Z.A., Ramishvili V.Sh., Suleymanov S.I. et al. Laparoscopic and retroperitoneoscopic surgeries in urology. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. 488 p. (In Russ.).]
6. Heidenreich A., Bastian P.J., Bellmunt J. et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent—update 2013. *Eur Urol* 2014;65(1):124–37. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.09.046
7. Fossati N., Willemsse P.P.M., van den Broeck T. et al. The benefits and harms of different extents of lymph node dissection during radical prostatectomy for prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2017;72(1):84–109. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.12.003
8. Arenas L.F., Fiillhase C., Boemans P., Fichtner J. Detecting lymph nodes metastasis in prostate cancer through extended vs. standard laparoscopic pelvic lymphadenectomy. *Aktuelle Urol* 2010;41(1):10–4. DOI: 10.1055/s-0029-1224663
9. Новиков Р.В. Радионуклидная лимфоцинтиграфия при раке предстательной железы: современный взгляд на проблему. Экспериментальная и клиническая урология 2017;(2):26–33. [Novikov R.V. Radionuclide lymphoscintigraphy in prostate cancer patients: current view on the problem. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2017;(2):26–33. (In Russ.).]
10. Mattei A. The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: results of a multimodality mapping study. *Eur Urol* 2008;53(1):118–25. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.07.035
11. Ramos J.G., Caicedo J.I., Catano J.G. et al. Extended pelvic lymphadenectomy in patients with clinically localised prostate cancer: A prospective observational study. *Actas Urológicas Españolas* 2016;40(7):446–52. DOI: 10.1016/j.acuro.2016.02.002
12. Chen J., Ni Y., Sun G. et al. Survival outcomes of radical prostatectomy + extended pelvic lymph node dissection and radiotherapy in prostate cancer patients with a risk of lymph node invasion over 5 %: a population-based analysis. *Front Oncol* 2020;10:607576. DOI: 10.3389/fonc.2020.607576
13. Joniau S., van den Bergh L., Lerut E. et al. Mapping of pelvic lymph node metastases in prostate cancer. *Eur Urol* 2013;63(3):450–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.06.057
14. Acar C., Kleinjan G.H., van den Berg N.S. et al. Advances in sentinel node dissection in prostate cancer from a technical perspective. *Int J Urol* 2015;22(10):898–909. DOI: 10.1111/iju.12863
15. Ploussard G., Briganti A., de la Taille A. et al. Pelvic lymph node dissection during robot-assisted radical prostatectomy: efficacy, limitations, and complications – a systematic review of the literature.

- Eur Urol 2014;65(1):7–16.
DOI: 10.1016/j.eururo.2013.03.057
16. Францев Д.Ю. Послеоперационные лимфатические кисты таза: аналитический обзор. Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал им. акад. Б.В. Петровского 2015;(4):113–20. [Frantsev D.Yu. Postoperative lymphatic cysts in the pelvis: an analytical review. Klinicheskaya i eksperimental'naya khirurgiya. Zhurnal im. akad. B.V. Petrovskogo = Clinical and Experimental Surgery. B.V. Petrovskiy Journal 2015;(4):113–20. (In Russ.)].
 17. Котов С.В., Простомолотов А.О. Симптоматические лимфатические кисты после онкоурологических операций на органах малого таза и влияние их анатомической локализации на клиническую картину. Вестник урологии 2020;8(4):72–9. [Kotov S.V., Prostomolotov A.O. Symptomatic lymphatic cysts after oncurological operations on the pelvic organs and influence of their anatomical localization on the clinical appearance. Vestnik urologii = Urology Herald 2020;8(4):72–9. (In Russ.)]. DOI: 10.21886/2308-6424-2020-8-4-72-79
 18. Khoder W.Y., Trottmann M., Seitz M. et al. Management of pelvic lymphoceles after radical prostatectomy: a multicentre community based study. Eur J Med Res 2011;16(6):280–4. DOI: 10.1186/2047-783x-16-6-280
 19. Lee H.J., Kane C.J. How to minimize lymphoceles and treat clinically symptomatic lymphoceles after radical prostatectomy. Curr Urol Rep 2014;15(10):445. DOI: 10.1007/s11934-014-0445-y
 20. Heullitt G., Porter J. Pelvic lymphadenectomy. In: Complications in Robotic Urologic Surgery. Eds.: R. Sotelo, J. Arriaga, M. Aron. Springer, Cham., 2018. Available at: https://doi.org/10.1007/978-3-319-62277-4_31
 21. Seetharam Bhat K.R., Onol F., Rogers T. et al. Can we predict who will need lymphocele drainage following robot assisted laparoscopic prostatectomy (RALP)? J Robot Surg 2020;14(3):439–45. DOI: 10.1007/s11701-019-01010-4
 22. Reljic A., Justinić D., Stimac G., Spajic B. Pelvic lymphadenectomy in prostate cancer treatment. Acta Clinica Croatica 2007;46(1):49–53.
 23. Withrow D.R., Degroot J.M., Siemens D.R., Groome P.A. Therapeutic value of lymph node dissection at radical prostatectomy: a population-based case-cohort study. BJU Int 2011;108(2):209–16. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09805.x
 24. Altok M., Babaian K., Achim M.F. et al. Surgeon-led prostate cancer lymph node staging: pathological outcomes stratified by robot-assisted dissection templates and patient selection. BJU Int 2018;122(1):66–75. DOI: 10.1111/bju.14164
 25. Fujimoto N., Shiota M., Tomisaki I. et al. Reconsideration on clinical benefit of pelvic lymph node dissection during radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. Urol Int 2019;103(2):125–36. DOI: 10.1159/000497280
 26. Onol F.F., Bhat S., Moschovos M. et al. The ongoing dilemma in pelvic lymph node dissection during radical prostatectomy: who should decide and in which patients? J Robot Surg 2020;14(4):549–58. DOI: 10.1007/s11701-019-01041-x
 27. Clinical recommendations of European Association of Urology, 2018.
 28. Hovannisyian R.O. Retroperitoneal pelvic lymphadenectomy at radical prostatectomy: why, when and how. Med J Erebouri 2008;4(36):37–41.
 29. Breyer B.N., Greene K.L., Dall'Era M.A. et al. Pelvic lymphadenectomy in prostate cancer. Prostate Cancer Prostatic Dis 2008;11(4):320–4. DOI: 10.1038/pcan.2008.29
 30. Briganti A., Blute M.L., Eastham J.H. et al. Pelvic lymph node dissection in prostate cancer. Eur Urol 2009;55(6):1251–65. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.03.012
 31. Joong J.Y., Cho I.C., Lee K.H. Role of pelvic lymph node dissection in prostate cancer treatment. Korean J Urol 2011;52(7):437–45. DOI: 10.4111/kju.2011.52.7.437
 32. Van den Broeck T., van den Bergh R.C.N., Arfi N. et al. Prognostic value of biochemical recurrence following treatment with curative intent for prostate cancer: a systematic review. Eur Urol 2019;75(6):967–87. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.10.011
 33. Sweeney C., Nakabayashi M., Regan M. et al. The Development of Intermediate Clinical Endpoints in Cancer of the Prostate (ICECaP). J Natl Cancer Inst 2015;107(12):djv261. DOI: 10.1093/jnci/djv261
 34. Xie W., Regan M.M., Buyse M. et al. Metastasis-free survival is a strong surrogate of overall survival in localized prostate cancer. J Clin Oncol 2017;35(27):3097–104. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.9987

Вклад авторов

С.В. Попов, Р.Г. Гусейнов, О.Н. Скрябин: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи;
И.Н. Орлов: разработка дизайна исследования;
В.В. Перепелица: анализ полученных данных (включая статистический), обзор публикаций по теме статьи;
А.С. Катунин: получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи;
М.М. Мирзабеков, А.С. Зайцев: получение данных для анализа;
С.Ю. Яшева: анализ полученных данных (включая статистический).

Authors' contributions

S.V. Popov, R.G. Guseynov, O.N. Skryabin: developing the research design, article writing;
I.N. Orlov: developing the research design;
V.V. Perepelitsa: analysis of the obtained data (including statistical), reviewing of publications of the article's theme;
A.S. Katunin: obtaining data for analysis, reviewing of publications of the article's theme;
M.M. Mirzabekov, A.S. Zaytsev: obtaining data for analysis;
S.Yu. Yasheva: analysis of the obtained data (including statistical).

ORCID авторов / ORCID of authors

С.В. Попов / S.V. Popov: <https://orcid.org/0000-0003-2767-7153>
Р.Г. Гусейнов / R.G. Guseynov: <https://orcid.org/0000-0001-9935-0243>
И.Н. Орлов / I.N. Orlov: <https://orcid.org/0000-0001-5566-9789>
О.Н. Скрябин / O.N. Skryabin: <https://orcid.org/0000-0002-6664-2861>
В.В. Перепелица / V.V. Perepelitsa: <https://orcid.org/0000-0002-7656-4473>
А.С. Катунин / A.S. Katunin: <https://orcid.org/0000-0003-3676-6246>
М.М. Мирзабеков / M.M. Mirzabekov: <https://orcid.org/0000-0001-5792-1589>
А.С. Зайцев / A.S. Zaytsev: <https://orcid.org/0000-0002-4651-8142>
С.Ю. Яшева / S.Yu. Yasheva: <https://orcid.org/0000-0001-7918-3580>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комиссией по биомедицинской этике СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of St. Luka's Clinical Hospital.

Статья поступила: 09.09.2021. Принята к публикации: 13.03.2022.
Article submitted: 09.09.2021. Accepted for publication: 13.03.2022.