

Вплив накопичення досвіду виконання ендоскопічної радикальної простатектомії на її результати у хворих на локалізований рак передміхурової залози в умовах ДУ «Інститут урології НАМН України» протягом п'ятирічного періоду

С.О. Возіанов, С.М. Шамраєв, А.М. Леоненко
ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ

Мета дослідження: вивчення та порівняльний аналіз результатів радикального хірургічного лікування у хворих на локалізований рак передміхурової залози (РПЗ), які перенесли ендоскопічну радикальну простатектомію (ЕРПЕ) на умовних етапах впровадження та становлення цих методик у клініці.

Матеріали та методи. Здійснено оцінювання результатів лікування локалізованого РПЗ у 261 пацієнта, які перенесли ЕРПЕ у клініці ДУ «Інститут урології НАМН України» протягом 2012–2016 рр. включно. Хворі були розподілені на дві групи за деперсоніфікованим календарним принципом. До групи 1 увійшли 99 (37,93%) пацієнтів, яким ЕРПЕ виконували у період з 2012 до 2014 р. (умовний етап впровадження ЕРПЕ у клініці). До групи 2 – 162 (62,07%) пацієнта, які перенесли ЕРПЕ в період з 2015 до 2016 р. (умовний етап становлення ЕРПЕ у клініці). Проаналізовано клінічні, лабораторні, розрахункові та патоморфологічні відомості по кожному хворому. Дані оброблені методами дескриптивної, параметричної та непараметричної статистики (t-тест Стьюдента, U-критерій Манна-Уїтні, χ^2 Пірсона) та ін.

Результати. Пацієнти у групах 1 та 2 статистично значуще не відрізнялись за віком ($p=0,342$), масою тіла ($p=0,839$), значенням загального простат-специфічного антигену перед проведенням хірургічного лікування ($p=0,464$), об'ємом передміхурової залози (ПЗ) ($p=0,507$), наявністю середньої долі ПЗ більше 1 см ($p=0,828$) або післяопераційно (п/о) ліжко-добою ($p=0,613$).

У групі 1 виявлено статистично значуще збільшення кількості хворих, яким до виконання ЕРПЕ проводили неoad'ювантну терапію по відношенню до групи 2 ($p=0,012$). Частота проведення гемотрансфузій становила 17,17% vs 6,79%, об'єм інтраопераційної крововтрати – 500 [235; 800] мл vs 250 [150; 400] мл, медіана часу катетеризації сечового міхура (СМ) – 12 [9; 15] vs 11 [8; 14] діб і Δ Нб становила -24 [-33; -14] г/л vs -19 [-28,25; -11] г/л у групі 1 проти групи 2 відповідно. Було виявлено 69 ускладнень у групі 1 у 38 (38,38%) пацієнтів і 75 ускладнень у групі 2 у 56 (34,57%) хворих.

В обох когортах пацієнтів переважали генітоуринарні ускладнення, поширеність яких у групі 1 становила 34,34%, а в групі 2 – 29,01%. З усієї сукупності п/о ускладнень найвищу частоту виникнення мала п/о негерметичність везикоуретрального анастомозу (ВУА): 18,18% для групи 1 і 10,49% для групи 2. В обох групах переважали «малі» ускладнення (Clavien I–II) 58,59% та 35,8%, а «великі» ускладнення (Clavien III–IV) були зафіксовані в 11,11% та 10,49% у групах 1 та 2 відповідно. Кількість хворих, у яких виникли п/о ускладнення у досліджуваних групах була зіставною ($p=0,534$), однак їхній розподіл відрізнявся.

Заключення. Надбання досвіду у виконанні ЕРПЕ співробітниками інституту привело до статистично значущого зменшення часу післяопераційної катетеризації СМ ($p=0,018$), об'єму інтраопераційної крововтрати ($p<0,001$), частоти проведення гемотрансфузій ($p=0,009$), зниження загальної поширеності виникнення післяопераційних ускладнень ($p<0,001$), а також поширеності «малих» (Clavien I–II) післяопераційних ускладнень ($p<0,001$) без статистично значущого впливу на аналогічний показник стосовно «великих» (Clavien III–V) післяопераційних ускладнень ($p=0,876$) у групі етапу становлення по відношенню до групи умовного етапу впровадження ЕРПЕ. Ускладненням, яке найбільш часто виявляли у досліджуваних хворих в обох групах є післяопераційна негерметичність ВУА, що потребує покращення техніки формування ВУА під час ЕРПЕ.

Ключові слова: локалізований рак передміхурової залози, ендоскопічна, лапароскопічна, екстраперитонеальна радикальна простатектомія, периферична гемограма, ускладнення, результати.

З 90-х років минулого століття разом із традиційними позадулонною та трансперинеальною (промежиною) радикальною простатектомією (РПЕ) були розроблені та зазнали активного розвитку різні види ендоскопічної радикальної простатектомії (ЕРПЕ), такі, як лапароскопічна радикальна простатектомія (ЛРПЕ), ендовідеоскопічна екстраперитонеальна радикальна простатектомія (ЕЕРПЕ) та три різні підходи до робот-асистованої радикальної простатектомії (РаРПЕ).

Створення ЕРПЕ не могло відбутися без початкового розвитку лапароскопічної техніки загалом, а перші дослідження окремих ентузіастів у цьому напрямку датовані більше ніж століття назад. Так, вперше у 1901 р. німецьким хірургом G. Kelling було використано цистоскоп для вивчення будови черевної порожнини живих собак, а для кращої візуалізації та орієнтування наклали пневмоперитонеум за допомогою власноруч розробленого апарату. Свою техніку автор назвав целіоскопією («celioscopy») [1, 2]. Така практика була різко розкритикована тодішньою медичною спільнотою. Незважаючи на це, G. Kelling використав свою техніку на людях і отримав результати представив у 1910 р. [3].

Впровадження терміну «лапароскопія» належить шведському лікарю Н.С. Jacobaeus («лапароторакокопія») [4], перші досліди на тваринах були розпочаті ним ще у 1901 р. і полягали у введенні цистоскопу до черевної порожнини без газової інсуфляції, а вже у 1910 р. автором представлено доповідь виконання 17 лапароскопій з використанням пневмоперитонеуму та 2 торакокопій [1, 3]. У 1913 р. Н.С. Jacobaeus

розділив плевральну спайку під час торакоскопії [5]. У 1983 р. К. Semm, гінеколог за спеціальністю, представив техніку виконання першої в історії лапароскопічної апендектомії [6, 7], а в 1985 р. Е. Mihe, використовуючи «galloscope», виконав першу у світі лапароскопічну холецистектомію [1, 8]. Французький гінеколог Р. Mouret у 1987 р. виконав першу лапароскопічну холецистектомію з використанням 4 лапароскопічних троакарів [4]. Вперше в історії ЛРПЕ була виконана у вересні 1991 р. W.W. Schuessler [9], перша ЕЕРПЕ – А. Rabou у червні 1997 р. [10], а перша трансперитонеальна РаРПЕ – G. Vallancien у вересні 2000 р. [11].

Загальновідомо, що результати будь-якої операції під час її впровадження у клініці і після надбання ініціального досвіду зазнають певних змін у часі, узагальнену та зведену сукупність яких іменують кривою навчання (опанування) цих втручань. Робота направлена на вивчення особливостей надбання досвіду виконання різних видів ЕРПЕ, відмінним являється і дизайн окремих досліджень. Нижче наведемо деякі з них. Так, F.P. Secin та співавтори (2010) після вивчення результатів 8544 ЛРПЕ, виконаних 51 хірургом в умовах 14 клінік Європи та США, визначили, що крива навчання ЛРПЕ відносно позитивного хірургічного краю (ПХК) досягає плато після виконання хірургом біля 200–250 операцій [12].

За даними D.W. Good та співавторів (2014), крива навчання нервовозберігаючої ЕЕРПЕ становила 150 операцій, після чого результати збереження ерекtilьної функції (ЕФ) стали вищими за середній рівень у групі і продовжували покращуватись після 250 випадків. Крива навчання для утримання сечі (УС) становила 150 ЕЕРПЕ і перейшла в плато приблизно після 250 втручань. Крива зменшення ускладнень ілюструвала постійне зниження, пов'язане із зростанням кількості виконаних втручань, плато кривої сформувалося після 150 ЕЕРПЕ, а після 500 операцій вона знову почала знижуватись [13].

У роботі J.E. Thompson та співавторів (2014), у якій порівнювали результати виконання РаРПЕ та позадулонної РПЕ, було продемонстровано покращення результатів раннього УС після 182 РаРПЕ, а вірогідність виявлення ПХК при стадії пухлинного процесу рТ2 стала статистично значуще нижчою після виконання 108 РаРПЕ, результати відносно ЕФ після РаРПЕ перевищили такі у групі позадулонної РПЕ після проведення 99 операцій [14]. У дослідженні S. Mason та співавторів (2016) плато кривої навчання по відношенню до часу перебування у стаціонарі та виявлення ПХК при стадії пухлинного процесу рТ2 досягнуто після 100 та 150 ЛРПЕ відповідно хірургом, який загалом провів 275 операцій за шість років [15].

У роботі А. Sivaraman та співавторів (2017), що присвячена вивченню кривої навчання ЛРПЕ та РаРПЕ, проілюстровано, що статистично значуще зменшення виникнення ПХК та біохімічного рецидиву (БхР) настає після виконання хірургом 350 ЛРПЕ, а для РаРПЕ цей показник становить 100 випадків [16].

Цікавим є дослідження М. Handmer та співавторів (2017), в якому досліджували криву навчання ЛРПЕ групи австралійських хірургів з послідовним виконанням 2943 втручань. Відповідно до дизайну дослідження було порівняно результати ініціальних 100 ЛРПЕ – група F100 із 100 наступними операціями – група S100 виконаних одним хірургом. Вік хворих та значення доопераційного простат-специфічного антигену (ПСА) у групах F100 і S100 статистично значуще не відрізнявся. Отримано зменшення частоти гемотрансфузій (2,4% vs 0,8%), середньої крововтрати (413 vs 378 мл) та часу перебування у стаціонарі (2,7 vs 2,4 діб) у групі S100 по відношенню до групи F100. У висновках автори зазначають, що не було отримано статистично значущого зменшення виявлення ПХК між групами F100 та S100, а періопераційні результа-

ти були прийняті у групі F100, та ще більше покращились у групі S100. Враховуючи зазначене вище, ЛРПЕ залишається загальноприйнятною мінімально інвазивною хірургічною методикою для лікування раку передміхурової залози (РПЗ) в Австралії навіть на ранньому етапі хірургічної практики [17].

Отже, з урахуванням даних світової літератури та особливості виконання роботи в рамках однієї клініки нами було обрано деперсонфікований календарний підхід до розподілу загального пулу виконаних ЕРПЕ на підгрупи впровадження та становлення виконання ЕРПЕ в умовах клініки. Такий підхід узгоджується із ретроспективним характером даного дослідження і являється більш коректним за номінальний підхід до розподілу, коли використовується формальна точка поділу загальної сукупності прооперованих хворих, та/або вивчаються результати виконання ЕРПЕ одним конкретним хірургом.

Мета дослідження: вивчення та проведення порівняльного аналізу результатів радикального хірургічного лікування у хворих на локалізований РПЗ, які перенесли ЕРПЕ на умовних етапах впровадження та становлення цих методик у ДУ «Інститут урології НАМН України» протягом п'ятирічного терміну.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У даному дослідженні здійснено оцінювання результатів лікування локалізованого РПЗ у 261 хворих, які перенесли радикальне хірургічне втручання в одному центрі третинного рівня надання медичної допомоги (ДУ «Інститут урології НАМН України») протягом 2012–2016 рр. включно.

Хворі були розподілені на дві групи за календарним принципом.

До групи 1 увійшли 99 (37,93%) пацієнтів, які перенесли ЕРПЕ в період з 2012 до 2014 р.

До групи 2 – 162 (62,07%) хворих, які перенесли ЕРПЕ в умовах клініки в період з 2015 до 2016 р. Розподіл хворих, прооперованих в об'ємі ЕРПЕ, на підгрупи етапів впровадження цих методик (2012–2014 р.) та їхнього становлення (2015–2016 р.) продиктований задачею щодо вивчення впливу досвіду клініки на частоту післяопераційних ускладнень та загальносвітовими поглядами відносно кривої навчання різним підходам до виконання ЕРПЕ [12–17]. Усі хворі за даними заключного патогістологічного дослідження мали локалізований РПЗ (pT1-T2cN0M0) або статус рТ0 [18–20].

Відправною точкою для включення пацієнта у дослідження служила форма первинної облікової документації № 003/о «Медична карта стаціонарного хворого» (МКСХ) на момент виконання йому РПЕ в умовах клініки. Вагомим джерелом інформації служили МКСХ прооперованих хворих, які госпіталізувались повторно з приводу післяопераційних ускладнень або негативних наслідків РПЕ. Уточнення повторних госпіталізацій відбувалося періодично по кожному прооперованому хворому шляхом обробки даних, представлених статистичним відділом ДУ «Інститут урології НАМН України». Дані, отримані з МКСХ досліджуваних хворих, за умови їхньої госпіталізації до клініки з приводу інших захворювань до або після виконання РПЕ з причин, що не пов'язані із її виконанням, не включали у дослідження, за винятком інформації про суцільну патологію та уточнення окремих анамнестичних відомостей. Патологічну стадію визначали за TNM [21].

Було проведено порівняння параметрів периферичної гемограма до та після виконання РПЕ, на підставі цих показників визначали дельту гемоглобіну (ΔHb) та лейкоцитарний індекс співвідношення лейкоцитів та ШОЕ (ЛШОЕ) дотримуючись підходу, який було приведено у попередньому дослідженні [22]. Оцінювали рівень інтраопераційної крововтрати та частоту проведення гемотрансфузій хворим. Слід

зазначити, що факт проведення гемотрансфузії констатували не лише за наявності переливання відмитих еритроцитів хворому, а й при використанні інших компонентів крові, зокрема свіжозамороженої плазми (СЗП). Окремо проведено порівняння показників системної гемодинаміки у пацієнтів обох груп до проведення хірургічного лікування, серед них: частота серцевих скорочень (ЧСС), систолічний артеріальний тиск (САТ) та діастолічний артеріальний тиск (ДАД).

Ускладнення, що були виявлені у післяопераційний період, за важкістю стратифікували відповідно до підходу до їхнього лікування за класифікацією Clavien-Dindo [23, 24]. Окремо ускладнення групували на «малі» (Clavien I–II) та «великі» (Clavien III–V), а розподіл післяопераційних ускладнень на групи проводили за власною адаптованою модифікацією структури ускладнень за G. Novaga та співавторів [25]. Так, з міркувань подібності етіопатогенетичних механізмів та виявлення у досліджуваних хворих групи інфекційних ускладнень, окрім «fever of unknown origin» (лихоманки неясного генезу), введени наступні, зафіксовані у даному дослідженні, патологічні стани:

- орхоепідиміт,
- симфізит,
- карбункул нирки,
- нагноєння післяопераційної рани,
- цистит,
- пієлонефрит,
- тазова лімфаденопатія.

Щодо неврологічних ускладнень, підгрупу «peripheral neuropathy» (периферична нейропатія) у даному дослідженні було уточнено зафіксованими випадками поперекової радикулопатії і больовим плечо-лопатковим синдромом (френікус-синдром) [26].

Генітоуринарна група була представлена негерметичністю (неспроможністю) ВУА у вигляді тривалого (більше одного тижня) та/або інтенсивного (більше 150 мл на добу) підтікання сечі по дренажах, а також зафіксованими випадками утворення стенозу ВУА [27–28] після РПЕ, наявністю урогематоми таза, гострою затримкою сечовипускання після видалення уретрального катетера, виникненням сечових нориць (маються на увазі сечові нориці, утворення яких пов'язане із порушенням цілісності ВУА або СМ) та лімфореею (мається на увазі виділення лімфи більше 100 мл на добу протягом щонайменше 2 діб). Окремо приводили число виявлених випадків утворення лімфоцеле та розподіл загальної кількості даного ускладнення відповідно до обраного підходу до його лікування: пункція під УЗ-контролем або роздренування через післяопераційну рану; консервативна терапія (такий підхід необхідний при класифікуванні цього ускладнення за Clavien-Dindo).

Слід зазначити, що відповідно до розподілу ускладнень за G. Novaga та співавторами лімфореею та утворення лімфоцеле є різними ускладненнями генітоуринарної групи. Отже, у випадку, якщо у прооперованого хворого спочатку було констатовано клінічно значиму лімфореею, а вже потім у цього самого хворого діагностували лімфоцеле – то в якості ліквородинамічного ускладнення генітоуринарної групи у такого пацієнта зазначали наявність лімфоцеле (за принципом вищого ступеню важкості за класифікацією Clavien-Dindo відповідно, Clavien II – для консервативного ведення лімфоцеле та Clavien III для його хірургічного дренування).

Групи тромбоемболічних, серцевих та легневих ускладнень об'єднано в одну кардіоцеребнопульмональну групу з метою групування важких, поодиноких, вкрай небезпечних для життя порушень органного та системного гомеостазу задля наочності, зважаючи на важкість ускладнень за шкалою Clavien-Dindo та відповідно до «complication management». Отже, до цієї групи увійшли виявлені у післяопераційний період випадки гострого коронарного синдрому, тромбоем-

болії легеневої артерії (ТЕЛА), післяопераційних пневмоній і гострого тромбоемболізму вен нижніх кінцівок. Незважаючи на відсутність зафіксованих у даному дослідженні випадків післяопераційних ускладнень з боку центральної нервової системи формування назви для даної групи ускладнень як «кардіоцеребнопульмональна» вважали за доречне і не скорочували у зв'язку можливістю виникнення таких станів при подальшому збільшенні числа спостережень або вивченні іншої групи хворих. До гастроінтестинальної групи були включені такі ускладнення, як прямокишкова і тонкокишкова нориці, а також кишкова непрохідність. Таке групування наведених вище ускладнень продиктовано обраним стратифікаційним підходом, дотриманим у класифікації Clavien-Dindo.

Зафіксовані випадки післяопераційного нетримання сечі та/або еректильної дисфункції у прооперованих хворих, у рамках даного дослідження, трактувались як негативний наслідок проведеної РПЕ. Основою для цього служила концепція «негативного наслідку» – характерного для проведеної хірургічної операції побічного ефекту, яка представлена в рамках системи Clavien. Саме тому випадки післяопераційного нетримання сечі та еректильної дисфункції не включали до будь-якої із груп ускладнень РПЕ.

Статистичне оброблення отриманих результатів проводили із використанням параметричних та непараметричних методів статистики. Оцінювання розподілу кількісних значень масивів даних відповідно до закону нормального розподілу виконано з використанням критеріїв Колмогорова–Смірнова з поправкою Ліллієфорса та Шапіро–Уїлка [29], а також із використанням графічних способів і розрахунком коефіцієнта асиметрії та ексцесу.

З метою загальної характеристики хворих методами описової статистики для масивів даних із нормальним розподілом 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 межами інтерквантильного розмаху [Q₂₅%; Q₇₅%]. Окремо під час представлення результатів дослідження у табличному вигляді приводяться 95% довірчі інтервали (95% ДІ) для M та Me.

Для проведення аналізу та виявлення статистичної значущості відмінностей між показниками незалежних груп, розподіл даних у яких не порушував закон нормального розподілу, користувалися t-критерієм Стьюдента для незалежних вибірок, у випадку виявлення статистично значущої відмінності (p<0,05) між дисперсіями груп, що вивчаються, приводили результати критерію Стьюдента для ситуації з нерівними дисперсіями [30].

Перевірку рівності дисперсій виконували з використанням критерію Фішера. Порівняння даних у незалежних групах із непараметричним розподілом значень проводили з використанням U-критерію Манна–Уїтні [31]. Порівняння номінальних даних проводили з використанням аналізу таблиці спряженості, користуючись критерієм χ^2 Пірсона з приведенням числа ступенів свободи, при кількості очікуваних спостережень <5 у будь-якій із комірок таблиці використовували двосторонній точний критерій Фішера.

Процедури статистичного аналізу проводили з використанням програмного забезпечення MedCalc 14.8.1 (MedCalc Software bvba). Електронна база даних створена у середовищі Microsoft Excel 2016 (Microsoft).

Статистично значущим для всіх процедур статистичного аналізу вважали рівень значущості p<0,05. Під час представлення результатів статистичного аналізу зазначали точний рівень статистичної значущості з округленням до трьох знаків після коми, виключення становили лише дуже малі значення «р», які представляли як p<0,001 [32].

Порівняльний аналіз клініко-анамнестичних показників хворих (Me, 95% ДІ, [Q25%; Q75%])

Показник		Група 1	Група 2	p
Вік, роки		64	65	0,342*
		63 65	63 66	
		[60; 80]	[60; 69]	
Маса тіла, кг		82	85	0,839*
		80 85,73	80 87	
		[78; 93]	[75; 93]	
ПСА, нг/мл		11,19	11,3	0,464*
		8,99 13,07	10,06 12,91	
		[7,53; 15,79]	[8,16; 17,88]	
Об'єм ПЗ*, мл		46,2	49,2	0,507*
		40 52,94	46,06 51,4	
		[35,33; 65,75]	[35,5; 65,3]	
Наявність середньої долі ПЗ понад 1 см	n	38	60	0,828**
	%	38,38	37,04	
Об'єм залишкової сечі, мл		40,1	64	<0,001*
		27,94 50	53,79 75	
		[11,25; 72,25]	[34,25; 100]	
Неоад'ювантна терапія	n	25	21	0,012
	%	25,25	12,96	

Примітка: * – статистичну значущість визначали з використанням U-тесту Манна-Уїтні;

** – статистичну значущість визначали із використанням χ^2 Пірсона (df=1); * – ПЗ – передміхурова залоза.

Таблиця 2

Сезонність виконання ЕРПЕ у досліджуваних групах, n (%)

Пора року на момент виконання ЕРПЕ	Група 1	Група 2	χ^2 Пірсона*	p
Зима	24 (24,24)	39 (24,07)	0,001	0,976
Весна	23 (23,23)	53 (32,72)	2,678	0,102
Літо	17 (17,17)	27 (16,67)	0,011	0,916
Осінь	35 (35,35)	43 (26,54)	2,276	0,132

Примітка: * – число ступенів свободи = 1.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Пацієнти в групах 1 та 2 статистично значуще не відрізнялися за віком ($p=0,342$), масою тіла ($p=0,839$), значенням загального ПСА перед проведенням хірургічного лікування ($p=0,464$), об'ємом передміхурової залози (ПЗ) ($p=0,507$) та наявністю середньої долі ПЗ більше 1 см ($\chi^2=0,048$, $df=1$; $p=0,828$). Проте у групі 1 виявлено статистично значуще збільшення кількості хворих на РПЗ, яким до виконання ЕРПЕ проводили неоад'ювантну терапію по відношенню до групи 2 ($\chi^2=6,392$, $df=1$; $p=0,012$).

Отже, можна зробити висновок про те що на етапі становлення ЕРПЕ в умовах клініки більшою мірою спостерігаються ознаки переважання активної хірургічної тактики лікування локалізованого РПЗ із використанням ЕРПЕ на відміну від етапу впровадження ЕРПЕ у клініці, коли лікування хворих на локалізований РПЗ частіше розпочинали з проведення медикаментозної терапії, а вже потім проводили хірургічне лікування. Однак потрібно зазначити, що більш строгий відбір хворих під час впровадження нової методики хірургічного лікування являється виправданим у контексті набуття необхідного досвіду та удосконалення

мануальних навичок водночас з поглибленням теоретичної підготовки як кожного конкретного хірурга, так і інших членів операційної бригади.

На користь фактора відбору хворих на етапі впровадження ЕРПЕ у клініці також опосередковано свідчить той факт, що у групі 1 виявлено статистично значуще зменшення об'єму залишкової сечі до виконання ЕРПЕ ($p<0,001$) порівняно з групою 2. Отже, хворі групи 2 у загальногруповому аспекті мали більш виражене порушення уродинаміки нижніх сечовидільних шляхів.

Порівняльний аналіз клініко-анамнестичних показників пацієнтів обох груп наведений у табл. 1.

За кількістю та розподілом виконаних ЕРПЕ відносно пори року, в яку вони були проведені, досліджувані групи статистично значуще не відрізнялись (табл. 2).

У групі 1 відзначено статистично значуще підвищення медіани ЧСС у спокої перед виконанням ЕРПЕ ($p=0,033$) та медіани ДАТ ($p=0,026$) щодо аналогічних показників групи 2, проте медіана САТ статистично значуще в обох групах не відрізнялась ($p=0,420$).

У табл. 3 підсумовано результати аналізу доопераційних показників системної гемодинаміки хворих груп 1 та 2.

Аналіз доопераційних показників системної гемодинаміки, (Me, [Q25%; Q75%])

Показники	Група 1	Група 2	p*
ЧСС, уд за 1 хв	72	70	0,033
	[68; 72]	[68; 72]	
САТ, мм рт.ст.	130	135	0,420
	[130; 140]	[130; 140]	
ДАТ, мм рт.ст.	80	80	0,026
	[80; 90]	[80; 90]	

Примітка: * – статистичну значущість визначали з використанням U-тесту Манна-Уїтні.

Порівняльний аналіз результатів виконання ЕРПЕ (Me, 95% ДІ, [Q25%; Q75%])

Показник	Група 1	Група 2	p
Післяопераційне ліжко-доба, діб	14	13	0,613*
	13 15	13 14	
	[12; 16]	[11; 18]	
Час п/о катетеризації сечового міхура, діб	12	11	0,018*
	11 13	10 11	
	[9; 15]	[8; 14]	
Крововтрата, мл	500	250	<0,001*
	400 500	200 300	
	[235; 800]	[150; 400]	
Кількість гемотрансфузій	n	17	0,009**
	%	17,17	

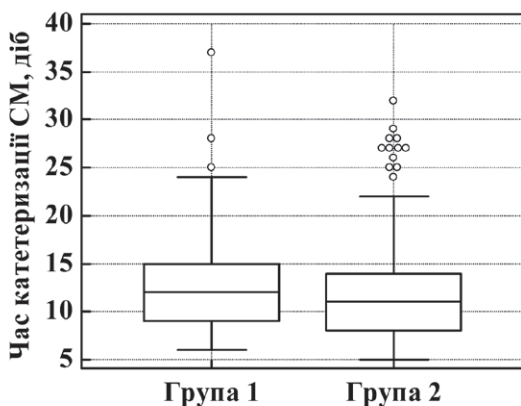
Примітка: * – статистичну значущість визначали з використанням U-тесту Манна-Уїтні; ** – статистичну значущість визначали із використанням χ^2 Пірсона (df=1).

Медіана п/о л/д у групі 2 була дещо нижчою за таку у групі 1 і становила 13 [11; 18] vs 14 [12; 16] відповідно, проте статистично значущої міжгрупової відмінності за даним показником виявлено не було ($p=0,613$). Дані щодо загальної та п/о л/д, які отримані у результаті міжгрупового порівняння додатково свідчать на користь висновку про інтенсифікацію хірургічного лікування хворих на локалізований РПЗ в умовах клініки на етапі становлення ЕРПЕ порівняно з етапом впровадження цих методик.

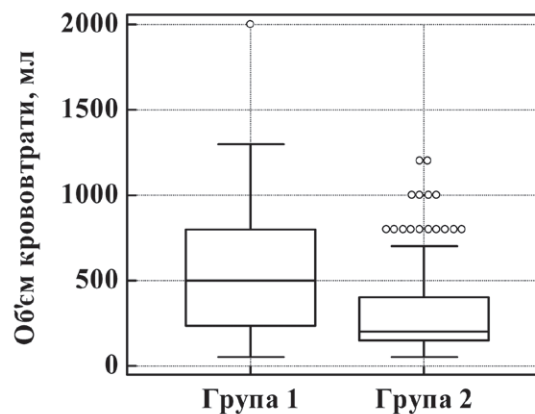
Медіана часу післяопераційної катетеризації СМ у групі 1 становила 12 [9; 15] діб, а у групі 2 – 11 [8; 14] діб. Відзначено статистично значуще зменшення часу післяопераційної катетеризації СМ у групі 2 по відношенню до групи 1 ($p=0,018$).

Отже, можна зробити висновок, що надбання досвіду у виконанні ЕРПЕ співробітниками клініки привело до зменшення часу післяопераційної катетеризації СМ. Розподіл часу післяопераційного дренивання СМ у групах 1 та 2 представлено на мал. 1.

Медіана об'єму крововтрати у досліджуваних групах становила 500 [235; 800] мл та 250 [150; 400] мл відповідно для груп 1 та 2. Виявлено статистично значуще зменшення об'єму інтраопераційної крововтрати у групі 2 по відношенню до групи 1 ($p<0,001$). Отже, із надбанням досвіду виконання ЕРПЕ у клініці також вдалось суттєво зменшити інтраопераційну крововтрату. Розподіл об'єму крововтрати у групах 1 та 2 представлено на мал. 2.



Мал. 1. Розподіл часу післяопераційного дренивання сечового міхура, діб



Мал. 2. Розподіл хворих за об'ємом крововтрати

Характеристика показників периферійної гемограми, (Me, 95% ДІ для Me, [Q25%; Q75%])

Показник	Група 1	Група 2	p
Hb (д/о), г/л	138	143	0,057*
	136,27 142	139,05 146	
	[130; 149]	[134; 151]	
Hb (п/о), г/л [#]	113,83	122,13	<0,001**
	110,85 116,8	119,56 124,70	
	14,77	16,19	
ΔHb (п/о-д/о), г/л	-24	-19	0,031*
	-27 -19	-21 -16	
	[-33; -14]	[-28,25; -11]	
Er (д/о), ×10 ¹² /л	4,6	4,7	0,098*
	4,5 4,7	4,6 4,77	
	[4,37; 4,9]	[4,4; 5,07]	
Er (п/о), ×10 ¹² /л*	3,82	4,04	0,003**
	3,72 3,92	3,94 4,14	
	0,49	0,63	
L (д/о), ×10 ⁹ /л	5,5	6,1	0,056*
	5,3 5,9	5,8 6,4	
	[4,83; 6,88]	[4,9; 7,4]	
L (п/о), ×10 ⁹ /л	7,85	8,1	0,950*
	7,4 8,7	7,6 8,5	
	[6,5; 9,6]	[6,3; 9,7]	
ШОЕ (д/о), мм/год	5	6	0,105*
	5 7	5 7	
	[4; 8]	[4; 10]	
ШОЕ (п/о), мм/год	26	24	0,335*
	24 30,9	21 27,82	
	[19,25; 35]	[16; 35]	
ІЛШОЕ (д/о)	0,31	0,37	0,020*
	0,27 0,36	0,33 0,42	
	[0,21; 0,45]	[0,22; 0,64]	
ІЛШОЕ (п/о)	1,93	1,93	0,569*
	1,76 2,22	1,64 2,27	
	[1,32; 2,79]	[1,18; 2,93]	

Примітка: * – статистичну значущість визначали з використанням U-тесту Манна-Уїтні;

** – статистичну значущість визначали з використанням t-тесту Стюдента для незалежних вибірок;

– дескриптивними статистиками для даного показника є M, 95% ДІ для M та SD, зважаючи на параметричний розподіл даних у обох групах.

Гемотрансфузійну терапію у групі 1 проводили 17 (17,17%) хворим, а у групі 2 – 11 (6,79%) пацієнтам. Було виявлено статистично значуще вищу кількість хворих, яким виконували гемотрансфузію у групі 1 по відношенню до групи 2 ($\chi^2=6,915$, $df=1$; $p=0,009$). Отже, з надбанням досвіду виконання ЕРПЕ у клініці потреба у проведенні гемотрансфузійної терапії зменшилась.

У табл. 4 сумарно представлено результати порівняльного аналізу ефективності виконання ЕРПЕ у групах 1 та 2 за показниками часу перебування хворих у стаціонарі, тривалістю післяопераційної катетеризації СМ, об'ємом інтраопераційної крововтрати та частотою проведення гемотрансфузій.

Під час вивчення даних периферійної гемограми статистично значуще в обох групах не відрізнялись д/о медіани гемоглобіну ($p=0,057$), еритроцитів ($p=0,098$) та лейкоцитів крові ($p=0,056$), а також ШОЕ ($p=0,105$). Проте було виявлено статистично значуще нижчий показник д/о ІЛШОЕ у групі 1 по відношенню до групи 2 ($p=0,020$). Незважаючи на це, у досліджуваних групах статистично значуще не відрізнялись медіани п/о лейкоцитів крові ($p=0,950$), ШОЕ ($p=0,335$) та ІЛШОЕ

($p=0,569$). Отже, у ранній післяопераційний період активність запальних процесів за показниками лейкоцитів крові, ШОЕ та розрахунком ІЛШОЕ в обох групах була співставною.

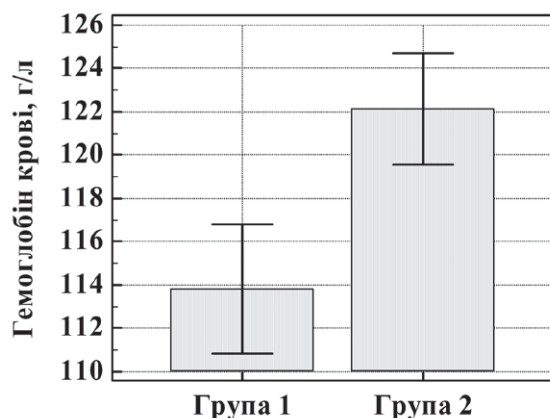
Було виявлено статистично значуще післяопераційне зменшення середньої концентрації гемоглобіну ($p<0,001$) крові у групі 1 проти аналогічного показника у групі 2 (мал. 3).

Медіана ΔHb також була статистично значуще нижчою у пацієнтів групи 1 по відношенню до групи 2 ($p=0,031$). На мал. 4 графічно представлено значення ΔHb у досліджуваних групах.

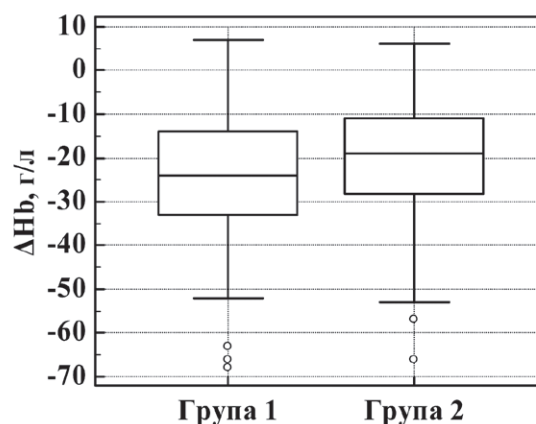
Середня кількість еритроцитів крові після ЕРПЕ також була статистично значуще нижчою у групі 1 по відношенню до групи 2 ($p=0,003$).

Отже, отримані результати щодо статистично значущого зниження післяопераційних показників вмісту гемоглобіну та еритроцитів крові, а також розрахункового показника ΔHb у групі 1 по відношенню до групи 2 узгоджуються із наведеними у табл. 4 даними щодо об'єму інтраопераційної крововтрати і додатково підтверджують та уточнюють останні.

Розрахунковий лейкоцитарний індекс інтоксикації ІЛШОЕ, дані периферійної гемограми хворих груп 1 та 2 на двооперацій-



Мал. 3. Значення гемоглобіну крові після виконання ЕРПЕ, г/л



Мал. 4. Значення ΔНв після виконання ЕРПЕ, г/л

Таблиця 6

Біохімічні показники хворих (Ме, 95% ДІ, [Q25%; Q75%])

Показник	Група 1	Група 2	p*
Креатинін крові (д/о), мкмоль/л	84	88	0,076
	80,78 91	87,2 93	
	[76; 96]	[76; 101]	
Креатинін крові (п/о), мкмоль/л	92,4	91,2	0,288
	87,02 97	85 94,88	
	[77; 111]	[76; 104,75]	
Сечовина крові (д/о), ммоль/л,	5,4	5,2	0,152
	5,08 5,92	4,7 5,48	
	[4,4; 6,6]	[4,1; 6,1]	
Сечовина крові (п/о), ммоль/л	4,9	4,7	0,457
	4,7 5,3	4,36 5,1	
	[4,15; 6,3]	[3,9; 6,1]	
Глюкоза крові, ммоль/л	4,5	4,3	0,541
	4,31 4,71	4,2 4,54	
	[3,94; 5,12]	[3,8; 5,37]	

Примітка: * – статистичну значущість визначали за допомогою U-тесту Манна–Уїтні; д/о – доопераційний; п/о – післяопераційний.

Таблиця 7

Розподіл супутньої патології, абс. число (%)

Показник	Група 1	Група 2	χ ² Пірсона	p*
Артеріальна гіпертензія	52 (52,53)	97 (59,88)	1,356	0,245 ¹
Ішемічна хвороба серця	27 (27,27)	60 (37,04)	2,636	0,105 ¹
Цукровий діабет	4 (4,04)	18 (11,11)	3,980	0,047 ¹
Хронічні захворювання легень	3 (3,03)	11 (6,79)	1,711	0,191 ¹
Ожиріння II–III ст.	9 (9,09)	10 (6,17)	0,775	0,379 ¹
Кісти нирок	20 (20,20)	26 (16,05)	0,730	0,393 ¹
Сечокам'яна хвороба	6 (6,06)	14 (8,64)	0,579	0,447 ¹
Виразкова хвороба шлунка та/або ДПК [#]	15 (15,15)	25 (15,43)	0,004	0,952 ¹

Примітка: * – для визначення міжгрупової статистичної значущості використовували χ² Пірсона (df=1); [#] – ДПК – дванадцятипала кишка.

ному та післяопераційному етапах хірургічного лікування, а також значення ΔНв наведено у табл. 5.

Під час проведення порівняльного аналізу біохімічних показників крові не було отримано статистично значущої міжгрупової відмінності у значенні глікемії крові натще (p=0,541), креатиніну (p=0,076) та сечовини (p=0,152) крові до проведення ЕРПЕ у групах 1 та 2. Аналогічним чином статистично значуще не відрізнялись значення креатині-

ну (p=0,288) та сечовини (p=0,152) крові після виконання ЕРПЕ. Порівняльний аналіз біохімічних показників хворих досліджуваних груп наведено у табл. 6.

У досліджуваних групах не було виявлено статистично значущої відмінності у частоті зустрічальності коморбідної патології за виключенням того, що пацієнти із цукровим діабетом 2-го типу частіше зустрічались у групі 2, ніж у групі 1 – 18 (11,11%) vs 4 (4,04%) випадки відповідно (χ²=3,980, df=1;

Кількість ускладнень превалюючих груп

Група ускладнень	1 група		2 група		χ^2 Пірсона*	p
	Абс. число	%	Абс. число	%		
Генітоуринарні	34	34,34	47	29,01	0,816	0,367
Гемотрансфузії	17	17,17	11	6,79	6,915	0,009
Інфекційні	12	12,12	11	6,79	2,173	0,141

Примітка: * – число ступенів свободи = 1.

Таблиця 9

Розподіл генітоуринарних ускладнень у досліджуваних групах

Тип ускладнення:	Група 1		Група 2		p	
	Абс. число	%	Абс. число	%		
Негерметичність ВУА	18	18,18	17	10,49	0,077*	
Стеноз ВУА	5	5,05	4	2,47	0,306**	
ГЗС*	0	-	1	0,62	1,000**	
Сечова норичця	2	2,02	2	1,23	0,636**	
Лімфорей	7	7,07	14	8,64	0,651*	
Лімфоцеле	дренування	1	1,01	5	3,09	0,413**
	консервативно	0	-	3	1,85	0,291**
	усі	1	1,01	8	4,94	0,160**
Тазова урогематома	1	1,01	1	0,62	1,000**	
Загалом	34	34,34	47	29,01	0,367*	

Примітки: * – для визначення міжгрупової статистичної значущості використовували χ^2 Пірсона (df=1); ** – для визначення міжгрупової статистичної значущості використовували точний критерій Фішера, * – гостра затримка сечовипускання після видалення уретрального катетера.

p=0,047). Розподіл супутньої патології, її частота та міжгрупова статистична значущість у групах 1 та 2 наведені у табл. 7.

Було виявлено 69 ускладнень у групі 1 у 38 (38,38%) пацієнтів і 75 ускладнень у групі 2 – у 56 (34,57%) хворих.

В обох групах переважали генітоуринарні ускладнення – 34 (34,34%) випадки у групі 1 та 47 (29,01%) у групі 2. Відповідно до даних, представлених у табл. 4, переливання компонентів крові (Clavien II) були задокументовані у 17 (17,17%) хворих групи 1 та 11 (6,79%) хворих групи 2. У групі 1 виявлено 12 (12,12%) інфекційних ускладнень, а у групі 2 – 11 (6,79%) (табл. 8).

Дані табл. 8 свідчать про відсутню статистично значущу міжгрупову відмінність у кількості виявлених генітоуринарних та інфекційних ускладнень у групі 1 по відношенню до групи 2. Водночас дані, наведені у табл. 4 і табл. 8, демонструють статистично значуще збільшення кількості гемотрансфузій у групі 1 по відношенню до групи 2.

У групі 2 було зафіксовано 1 (0,62%) летальний випадок (Clavien V) у ранній післяопераційний період. Не було виявлено статистично значущої міжгрупової різниці у кількості ускладнень Clavien V у групах 1 та 2 (p=1,000).

Далі більш детально проаналізовано типові ускладнення ЕРПЕ за групами.

Генітоуринарна група

Негерметичність ВУА (Clavien I) відзначено у 18 (18,18%) пацієнтів групи 1 та у 17 (10,49%) хворих групи 2. У групі 2 в 1 (0,62%) хворого з приводу негерметичності ВУА виконували цистоскопію із встановленням уретрального катетера на провіднику (Clavien IIIa). Незважаючи на фактично вищий процент хворих з даним ускладненням у групі 1 статистично значущої відмінності у кількості випадків виникнення негерметичності ВУА в порівнюваних групах виявлено не було ($\chi^2=3,128$, df=1; p=0,077).

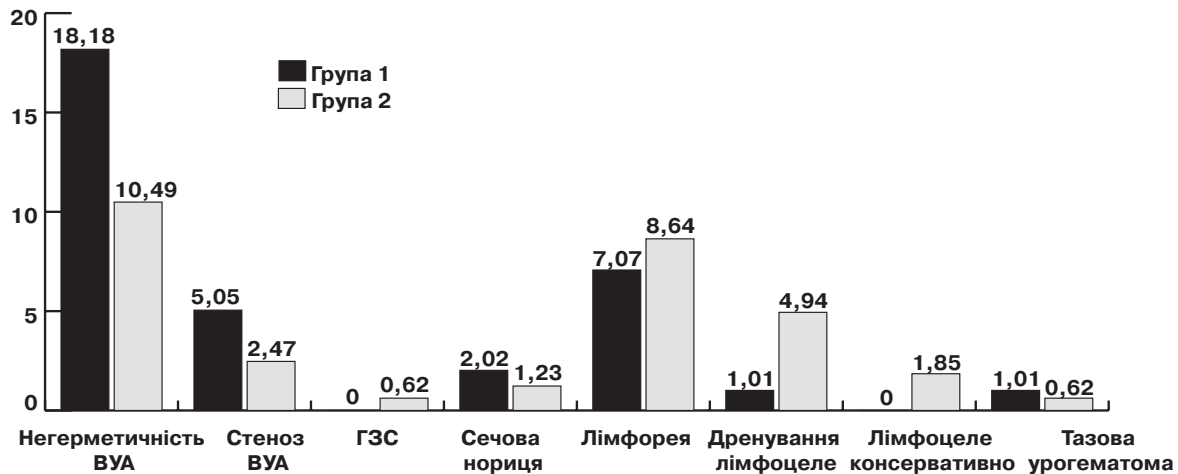
Стеноз ВУА було діагностовано у 5 (5,05%) хворих групи 1 та у 4 (2,47%) пацієнтів групи 2. Усі хворі перенесли оптич-

ну уретротомію (Clavien IIIa), у тому числі в 1 (1,01%) випадку у групі 1 у поєднанні із ТУР шийки сечового міхура. Не було виявлено статистично значущої міжгрупової різниці у кількості зафіксованих випадків формування стенозу ВУА в групах 1 та 2 (p=0,306).

Гостра затримка сечовипускання була задокументована лише в 1 (0,62%) пацієнта групи 2 (p=1,000), з приводу цього ускладнення виконували повторну катетеризацію СМ із подовженням часу перебування хворого у стаціонарі (Clavien I).

У групі 1 було зафіксовано 2 (2,02%), у групі 2 також 2 (1,23%) випадки утворення сечових норичць. У 2 (2,02%) пацієнтів групи 1 сечові норичці було ліквідовано консервативно. Отже, наведені стани згідно з класифікацією Clavien-Dindo визначаються як післяопераційні ускладнення Clavien II. Один (0,62%) випадок виникнення даного ускладнення у групі 2 потребував висічення сечової норичці при повторній госпіталізації із використанням загального знеболювання (Clavien IIIb). Ще в 1 (0,62%) випадку сечову норичцю ліквідовано шляхом пролонгованої катетеризації СМ і витримування тазових дренажів на тлі застосування антибактеріальної терапії (Clavien II). Статистично значущої міжгрупової відмінності у кількості виникнення сечових норичць у групах 1 та 2 виявлено не було (p=0,636).

Клінічно значущу лімфорей (Clavien I) відзначали у групі 1 у 7 (7,07%), а у групі 2 – в 14 (8,64%) випадках ($\chi^2=0,205$, df=1; p=0,651). У групі 1 в 1 (1,01%) пацієнта виконано черезшкірну пункцію лімфоцеле під УЗД контролем (Clavien IIIa). У групі 2 у 4 (2,47%) хворих було проведено черезшкірну пункцію лімфоцеле під УЗД контролем (Clavien IIIa), ще в 1 (0,62%) пацієнта лімфоцеле було роздреновано через шов виконаного під час проведення ЕРПЕ троакарного доступу з використанням місцевої інфільтративної анестезії (Clavien IIIa), а в 3 (1,85%) випадках лікування лімфоцеле проводили із застосуванням комплексу консервативних заходів (Clavien II).



Примітка: ВУА – везико-уретральний анастомоз; ГЗС – гостра затримка сечовипускання після видалення уретрального катетера.

Мал. 5. Розподіл генітоуринарних ускладнень, (%)

Отже, у групі 1 було зафіксовано утворення лімфоцеле в 1 (1,01%), а в групі 2 – у 8 (4,94%) пацієнтів. Не виявлено статистично значущої міжгрупової відмінності в загальній кількості зафіксованих випадків утворення ($p=0,160$), кількості роздренованих ($p=0,413$) та пролікованих консервативно ($p=0,291$) лімфоцеле після виконання ЕРПЕ у групах 1 та 2.

Утворення тазової урогематоми виявлено в 1 (1,01%) хворого групи 1, що потребувало хірургічного дренування урогематоми з використанням загального знеболювання (Clavien IIIb). У групі 2 в 1 (0,62%) пацієнта було діагностовано організовану урогематому малого таза, яку було ліквідовано шляхом заміни тазового дренажу на аналогічний більшого діаметру в умовах перев'язувальної з використанням місцевого інфільтративного знеболювання (Clavien IIIa). Статистично значущої міжгрупової відмінності у загальній кількості виявлених тазових урогематом у пацієнтів групи 1 та 2 не спостерігали ($p=1,000$).

Кількість генітоуринарних ускладнень та отримана міжгрупова статистична значущість проілюстровані в табл. 9.

Відповідно до даних, представлених у табл. 9, не було виявлено статистично значущої міжгрупової відмінності між групами 1 та 2 як у загальній кількості виникнення генітоуринарних ускладнень, так і у відношенні до частоти окремих складових цієї групи.

На мал. 5 графічно приведений розподіл генітоуринарних ускладнень у досліджуваних групах.

З даних табл. 9 та мал. 5 видно, що найбільш часто із ускладнень генітоуринарної групи виявляли негерметичність ВУА, а також прояви лімфорейї.

Інфекційна група

Гострий орхоепідиміт (Clavien II) у ранній післяопераційний період виявлено в 1 (1,01%) та 4 (2,47%) пацієнтів відповідно для груп 1 та 2 ($p=0,653$). Усі хворі отримували комплексну терапію, жодному з них хірургічне лікування з приводу післяопераційного орхоепідиміту не проводили.

У групі 1 у 3 (3,03%) пацієнтів післяопераційний період ускладнився симфізитом, у групі 2 таке ускладнення було зафіксоване в 1 (0,62%) хворого. Незважаючи на фактично вищу кількість післяопераційних симфізитів у групі 1, статистично значущої міжгрупової відмінності у кількості даного ускладнення у досліджуваних групах виявлено не було ($p=0,154$). У жодному клінічному випадку післяопераційний симфізит не був причиною проведення повторних хірургічних втручань або перебування пацієнта у відділенні інтенсивної терапії (Clavien II).

Одному (0,62%) пацієнту групи 2 виконано стентування нирки з приводу загострення хронічного пієлонефриту та формування карбункулу (Clavien IIIb). У групі 1 таких ускладнень зафіксовано не було ($p=1,000$).

Післяопераційні цистити (Clavien II) фіксували у 6 (6,06%) хворих групи 1 та у 2 (1,23%) пацієнтів групи 2. Лікування даного ускладнення включало комплекс консервативних заходів, жодному з пацієнтів хірургічні втручання не проводили. За кількістю даного ускладнення в групах 1 та 2 не було виявлено статистично значущої міжгрупової відмінності ($p=0,056$), проте можна очікувати окреслення останньої при подальшому збільшенні числа спостережень.

В 1 (0,62%) хворого групи 2 у ранній післяопераційний період виникло нагноєння троакарного доступу на тлі проведення антибактеріальної терапії, післяопераційна рана була дренована під час перев'язки (Clavien I). У групі 1 нагноєння післяопераційної рани зафіксовано не було ($p=1,000$).

У групі 1 були виявлені 1 (1,01%), а в групі 2 – 2 (1,23%) хворих із післяопераційним ускладненням у формі гострого пієлонефриту. Статистично значущої міжгрупової відмінності у виникненні пієлонефриту у групах 1 та 2 не виявлено ($p=1,000$).

В 1 (1,01%) пацієнта групи 1 у післяопераційний період було виявлено ознаки тазової лімфаденопатії з наступним виконанням ексцизійної біопсії паховинних лімфатичних вузлів справа із використанням внутрішньовенного знеболювання (Clavien IIIb). За даними морфологічного дослідження пухлинне враження представлених лімфатичних вузлів не визначали. У групі 2 такі ускладнення не фіксували ($p=0,379$).

Неврологічна група

Неврологічні ускладнення констатовано у 3 (3,03%) хворих групи 1, а у пацієнтів групи 2 вони були відсутніми. Незважаючи на це статистично значущої міжгрупової відмінності у кількості неврологічних ускладнень між групами 1 та 2 виявлено не було ($p=0,054$). Серед виявлених ускладнень зафіксовано 1 (1,01%) випадок периферійної нейропатії у формі попереково-крижової радикулопатії (Clavien I; $p=0,379$) та 2 (2,02%) випадки виникнення френікус-синдрому (Clavien I; $p=0,143$).

Гастроінтестинальна група

В обох групах було зафіксовано по 2 випадки виникнення післяопераційних ускладнень гастроінтестинальної групи: 2,02% та 1,23% для груп 1 та 2 відповідно. У групі 1 в одного (1,01%) хворого у результаті виконання ЛРПЕ виникла прямокишкова сечова нориця, з приводу чого пацієн-

Розподіл ускладнень у пацієнтів обох груп

Ускладнення	Група 1		Група 2	
	Абс. число	%	Абс. число	%
<i>Інфекційна група</i>	12	12,12	11	6,79
• Орхоепідиміт	1	1,01	4	2,47
• Симфізит	3	3,03	1	0,62
• Карбункул нирки	0	-	1	0,62
• Нагноєння рани	0	-	1	0,62
• Цистит	6	6,06	2	1,23
• Пієлонефрит	1	1,01	2	1,23
• Тазова лімфаденопатія	1	1,01	0	-
<i>Кардіocereбрульмональна група</i>	1	1,01	2	1,23
• Гострий коронарний синдром	1	1,01	0	-
• ТЕЛА*	0	-	1	0,62
• Гострий тромбоемболіт вен нижніх кінцівок	0	-	1	0,62
<i>Гастроінтестинальна група</i>	2	2,02	2	1,23
• Прямокишкова нориця	2	2,02	0	-
• Тонкокишкова нориця	0	-	1	0,62
• Кишкова непрохідність	0	-	1	0,62
<i>Неврологічна група</i>	3	3,03	0	-
• Френікус-симптом	2	2,02	0	-
• Поперекова радикулопатія	1	1,01	0	-

Примітка: * – тромбоемболія легеневої артерії.

Таблица 11

Поширеність ускладнень PPE за Clavien-Dindo

Градациї ускладнень	Група 1		Група 2	
	Абс. число	%	Абс. число	%
«Малі» ускладнення (I–II ступінь за Clavien-Dindo)	58	58,59	58	35,80
I ступінь	28	28,28	32	19,75
II ступінь	30	30,30	26	16,05
«Великі» ускладнення (III–V ступені за Clavien-Dindo)	11	11,11	17	10,49
III ступінь	10	10,10	16	9,88
IV ступінь	1	1,01	0	-
V ступінь	0	-	1	0,62

ту було виконано сигмостомію з ушиванням нориці прямої кишки (Clavien IIIb), в іншого (1,01%) пацієнта вже після проведення ЕЕРПЕ також утворилась прямокишкова нориця, остання була ліквідована в ході наступних хірургічних операцій з використанням загального знеболювання (Clavien IIIb).

У групі 2 в 1 (0,62%) хворого після виконання ЕЕРПЕ утворилась тонкокишкова нориця, з діагностичною метою пацієнту спочатку було виконано лапароскопічну ревизию, а потім ліквідацію тонкокишкової нориці з лапаротомного доступу (Clavien IIIb). В іншого пацієнта (0,62%) після ЕЕРПЕ виникла кишкова непрохідність з наступним формуванням виразки товстого кишечника та перитоніту, з приводу чого хворому було проведено лапаротомію, ревизию органів черевної порожнини з подальшим відновленням цілісності кишечника (Clavien IIIb).

Статистично значущої міжгрупової відмінності за кількістю гастроінтестинальних ускладнень у групах 1 та 2 виявлено не було ($p=0,636$).

Кардіocereбрульмональна група

В одного (1,01%) хворого групи 1 виник гострий коронарний синдром (Clavien IV), для подальшого лікування пацієнта було переведено до кардіореанімаційного відділення профільної лікувальної установи.

На 2-у добу післяопераційного періоду помер один (0,62%) пацієнт групи 2, причиною смерті стала гостра серцево-судинна недостатність, яка клінічно була зумовлена ТЕЛА (Clavien V). В іншого (0,62%) хворого виник гострий тромбоемболіт поверхневих вен обох нижніх кінцівок, лікування цього ускладнення проводили консервативно (Clavien II).

Отже, кардіocereбрульмональна група представлена поодинокими післяопераційними ускладненнями без міжгрупової статистично значущої відмінності у досліджуваних групах хворих ($p=1,000$).

У групі 2 було зафіксовано 2 (1,23%) випадки гострих післяопераційних кровотеч, з яких в 1 (0,62%) хворого виникла потреба в екстреному виконанні відкритої ревізії порожнини малого таза (Clavien IIIb), а в іншому випадку (0,62%) крово-

Кількість ускладнень, які припадали на одного хворого

Кількість ускладнень	Група 1		Група 2	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Одне	20	20,2	41	25,31
Два	10	10,1	11	6,79
Три	5	5,05	4	2,47
Чотири і більше	3	3,03	0	0
Загалом хворих	38 (38,38%)		56 (34,57%)	

теча була купована консервативно (Clavien II). Статистично значущої міжгрупової відмінності в кількості післяопераційних кровотеч виявлено не було ($p=0,527$).

Дані про ускладнення пацієнтів обох груп наведено у табл. 10.

У ранній післяопераційний періоді нетримання сечі було задокументовано у 34 (34,34%) пацієнтів групи 1 та у 43 (26,54%) хворих групи 2. Не було виявлено статистично значущої міжгрупової різниці у кількості хворих з післяопераційним нетриманням сечі у досліджуваних групах ($\chi^2=1,798$, $df=1$; $p=0,181$).

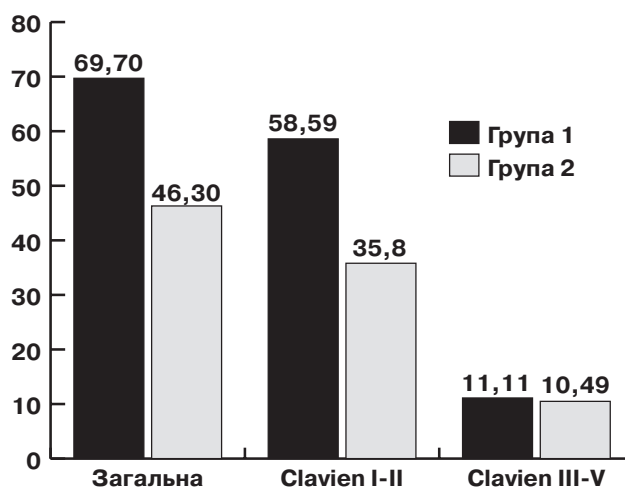
У 3 (3,03%) хворих групи 1 та в 1 (0,62%) хворого групи 2 ($p=0,154$) зафіксовано проведення хірургічних операцій з приводу нетримання сечі у віддалений післяопераційний періоді в умовах клініки при повторних госпіталізаціях. Нижче наведено поширеність післяопераційних ускладнень у пацієнтів обох груп згідно з класифікацією Clavien-Dindo (табл. 11).

В обох групах переважно зустрічали «малі» ускладнення (Clavien I–II), а саме: 58 (58,59%) та 58 (35,8%) у групах 1 та 2 відповідно.

Поширеність виникнення «великих» ускладнень (Clavien III–V) становила 11 (11,11%) та 17 (10,49%) відповідно у групах 1 та 2.

Під час міжгрупового порівняння виявлено статистично значуще збільшення у групі 1 по відношенню до групи 2 загальної поширеності післяопераційних ускладнень ($\chi^2=13,605$, $df=1$; $p<0,001$) та поширеності «малих» ускладнень ($\chi^2=12,918$, $df=1$; $p<0,001$). Відмінність у поширеності «великих» ускладнень статистично значущою не була ($\chi^2=0,024$, $df=1$; $p=0,876$) (мал. 6).

У досліджуваних групах в одного хворого могли спостерігати більше одного ускладнення як того самого, так і різного ступеня тяжкості у різні проміжки післяопераційного пері-



Мал. 6. Поширеність післяопераційних ускладнень у пацієнтів обох груп

оду, кількість ускладнень, що припадали на одного хворого наведена у табл. 12.

Згідно з даними табл. 12, не було виявлено статистично значущої міжгрупової відмінності у кількості хворих, в яких виникли післяопераційні ускладнення у групі 1 по відношенню до групи 2 ($\chi^2=0,388$, $df=1$; $p=0,534$). Проте необхідно зазначити, що кількість хворих, у яких було виявлено більше одного післяопераційного ускладнення у групі 2 була нижчою за таку у групі 1, а пацієнтів з чотирма або більше післяопераційними ускладненнями у групі 2 взагалі не констату-

Таблица 13

Патоморфологічні результати ЕРПЕ

Показники	Група 1		Група 2	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Сумарний індекс Глісона:				
≤6	68	68,69	96	59,26
7	20	20,20	58	35,80
8	6	6,06	4	2,47
9	1	1,01	0	-
0	4	4,04	4	2,47
Патологічна стадія:				
pT1a-c	5	5,05	7	4,32
pT2a	18	18,18	30	18,52
pT2b	19	19,19	35	21,60
pT2c	53	53,54	86	53,09
pT0	4	4,04	4	2,47

вали. Отже, структура хворих із післяопераційними ускладненнями у досліджуваних групах різнилась.

Результати морфологічного дослідження видаленого в результаті виконання ЕРПЕ макропрепарату у хворих обох груп наведені у табл. 13.

Відповідно до наведених у табл. 13 даних не було відзначено статистично значущої міжгрупової відмінності у кількості хворих з патологічною стадією pT1a-c ($p=0,770$), стадією pT2a ($\chi^2=0,005$, $df=1$; $p=0,946$), стадією pT2b ($\chi^2=0,218$, $df=1$; $p=0,641$), стадією pT2c ($\chi^2=0,005$, $df=1$; $p=0,944$), або статусом pT0 ($p=0,483$) у групах 1 та 2.

У хворих, в яких після проведення ЕРПЕ було підтверджено діагноз РПЗ, БхР при медіані часу спостереження у групі 1 54 [47; 61] міс (95% ДІ від 51,47 до 55,53 міс) виявлено у 22 (23,16%). У групі 2 медіана часу спостереження становила 32 [27; 39] міс (95% ДІ від 30 до 33 міс), а БхР було діагностовано у 30 (18,99%) пацієнтів. Не було виявлено статистично значущої міжгрупової відмінності у частоті БхР у групах 1 та 2 ($\chi^2=0,632$, $df=1$; $p=0,427$).

Слід зазначити, що фактично вища кількість хворих, у яких було констатовано настання БхР, у групі 1 може бути пояснена довшим часом спостереження за хворими – така ситуація очевидна, враховуючи те, що ЕРПЕ у групі 1 виконували з 2012 до 2014 р., а ЕРПЕ групи 2 – з 2015 до 2016 р. Отже, можна зробити висновок, що обидві групи ілюструють співставні онкологічні результати.

ВИСНОВКИ

На етапі становлення ендоскопічної радикальної простатектомії (ЕРПЕ) в ДУ «Інститут урології НАМН України» більшою мірою прослідковуються ознаки переважання актив-

Влияние накопления опыта выполнения эндоскопической радикальной простатэктомии на ее результаты у больных локализованным раком предстательной железы в условиях ГУ «Институт урологии НАМН Украины» на протяжении пятилетнего периода **С.А. Возианов, С.Н. Шамраев, А.Н. Леоненко**

Цель исследования: изучение и сравнительный анализ результатов радикального хирургического лечения у больных локализованным раком предстательной железы (РПЖ), перенесших эндоскопическую радикальную простатэктомию (ЭРПЭ) на условных этапах внедрения и становления этих методик в клинике.

Материалы и методы. Осуществлена оценка результатов лечения локализованного РПЖ у 261 пациента, которые перенесли ЭРПЭ в клинике ГУ «Институт урологии НАМН Украины» в течение 2012–2016 г. включительно. Больные были разделены на две группы по деперсонифицированному календарному принципу. В группу 1 вошли 99 (37,93%) пациентов, которым ЭРПЭ выполняли в период с 2012 по 2014 г. (условный этап внедрения ЭРПЭ в клинике). В группу 2 – 162 (62,07%) пациента, перенесших ЭРПЭ в период с 2015 по 2016 г. (условный этап становления ЭРПЭ в клинике). Проанализированы клинические, лабораторные, расчетные и патоморфологические сведения по каждому больному. Данные обработаны методами дескриптивной, параметрической и непараметрической статистики (t-тест Стьюдента, U-критерий Манна–Уитни, χ^2 Пирсона) и др.

Результаты. Пациенты в группах 1 и 2 статистически значимо не отличались по возрасту ($p=0,342$), массой тела ($p=0,839$), значению общего ПСА перед проведением хирургического лечения ($p=0,464$), объемом предстательной железы (ПЖ) ($p=0,507$), наличием средней доли ПЖ более 1 см ($p=0,828$) или п/о койко-днем ($p=0,613$).

В группе 1 выявлено статистически значимое увеличение количества больных, которым до выполнения ЭРПЭ проводили неoadьювантную терапию по отношению к группе 2 ($p=0,012$). Частота проведения гемотрансфузий составила 17,17% vs 6,79%, объем интраоперационной кровопотери – 500 [235; 800] vs 250 [150; 400] мл, ме-

ной хірургічної тактики лікування локалізованого раку передміхурової залози (РПЗ) з використанням ЕРПЕ, на відміну від етапу впровадження, коли лікування хворих на локалізований РПЗ частіше розпочинали з проведення неадьювантної терапії ($p=0,012$), а вже потім проводили хірургічне лікування.

Надбання досвіду зумовило статистично значуще зменшення часу післяопераційної катетеризації сечового міхура ($p=0,018$), об'єму інтраопераційної крововтрати ($p<0,001$) та частоти проведення гемотрансфузій ($p=0,009$) у групі етапу становлення порівняно з групою етапу впровадження ЕРПЕ.

Не виявлено відмінності у частоті супутньої патології, за виключенням того, що пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу частіше оперували вже на етапі становлення ЕРПЕ у клініці ($p=0,047$). Тобто, із надбанням досвіду колективом клініки хірургічну допомогу почали отримувати хворі із очікувано вищим ризиком післяопераційних негативних подій.

Встановлено, що структура розподілу пацієнтів за кількістю післяопераційних ускладнень різнилась: так, кількість пацієнтів, у яких було виявлено більше одного післяопераційного ускладнення у групі етапу впровадження ЕРПЕ у клініці була вищою за таку у групі етапу становлення ЕРПЕ, а хворих із чотирма або більше післяопераційними ускладненнями в останній взагалі не фіксували.

Надбання досвіду виконання ЕРПЕ колективом клініки сприяло зниженню загальної поширеності виникнення післяопераційних ускладнень ($p<0,001$), а також поширеності «малых» (Clavien I–II) післяопераційних ускладнень ($p<0,001$).

Ускладненням, яке найбільш часто виявляли у досліджуваних хворих в обох групах, є післяопераційна негерметичність везикоуретрального анастомозу (ВУА), що потребує покращення техніки формування ВУА під час ЕРПЕ.

діана времени катетеризации мочевого пузыря (МП) была 12 [9; 15] vs 11 [8; 14] суток и ΔНв составляла -24 [-33; -14] vs -19 [-28,25; -11] г/л в группах 1 vs 2 соответственно. Было выявлено 69 осложнений в группе 1 у 38 (38,38%) пациентов и 75 осложнений в группе 2 у 56 (34,57%) больных.

У пацієнтів преобладали генитоуринарні ускладнення, розповсющеність яких у групі 1 становила 34,34%, а в групі 2 – 29,01%. Из всей совокупности послеоперационных осложнений самую высокую частоту возникновения имела послеоперационная негерметичность везикоуретрального анастомоза (ВУА): 18,18% для группы 1 и 10,49% для группы 2. В обеих группах преобладали «малые» осложнения (Clavien I–II) 58,59% и 35,8%, а «большие» осложнения (Clavien III–IV) были зафиксированы у 11,11% и 10,49% в группах 1 и 2 соответственно. Количество больных, у которых возникли послеоперационные осложнения, в исследуемых группах было сопоставимым ($p=0,534$), однако их распределение отличалось.

Заключение. Приобретение опыта в выполнении эндоскопической радикальной простатэктомии (ЭРПЭ) сотрудниками института привело к статистически значимому уменьшению времени послеоперационной катетеризации мочевого пузыря ($p=0,018$), объема интраоперационной кровопотери ($p<0,001$), частоты проведения гемотрансфузий ($p=0,009$), снижению общей распространенности возникновения послеоперационных осложнений ($p<0,001$), а также распространенности «малых» (Clavien I–II) послеоперационных осложнений ($p<0,001$) без статистически значимого влияния на аналогичный показатель относительно «больших» (Clavien III–V) послеоперационных осложнений ($p=0,876$) в группе этапа становления по отношению к группе условного этапа внедрения ЭРПЭ. Осложнением, которое наиболее часто диагностировали у исследуемых больных в обеих группах, является послеоперационная негерметичность везикоуретрального анастомоза (ВУА), что требует улучшения техники формирования ВУА во время ЭРПЭ.

Ключевые слова: локализованный рак предстательной железы, эндоскопическая, лапароскопическая, экстраперитонеальная радикальная простатэктомия, осложнения, результаты.

Influence of experience of endoscopic radical prostatectomy for its results in patients with localized prostate cancer in clinic of SI «Institute of urology of NAMS Ukraine» during the five-year term S.O. Vozianov, S.M. Shamrayev, A.M. Leonenko

The objective: The purpose of our study is to research and compare the results of radical surgical treatment of patients with localized prostate cancer (PC) undergoing endoscopic radical prostatectomy (ERP) at the conditional stages of «implementation» and the «becoming» of these techniques in the clinic.

Materials and methods. There were implemented an assessment of the results of treatment of localized PC of 261 patients who had undergone ERP in the clinic of the SI «Institute of Urology of NAMS Ukraine» during 2012–2016 years inclusively. The patients were divided into two groups according to the depersonalized calendar principle. Group 1 included 99 (37,93%) patients who had been performed ERP in the period from 2012 till 2014 years (the conditional stage of ERP «implementation» in the clinic). Group 2 included 162 (62,07%) patients who had been undergone ERP in the period from 2015 till 2016 years (the conditional stage of ERP «becoming» in the clinic). The clinical, laboratory, computational and pathomorphological data for each patient were analyzed. The data were processed using descriptive, parametric and nonparametric statistics (t-test, Mann-Whitey test, χ^2 Pearson) and others.

Results. Patients in groups 1 and 2 were not significantly different in age ($p=0,342$), body weight ($p=0,839$), total PSA before surgical treatment ($p=0,464$), prostate volume ($p=0,507$), the presence of middle lobe of prostate more than 1 sm ($p=0,882$) or postoperative hospital stay ($p=0,613$). A statistically significant increasing of the number of patients, who had been underwent neoadjuvant therapy before performing ERP, were revealed in group 1 in relation to group 2

($p=0,012$). Frequency of haemotransfusions was 17,17% vs 6,79%, the volume of intraoperative blood loss was 500 [235; 800] vs 250 [150; 400] ml, median time for catheterization of the bladder was 12 [9; 15] vs 11 [8; 14] days and Δ Hb was -24 [-33; -14] vs -19 [-28,25; -11] g/l in group 1 vs 2, accordingly. There were 69 complications in group 1 of 38 (38,38%) patients and 75 complications in group 2 of 56 (34,57%) patients.

Genitourinary complications were prevalent in both cohorts of patients, dissemination of which in group 1 was 34,34%, and in group 2 – 29,01%. Leakage of VUA had the highest incidence rate of the total complexity of the complications: 18,18% for group 1 and 10,49% for group 2. The «small» complications (Clavien I-II) were dominated in both groups: 58,59% and 35,8%, while the «major» complications (Clavien III-IV) were fixed at 11,11% and 10,49% in groups 1 and 2, respectively. The number of patients with complications in the studied groups was comparable ($p=0,534$), however, their distribution varied.

Conclusions. The acquisition of experience in the performing of ERP by the staff of the institute led to a statistically significant reduction of the time of catheterization of the bladder ($p=0,018$), the volume of intraoperative blood loss ($p<0,001$), the frequency of conducting haemotransfusion ($p=0,009$), decreasing of the general prevalence of postoperative complications ($p<0,001$), as well as the prevalence of «small» (Clavien I–II) postoperative complications ($p<0,001$) without statistically significant difference on the similar indicator for «major» (Clavien III–V) postoperative complications ($p=0,876$) in the group of the conditional stage of ERP formation relative to the group of the conditional stage of ERP «implementation». The complication which was most often diagnosed in patients in both groups, had been the leakage of VUA. That required to improve of the technique of the formation of VUA during ERP.

Key words: localized prostate cancer, endoscopic, laparoscopic, extraperitoneal radical prostatectomy, complications, results.

Сведения об авторах

Возианов Сергей Александрович – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а

Шамраев Сергей Николаевич – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а

Леоненко Андрей Николаевич – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а.

E-mail: leonforworkandall@gmail.com.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Nezhat F. Triumphs and controversies in laparoscopy: the past, the present, and the future / F. Nezhat // JLS. – 2003. – Vol. 7, № 1. – P. 1.
- Georg kelling (1866–1945) / M. Hatzinger, J.K. Badawi, A. Häcker [et al.] // Der Urologe. – 2006. – Vol. 45, № 7. – P. 868–871.
- Kelley Jr W.E. The evolution of laparoscopy and the revolution in surgery in the decade of the 1990s / W.E. Kelley Jr // JLS. – 2008. – Vol. 12, № 4. – P. 351.
- Vecchio R. History of laparoscopic surgery / R. Vecchio, B.V. MacFayden, F. Palazzo // Panminerva Med. – 2000. – Vol. 42, № 1. – P. 87–90.
- Litynski G.S. Endoscopic surgery: the history, the pioneers / G.S. Litynski // World J Surg. – 1999. – Vol. 23, № 8. – P. 745–753.
- Semm K. Endoscopic appendectomy / K. Semm // Endoscopy. – 1983. – Vol. 15, № 2. – P. 59–64.
- Sweeney K.J. Moving from open to laparoscopic appendectomy / K.J. Sweeney, F.B.V. Keane // Br J Surg. – 2003. – Vol. 90, № 3. – P. 257–258.
- Walker Reynolds J. The first laparoscopic cholecystectomy / J. Walker Reynolds // JLS. – 2001. – Vol. 5, № 1. – P. 89.
- Laparoscopic radical prostatectomy: initial short-term experience / W.W. Schuessler, P.G. Schulam, R.V. Clayman, L.R. Kavoussi // Urology. – 1997. – Vol. 50, № 6. – P. 854–857.
- Raboy A. Initial experience with extraperitoneal endoscopic radical retropubic prostatectomy / A. Raboy, G. Ferzli, P. Albert // Urology. – 1997. – Vol. 50, № 6. – P. 849–853.
- Robotically assisted laparoscopic radical prostatectomy: feasibility study in men / G. Pasticier, J.B. Rietbergen, B. Guillonneau [et al.] // Eur Urol. – 2001. – Vol. 40, № 1. – P. 70–74.
- The learning curve for laparoscopic radical prostatectomy: an international multicenter study / F.P. Secin, C. Savage, C. Abbou [et al.] // J Urol. – 2010. – Vol. 184, № 6. – P. 2291–2296.
- Analysis of the pentafecta learning curve for laparoscopic radical prostatectomy / D.W. Good, G.D. Stewart, J.U. Stolzenburg, S.A. McNeill // World J Urol. – 2014. – Vol. 32, № 5. – P. 1225–1233.
- Superior quality of life and improved surgical margins are achievable with robotic radical prostatectomy after a long learning curve: a prospective single-surgeon study of 1552 consecutive cases / J.E. Thompson, S. Egger, M. Böhm [et al.] // Eur Urol. – 2014. – Vol. 65, № 3. – P. 521–531.
- Laparoscopic radical prostatectomy outcome data: how should surgeon's performance be reported? A retrospective learning curve analysis of two surgeons / S. Mason, M. Van Hemelrijck, A. Chandra [et al.] // Ecanermediscience. – 2016. – Vol. 10. – P. 651.
- Learning curve of minimally invasive radical prostatectomy: comprehensive evaluation and cumulative summation analysis of oncological outcomes / A. Sivaraman, R. Sanchez-Salas, D. Praprotich [et al.] // Urol Oncol Semin Orig Investig. – 2017. – Vol. 35, № 4. – P. 149.e1–149.e6.
- The Australian laparoscopic radical prostatectomy learning curve / M. Handmer, C. Chabert, R. Cohen [et al.] // ANZ J Surg. – 2017. – Vol. 8, № 1–2. – P. 100–103.
- pT0 prostate cancer after radical prostatectomy / J.L. Gross, T.A. Masterson, L. Cheng, P.A. Johnstone // J Surg Oncol. – 2010. – Vol. 102, № 4. – P. 331–333.
- Stage pT0 after radical prostatectomy: a diagnostic dilemma / S. Schirrmacher, P. Kallidonis, L.-C. Horn [et al.] // World J Urol. – 2015. – Vol. 33, № 9. – P. 1291–1296.
- Evaluation of pT0 prostate cancer in patients undergoing radical prostatectomy / D.M. Moreira, B. Gershman, L.J. Rangel [et al.] // BJU Int. – 2016. – Vol. 118, № 3. – P. 379–383.
- Sobin L.H. TNM classification of malignant tumours / L.H. Sobin, M.K. Gospodarowicz, C. Wittekind. – New York: John Wiley & Sons, 2011. – 310 p.
- Возіанов С.О. Порівняльний аналіз периопераційних клінічних даних та динаміки змін периферичної гемограмі у хворих на локалізований рак передміхурової залози, що перенесли позадулонну та ендоскопічну радикальну простатектомію / С.О. Возіанов, С.М. Шамраєв, А.М. Леоненко // Здоров'я чоловіка. – 2017. – Т. 62, № 3. – С. 116–123.
- Dindo D. Classification of surgical complications: a new proposal with

- evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey / D. Dindo, N. Demartines, P.A. Clavien // *Ann Surg.* – 2004. – Vol. 240, № 2. – P. 205–213.
24. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience / P.A. Clavien, J. Barkun, M.L. de Oliveira [et al.] // *Ann Surg.* – 2009. – Vol. 250, № 2. – P. 187–196.
25. Prospective evaluation with standardised criteria for postoperative complications after robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy / G. Novara, V. Ficarra, C. D'Elia [et al.] // *Eur Urol.* – 2010. – Vol. 57, № 3. – P. 363–370.
26. Бишовець С.М. Поєднання субарахноїдальної блокади та термінальної анестезії діафрагми для знеболювання лапароскопічних операцій / С.М. Бишовець // *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика.* – 2013. – Т. 1, № 22. – С. 10–14.
27. Periprostatic inflammation as a risk factor for the development of vesico-urethral stenosis after radical prostatectomy / M.B. Chibichyan, M.I. Kogan, T.O. Lapteva [et al.] // *Урология.* – 2015. – № 6. – С. 52–57.
28. Rocco N.R. An update on best practice in the diagnosis and management of post-prostatectomy anastomotic strictures / N.R. Rocco, J.M. Zuckerman // *Ther Adv Urol.* – 2017. – Vol. 9, № 5. – P. 99–110.
29. Гржибовский А.М. Описательная статистика с использованием пакетов статистических программ Statistica и SPSS / А.М. Гржибовский, С.В. Иванов, М.А. Горбатова // *Наука и здравоохранение.* – 2016. – № 1. – С. 7–23.
30. Гржибовский А.М. Анализ количественных данных для двух независимых групп / А.М. Гржибовский // *Экология человека.* – 2008. – № 2. – С. 54–61.
31. Гржибовский А.М. Сравнение количественных данных двух независимых выборок с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS: параметрические и непараметрические критерии / А.М. Гржибовский, С.В. Иванов, М.А. Горбатова // *Наука и здравоохранение.* – 2016. – № 2. – С. 5–28.
32. Унгуряну Т.Н. Краткие рекомендации по описанию, статистическому анализу и представлению данных в научных публикациях / Т.Н. Унгуряну, А.М. Гржибовский // *Экология человека.* – 2011. – № 5. – С. 55–60.

Статья поступила в редакцию 12.06.2018