

На правах рукописи

УДК: А61В17/00

А61N5/00

ЧЕРНЫШЕВ ИГОРЬ ВЛАДИСЛАВОВИЧ

**"Оптимизация подходов диагностики и лечения
рака мочевого пузыря"**

14.00.40 (урология)

14.00.33 (общественное здоровье и здравоохранение)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Москва - 2004

Работа выполнена в НИИ урологии МЗ РФ, Национальном НИИ общественного здоровья РАМН, Липецком областном онкологическом диспансере.

Научные консультанты: доктор медицинских наук,
профессор О. И. Аполихин,
доктор медицинских наук,
профессор Е.П. Какорина

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук,
профессор, Н.Ф. Сергиенко.
доктор медицинских наук,
профессор А.Д. Каприн.
доктор медицинских наук,
М.В. Авксентьева.

Ведущее учреждение: Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НИИ урологии МЗ РФ

Защита состоится « »2004 года вчасов

на заседании Диссертационного совета Д 208.056.01 в НИИ урологии МЗ РФ по адресу:
105425, Москва, ул. 3-я Парковая, д. 51.

Автореферат разослан « ».....2004 г.

Ученый секретарь

Диссертационного совета Д 208.056.01

при НИИ урологии МЗ РФ,

доктор медицинских наук

Т.С. Перепанова

Общая характеристика работы

Актуальность темы

На современном этапе социально-политического и экономического развития нашей страны оптимальное управление и организация медицинской помощи с целью повышения её качества и экономической эффективности возможны только на основе стандартизации диагностических и лечебных подходов. Законодательной базой этого являются постановление Правительства РФ № 1096 от 11.09.1998г., решение Коллегии МЗ РФ № 14/43/6-11 от 03.12.1997г., приказы МЗ РФ № 12/2 от 19.01. 1998 г., № 354 от 08.12.1999 г., № 303 от 03.08. 1999 г.

В настоящее время, несмотря на большое количество публикаций, методических рекомендаций и диссертаций, необходимые данные для принятия их в виде нормативов лечебно-диагностического процесса практически отсутствуют. В то же время, ведомствами и организациями здравоохранения в разных регионах России постоянно ведется разработка нормативных документов, часто взаимоисключающих друг друга и не связанных единым методологическим подходом, что неизбежно приводит к неэффективному использованию имеющихся ресурсов и возможностей отрасли. Прямое же копирование зарубежной методологии не отвечает условиям отечественной медицинской практики и нецелесообразно. (Шевченко Ю.Л., 2001; Вялков А.И., 2002; Воробьев П.А., 2002)

Создание системы стандартизации в здравоохранении позволит значительно активнее влиять на лечебно-диагностический процесс, используя не только статистические данные и финансовые рычаги, но и стандартизацию, как средство объективной оценки и управления качеством медицинской помощи. Данная тема требует детального анализа, глубокого изучения и обобщения.

Всё это в полной мере относится и к организации в России медицинской помощи при раке мочевого пузыря, заболеваемость которым постоянно растет. Среди новообразований мочевых органов опухоли мочевого пузыря занимают первое место и составляют 70% (Матвеев Б.П. и соавторы, 2001; Чиссов В.И. и соавторы, 2002).

Несмотря на современные достижения медицины и возможности ранней диагностики, в России остается высокой доля больных раком мочевого пузыря с 4 стадией процесса. Так в 1990 году она была установлена в 11,9% случаев, а в 2001 году 12,4%. Это связано, как с поздней обращаемостью пациентов за медицинской помощью, так и с несвоевременной постановкой диагноза. Количество же больных с 1 и 2 стадией рака увеличилось за последние годы незначительно (в 1990 году и 2001 году было взято на учет

39,4% и 47,5% пациентов соответственно). В тоже время, при сравнении количества больных с 4 стадией опухолевого процесса и летальности на первом году установлена недостаточная обоснованность определения распространенности заболевания. Так, из числа впервые выявленных больных раком мочевого пузыря, в 2001 году в течение первого года умерло более чем в 2,1 раза больше пациентов, чем было зарегистрировано с 4 стадией процесса. (Чиссов В.И. и соавт., 2002)

Несмотря на многообразие методов лечения рака мочевого пузыря, результаты остаются малоутешительными. По сводным данным, 5-летняя продолжительность жизни больных при T1 стадии составляет 70 - 90%, при T2 стадии - 60-70 %, при T3 - 30 - 50 %, а при T4 стадии - от 0 до 10%.

Рак мочевого пузыря - это заболевание всей его слизистой, при этом у 40 - 85 % больных инвазивным раком имеются микрометастазы в регионарных лимфоузлах. Для воздействия на всю слизистую мочевого пузыря и возможные метастазы необходимо применение комбинированного и комплексного лечения с использованием хирургического, лучевого и химио-иммуно-терапевтического компонента (Raghavan D. et al., 1990; Матвеев Б.П. и соавт., 1995; Карякин О.Б. и соавт., 1996). В современной литературе имеются противоречивые данные об эффективности разных видов диагностики и лечения рака мочевого пузыря, однако, до сих пор нет единой тактики. Это связано как с проблемой терапии злокачественных опухолей вообще, так и с факторами характерными для этой локализации. К ним относятся анатомические и физиологические особенности мочевого пузыря, биологические свойства опухоли, стадия и степень злокачественности, склонность к рецидивированию, множественность поражения слизистой, возрастом и наличием сопутствующей патологии у больных. Все это создает значительные трудности в оптимальном подборе радикальной терапии.

Диагностикой и лечением больных злокачественными новообразованиями мочевыделительных органов в нашей стране занимаются урологи и онкологи. Последние, опираясь на систему онкологических диспансеров, имеют возможность широко применять комбинированную и комплексную терапию. Но онкологи, в силу специфики организации онкологической помощи в России, не заняты первичной диагностикой злокачественных опухолей, а специализированных отделений для их лечения в стране не хватает. Урологи же часто не обладают возможностью применения адекватной комплексной и комбинированной терапии с использованием химиолучевого компонента. В тоже время, лечебно-профилактические учреждения России в связи с современным социально экономическим положением имеют разное оснащение и возможности в проведении лечебно-

диагностического процесса при раке мочевого пузыря. Также отличается их кадровый состав и квалификация специалистов. В результате, зачастую, проводятся неадекватные или необоснованные лечебно-диагностические мероприятия, происходит ненужное дублирование медицинских услуг. Это в итоге приводит к затягиванию диагностики, позднему началу и погрешностям в терапии, к ухудшению отдаленных результатов лечения рака мочевого пузыря, нерациональному расходованию финансовых средств. Внедрение стандартизации в лечебно-диагностический процесс при злокачественных новообразованиях мочевого пузыря призвано решить эти серьезные проблемы.

Создание единой системы стандартизации позволит значительно улучшить управление здравоохранением, обеспечит её целостность при единых подходах к планированию, нормированию, лицензированию и сертификации. Отсутствие стандартизации тормозит дальнейшее внедрение в практику медицинского страхования, затрудняет стратегическое планирование, регулирование и контроль затрат на лечебно-профилактическую деятельность. Стандартизация диагностических и лечебных подходов даст возможность оптимизировать лечебно-диагностический процесс, повысить качество медицинской помощи, рационально использовать кадры и материальные ресурсы.

Важнейшим звеном современного здравоохранения является контроль качества лечебно-диагностического процесса. Это особенно актуально в связи с внедрением страховой медицины и учащением случаев юридических конфликтов между страховыми компаниями и лечебно-профилактическими учреждениями, а также между врачами и их пациентами. Экспертиза качества медицинской помощи конкретному больному предусматривает сопоставление с нормативами, которые содержат унифицированный набор и объем диагностических и лечебных мероприятий, а также требования к срокам и результатам лечения при конкретных нозологических формах.

Таким образом, проблема стандартизации диагностических и лечебных подходов при раке мочевого пузыря представляет собой не только серьезную медицинскую, но и большую социально-экономическую и юридическую проблему государственного масштаба. На сегодняшний день она является трудной и не решенной задачей. Все это и определяет актуальность темы, которой посвящена предлагаемая работа.

Цель настоящего исследования: улучшение результатов лечения больных раком мочевого пузыря на основе разработки рационального, научно-обоснованного нормативного документа, регламентирующего диагностические и лечебные подходы и позволяющего оптимизировать лечебно-диагностический процесс.

Задачи исследования:

1. Провести анализ заболеваемости, смертности и основных показателей специализированной помощи населению России при раке мочевого пузыря.
2. Провести анализ современного состояния организации медицинской помощи при раке мочевого пузыря в Российской Федерации и разработать этапы её оказания.
3. Выявить причины тактических ошибок диагностики и лечения рака мочевого пузыря.
4. Обосновать необходимость регулярного диспансерного наблюдения, реабилитации больных после специального лечения рака мочевого пузыря и определить объемы медицинской помощи и периодичность диспансерных осмотров.
5. Разработать алгоритмы диагностики и лечения рака мочевого пузыря.
6. Разработать нормативный документ «Протокол ведения больных. Рак мочевого пузыря» и на его основе оптимизировать лечебно-диагностический процесс.
7. Медико-экономически обосновать расчеты стоимости медицинской помощи при раке мочевого пузыря и представить предложения по оптимизации нормативно-юридической базы экспертизы качества медицинской помощи.

Научная новизна работы

На основании проведенного в работе всестороннего анализа большого литературного и клинического материала разработан научно обоснованный нормативный документ, регламентирующий необходимые лечебно-диагностические и организационные мероприятия при раке мочевого пузыря. Определены алгоритмы диагностики и лечения рака мочевого пузыря. Изучена эффективность и установлено место эндоскопического, рентгенологического, ультразвукового и морфологических методов обследования, а также тестов для определения опухолевых маркеров в диагностике рака мочевого пузыря. Показана возможность применения и определены показания к органосохраняющим операциям при инвазивном раке мочевого пузыря. Представлена эффективность лучевого и хирургического метода в органосохраняющем лечении больных инвазивным раком мочевого пузыря. Определено место эндохирургических вмешательств при раке мочевого пузыря. Прослежена продолжительность жизни больных раком мочевого пузыря в зависимости от прогностических факторов. Проведен однофакторный и многофакторный анализ прогноза жизни и возврата болезни. Обоснована необходимость регулярного диспансерного наблюдения и реабилитации больных после специального лечения рака мочевого пузыря. Проведен мета-анализ эффективности лечения местно-распространенного и метастатиче-

ского рака мочевого пузыря с применением химиотерапии по схеме M-VAC (Метотрексат+Винбластин+Адриабластин+Цисплатин) и гемзар+цисплатин. Проанализированы заболеваемость, смертность и основные показатели специализированной помощи при раке мочевого пузыря в России. Проведен корреляционный анализ и определены факторы, влияющие на заболеваемость и смертность в регионах. Изучено современное состояние организации медицинской помощи при раке мочевого пузыря в Российской Федерации. Разработаны этапы оказания медицинской помощи данной категории пациентов с расчетом необходимых объемов, сил и средств. Проведен анализ межтерриториальных расчетов за оказанную медицинскую помощь в условиях обязательного медицинского страхования.

Практическая значимость

Научно-разработанный нормативный документ системы стандартизации «Протокол ведения больных. Рак мочевого пузыря» позволит оптимизировать лечебно-диагностический процесс с учетом экономических возможностей каждого звена здравоохранения. Он также определит нормативно-юридическую базу экспертизы качества медицинской помощи и работы по линии обязательного и добровольного медицинского страхования. В итоге появится возможность улучшить результаты лечения больных раком мочевого пузыря, рационально использовать кадры и материальные ресурсы здравоохранения.

Положения выносимые на защиту

1. Оптимизировать лечебно-диагностический процесс при раке мочевого пузыря возможно только на основе нормативного документа – протокола ведения.
2. Протокол ведения больных позволит детализировать административно-методическую составляющую медицинской помощи больным раком мочевого пузыря и провести медико-экономическое обоснование её стоимости.
3. На основе внедрения нормативного документа в здравоохранение возможно усовершенствовать нормативно-юридическую базу работы по линии обязательного медицинского страхования и экспертизы качества медицинской помощи больным злокачественными новообразованиями мочевого пузыря.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования внедрены в работу следующих лечебно-профилактических учреждений:

- Клиника НИИ урологии МЗ РФ, г. Москва;
- Городская клиническая урологическая больница № 47, г. Москва;
- Липецкий областной онкологический диспансер, г. Липецк;
- Разработанные этапы медицинской помощи больным раком мочевого пузыря внедрены в организацию онкологической службы Липецкой области и г. Липецка;
- Разработанный проект «Протокол ведения больных. Рак мочевого пузыря» принят к рассмотрению в Минздраве России для утверждения его в виде норматива;
- Материалы диссертации были использованы при подготовке коллегии МЗ РФ от 18-21 марта 2003 года «Об итогах работы органов и учреждений здравоохранения в 2002 году и мерах по повышению качества медицинской помощи населению» и в отраслевой целевой программе «Управление качеством в здравоохранении».

Апробация

Основные положения диссертации доложены и обсуждены:

1. На межрегиональной конференции, посвященной 40-летию Воронежского общества урологов 27-28 июня 2002 г., г. Воронеж – доклад: «Консервативное лечение инвазивного рака мочевого пузыря».
2. На региональной конференции урологов, посвященной открытию кафедры урологии Сибирского медицинского университета, 16 сентября 2002 г., Томск – доклад: «Рак мочевого пузыря: диагностика и лечение».
3. На научно-практической конференции «Диагностика и комбинированное лечение больных раком мочевого пузыря» 4-5 декабря 2003 г., г. Москва - доклад: «Состояние организации помощи больным раком мочевого пузыря в России».
4. На 5-ой Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, 2-3 октября 2003г., г. Обнинск, - доклад: «Возможности улучшения оказания помощи больным раком мочевого пузыря».
5. На Московском обществе урологов, 27 января 2004г., г. Москва – доклад: «Мета-анализ двух схем системной химиотерапии метастатического рака мочевого пузыря».
6. На XI Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство», 20 апреля 2004, г. Москва-доклад «Лекарственное лечение рака мочевого пузыря».

7. На научно-практической конференции «Роль здравоохранения в охране общественного здоровья», 22-23 апреля 2004, г. Москва- доклад «Стандартизация лечебно-диагностического процесса как основа экспертизы качества медицинской помощи».

8. На совместном заседании объединенного Координационного Совета НИИ урологии МЗ РФ и Национального НИИ общественного здоровья РАМН, 3 февраля 2004 года.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 34 научных работ: монография-1, статей и тезисов – 33 (из них 19 в центральной печати).

Объем и структура диссертации

Диссертация написана в монографическом стиле на 349 страницах машинописного текста, состоит из введения, 8 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 429 работ отечественных и 697 зарубежных авторов, приложения. Диссертационная работа иллюстрирована 39 таблицами, 12 рисунками и 4 схемами.

Содержание работы

Материалы и методы исследования

Для решения поставленных задач нами проведен ретроспективный анализ по историкам болезни, амбулаторным и контрольным картам диспансерного наблюдения результатов диагностики и терапии 577 больных раком мочевого пузыря, находившихся на лечении в НИИ Урологии МЗ РФ г. Москва и Липецком областном онкологическом диспансере с 1987 по 2002 год. Среди больных мужчин было 454 (78,7%), женщин 123 (21,3%). Наибольшее количество пациентов было в возрасте от 60 до 69 лет (234 или 40,6%), несколько меньше в возрасте 50-60 лет (198 или 34,4%), больных до 49 лет и после 70 было 69 и 76 (12% и 13%) соответственно. Средний возраст пациентов составил $63,1 \pm 0,7$ года.

Диагноз рак мочевого пузыря устанавливался на основании клинических данных, результатов эндоскопического, ультразвукового, рентгенологического, радиоизотопного, компьютерного, магниторезонансного и морфологического исследования. Степень распространения опухолевого процесса оценивали в соответствии с международной классификацией злокачественных опухолей TNM 1997 года (5 пересмотра). При этом больных с T2N0M0 стадией было 396 (68,6%), с T3N0M0 стадией 123 (21,3%), с T4N0M0 стадией 24

(4,3%), а с T3-4N1-2M0 стадией и с отдаленными метастазами (M1) – по 17 (2,9%). При гистологическом исследовании биоптата из опухоли у всех пациентов установлен переходо-клеточный рак. Была определена степень опухолевой дифференцировки у 294 (51%) больных. При этом опухоль высокой, умеренной и низкой степени дифференцировки была установлена в 161 (54,8% от 294), 76 (25,8%) и 57 (19,4%) случаях соответственно.

Данные о больных были закодированы по заранее составленной программе и введены в ЭВМ типа -персональный компьютер IBM AMD-K6™ 3D processor 64,0 МБ ОЗУ на базе программы Fox Pro 2.5b © 1995-1998 Microsoft Corporation. При изучении выживаемости больных использовался интервальный метод построения таблиц дожития по Kaplan & Meier, известный в настоящее время как экспертный “Life-table” метод, рекомендуемый к применению Международным противораковым союзом (UICC). Достоверность выявленных различий оценивалась по методу generalized wilcoxon (Breslow) и методу generalized savage (Mantel-Cox). Достоверными считались различия не менее 95% ($p < 0,05$).

Нами была изучена выживаемость больных с использованием метода однофакторного и многофакторного анализа. Однофакторный анализ включал в себя изучение общей и безрецидивной выживаемости больных в зависимости от основных клинических, эндоскопических, рентгенологических, ультразвуковых признаков и проведенного лечения. Как подготовительный этап к многофакторному анализу, была произведена оценка информативности прогностической значимости признаков по формуле Шеннона для выборок ограниченного размера. При этом больные подразделялись на 2 класса (не дожившие определенный срок наблюдения - переживших этот срок, не имеющих рецидивов - имеющие их). Количество больных по каждому признаку класса (умер-жив, есть - нет рецидивов) к определенному сроку наблюдения составляло 100% и разбивалось по градациям данного признака в процентном отношении. Если проценты в сравниваемых группах были одинаковыми, признак рассматривался как низко информативный, при максимальном их расхождении - признак высоко информативный. В последующем это послужило базой для выделения признаков, используемых при многофакторном анализе.

Для проведения анализа заболеваемости, смертности и ряда других основных показателей специализированной помощи при раке мочевого пузыря в целом по стране и по отдельным регионам, использовались сводные статистические данные, ежегодно публикуемые в изданиях Онкологическим научным центром РАМН им. Н.Н.Блохина, МНИОИ им. П.А.Герцена МЗ РФ, в государственном докладе «О состоянии здоровья населения

Российской Федерации», в докладе главного уролога РФ «О состоянии урологической помощи в стране», в Интернет сайтах Госкомстата и Минздрава Российской Федерации (www.gks.ru и www.zdrav.net). Необходимые данные были получены также из паспортов всех онкологических диспансеров (утверждены приложением к приказу МЗ РФ от 31. 12. 98 г. № 392).

Для выделения этапов оказания помощи при раке мочевого пузыря и определения реальных возможностей внедрения разработанного проекта нормативного документа «Протокол ведения больных. Рак мочевого пузыря» нами проанализировано состояние и потенциал онкологической и урологической службы Липецкой области. С этой целью были использованы данные статистических отчетов учреждений системы Министерства здравоохранения России по Липецкой области (учетная форма №47 и №30), а также отчеты Липецкого фонда обязательного медицинского страхования, главного областного, городского уролога и онколога, заведующего урологическим отделением онкологического диспансера.

При проведении анализа межтерриториальных расчетов нами были обработаны данные, имеющиеся в Липецком областном фонде обязательного медицинского страхования о количестве обращений граждан, проживающих на территории Российской Федерации, в лечебно-профилактические учреждения вне территории их страхования за период времени с января 2001 года по июнь 2003 года.

Для составления обзора литературы и мета-анализа был применен систематический информационный поиск. В него вошли источники с 1990 по 2002 год из базы данных Medline, библиотеки Ассоциации Кокрана, материалов съездов, симпозиумов и научных конференций, отечественных журналов «Урология», «Вопросы онкологии». Результаты поиска: обнаружено 3477 публикаций посвященных исследованиям по проблеме рака мочевого пузыря (рандомизированных испытаний 156). Все источники анализировались с применением принципов доказательной медицины и из них для дальнейшей работы отбирались только те, которые соответствуют достаточному уровню достоверности («А», «В» и «С»).

Все расчеты по статистическому анализу производились на персональном компьютере «PC-Pentium-4» с использованием пакетов прикладных программ «Statistica» и «Excel».

Более детальный анализ больных в зависимости от вида терапии, а также методы обработки материала представлены нами в соответствующих разделах работы.

Основные показатели заболеваемости, смертности и организации медицинской помощи при раке мочевого пузыря в Российской Федерации

Распространенность рака мочевого пузыря, динамика его роста, смертность и уровень оказания медицинской помощи больным в различных территориально-экономических районах нашей страны порой значительно отличаются. Это связано с их природно-климатическими и демографическими условиями, с уровнем социально-экономического развития, финансирования и возможностями оказания медицинской помощи населению.

Для выявления зависимости заболеваемости и смертности от ряда демографических и экономических факторов по регионам России был проведен корреляционный анализ. В результате установлено, что на 71% заболеваемость раком мочевого пузыря в регионах находится в прямой зависимости от следующих факторов: количества на территории мужчин старше трудоспособного возраста; уровня фактического финансирования территориальных программ государственных гарантий обеспечения бесплатной медицинской помощи из средств обязательного медицинского страхования; уровня фактического финансирования по добровольному страхованию и платным услугам. Иными словами, в регионах, где большое количество мужчин старше 60 лет и лучше финансирование здравоохранения из разных источников, заболеваемость раком мочевого пузыря более высокая. Влияние экономических факторов на заболеваемость связано с тем, что в случае роста доходов населения и лучшего финансирования здравоохранения, повышается качество оказания медицинской помощи. Соответственно, улучшается выявляемость злокачественных новообразований, что ведет к увеличению количества зарегистрированных больных раком мочевого пузыря и повышению цифр заболеваемости. Смертность от рака мочевого пузыря на 52% линейно зависит от уровня заболеваемости, численности мужчин старше трудоспособного возраста и количества городского населения.

Проанализировав состояние организации медицинской помощи больным раком мочевого пузыря, было установлено: укомплектованность урологическими и онкологическими кадрами в Российской Федерации составляет 81% и 84% от норматива соответственно; обеспеченность оборудованием урологических и онкологических отделений не соответствует современным требованиям; в стране недостаточно специализированных урологических отделений для лечения онкоурологических больных (они имеются только в 24 (27%) регионах из 89).

Нами проведен анализ уровня организации помощи больным раком мочевого пузыря в регионах, где есть специализированные отделения. Для чего сравнили кумулятив-

ный критерий состояния онкологической помощи при раке мочевого пузыря в этих территориях со средне-российским. Данный показатель статистически достоверно ($p < 0,05$) был выше в 6 регионах, а значительно ниже в 9. Установлено, что причиной этого различия является:

1. разная укомплектованность врачами онкологами и урологами регионов и разная их квалификация;
2. разное соответствие количества имеющихся специализированных урологических коек количеству больных в регионе;
3. разная оснащенность урологических и радиологических отделений;
4. разная возможность проведения на современном уровне лечебно-диагностического процесса при раке мочевого пузыря.
5. разные методические подходы в организации медицинской помощи.

Высокий уровень медицинской помощи при раке мочевого пузыря будет в тех регионах, где четко определена её этапность и где имеется возможность сконцентрировать основную массу пациентов в достаточно оснащенных, специализированных отделениях. Примером могут служить Воронежская и Липецкая области.

Причины тактических ошибок при диагностике и лечении рака мочевого пузыря

Несмотря на современные достижения медицины и возможности ранней диагностики, в России не снижается доля больных раком мочевого пузыря с распространенными стадиями процесса. Причиной этого является как поздняя обращаемость пациентов, так и несвоевременная постановка диагноза.

Нами проанализированы основные причины поздней диагностики и ошибок в тактике лечения, приводящих к запущенности онкологического процесса. Для этого был изучен анамнез заболевания у 58 больных 4 клинической группы рака мочевого пузыря. При этом пациентов со стадией T4N0M0 было 24 (41,4%), с N1-3 и с отдаленными метастазами – по 17 (29,3%). В 36 (62%) случаях 4 клиническая группа была установлена первично, а у остальных 22 (38%) больных в результате прогрессирования онкологического процесса после специального лечения.

Проанализировав детально случаи поздней диагностики рака мочевого пузыря, нами установлены её следующие причины: 1. позднее обращение за медицинской помощью у 10 (28%) больных; 2. несвоевременная диагностика рака мочевого пузыря в 26 (72%) наблюдениях. При этом следует указать, что ни в одном случае не была установлена такая причина запущенности заболевания, как скрытое её течение, так как всегда имелись при-

знаки рака мочевого пузыря. Основным симптомом во всех наших наблюдениях была гематурия. Время от момента первого появления примеси крови в моче до обращения пациентов за медицинской помощью составляло в среднем $10,4 \pm 2$ месяца. Позднее обращение больных связано с низкой медицинской грамотностью населения и отсутствием профилактических осмотров.

Были установлены следующие причины несвоевременной диагностики рака мочевого пузыря: 1. назначение гемостатической терапии без обследования для выявления онкоурологических заболеваний в 18 (69% от 26) случаях; 2. неполное обследование у 8 (31%) больных. От момента первого обращения до установки диагноза рака мочевого пузыря проходило в среднем $8,1 \pm 2,5$ месяца. Причиной подобных ошибок является недостаточная онкологическая настороженность врачей и, главное, отсутствие четкого лечебно-диагностического алгоритма оказания помощи.

Проанализировав причины установления 4 клинической группы у больных в результате прогрессирования онкологического процесса после лечения рака мочевого пузыря, нами выявлено, что главной является неадекватная терапия. Объясняется это тем, что у разных специалистов отсутствуют единые подходы к лечению злокачественных новообразований мочевого пузыря. Подтверждает сказанное то, что в России основным методом лечения рака мочевого пузыря продолжает оставаться только хирургический (в 2001 году он был использован у 54,8% больных, а комбинированная и комплексная терапия в лишь у 33,9% пациентов). Причем в регионах нашей страны доля различных методов в лечении рака мочевого пузыря значительно отличается. В тоже время установлено, что рак мочевого пузыря - это заболевание всей слизистой, а у 40 - 85 % больных инвазивным раком имеются микро метастазы в регионарных лимфоузлах. Это предполагает необходимость применения комбинированного или комплексного лечения. Особенно это актуально при органосохраняющей тактике, которая в России продолжает оставаться преобладающей. Другой не менее важной причиной запущенности в результате прогрессирования онкологического процесса после специального лечения рака мочевого пузыря является недооценка важности диспансерного наблюдения.

Таким образом, мы пришли к выводу, что главной причиной неудовлетворительных результатов терапии рака мочевого пузыря является отсутствие единых подходов (алгоритмов) диагностики и лечения на всех этапах оказания помощи больным: от участкового терапевта до специалиста-уролога или онколога. Эти алгоритмы должны составить ядро утверждаемых нормативных документов системы стандартизации (протоколов ведения). Только благодаря им возможно будет проводить адекватные лечебно-диагностические

мероприятия вне зависимости от квалификации врачей и места жительства больного. В итоге это позволит оптимизировать лечебно-диагностический процесс, что повысит качество медицинской помощи при раке мочевого пузыря.

Алгоритмы диагностики и лечения рака мочевого пузыря.

В настоящее время существует много клинических рекомендаций по диагностике и лечению рака мочевого пузыря. Однако не все из них основаны на результатах, получаемых в исследованиях, отвечающих всем требованиям доказательной медицины. Поэтому существуют достаточно противоречивые данные об эффективности разных лечебно-диагностических методов. Вследствие этого, разработка алгоритмов диагностики и лечения рака мочевого пузыря, основанных на принципах доказательной медицины, является очень актуальной задачей.

Главная цель современной диагностики рака мочевого пузыря: раннее выявление и морфологическое подтверждение новообразования, а так же определение стадии опухолевого процесса.

Нами проведено сравнение результатов эндоскопического, рентгенологического и ультразвукового метода диагностики рака мочевого пузыря у 180 больных. Среди них мужчин было 161 (89,4%), а женщин 19 (10,6%), медиана возраста 62,6 года. Больных с T2 стадией было 156 (86,7%), а с T3 стадией 24 (13,3%). Установлено, что в диагностике рака мочевого пузыря применение комплексного эндоскопического, рентгенологического и ультразвукового обследования позволяет достаточно точно определить степень распространенности опухолевого процесса и нарушения функции почек. Обследование необходимо начинать с неинвазивных методов, главным из которых в настоящее время является ультрасонография, позволяющая выявить новообразование в мочевом пузыре и установить степень распространенности опухолевого процесса, а также определить состояние верхних мочевых путей.

Для определения распространенности процесса и выявления отдаленных метастазов выполняется рентгенологическое исследование легких, магниторезонансная и (или) компьютерная томография печени, брюшной полости, забрюшинного пространства, органов малого таза и зон регионарного лимфооттока.

Гистологическое подтверждение злокачественного процесса является обязательным условием разработки дальнейшей тактики лечения рака мочевого пузыря. С целью предварительной морфологической верификации диагноза, а также для выявления рака *in situ*, используется цитологическое исследование мочи. Место опухолевых маркеров в диагно-

стике рака мочевого пузыря в настоящее время ещё до конца не определено. Возможно их использование совместно с цитологическим исследованием. В НИИ урологии применялся тест определения опухолевого маркера NMP-22 у 20 больных раком мочевого пузыря. По данным нашего исследования установлено, что чувствительность теста составила 87,5%, а специфичность 100% (табл. 1).

Таблица 1

Результаты теста NMP-22

Показатели		Рак мочевого пузыря	
		есть	нет
Тест	Положительный	14	-
	Отрицательный	2	4

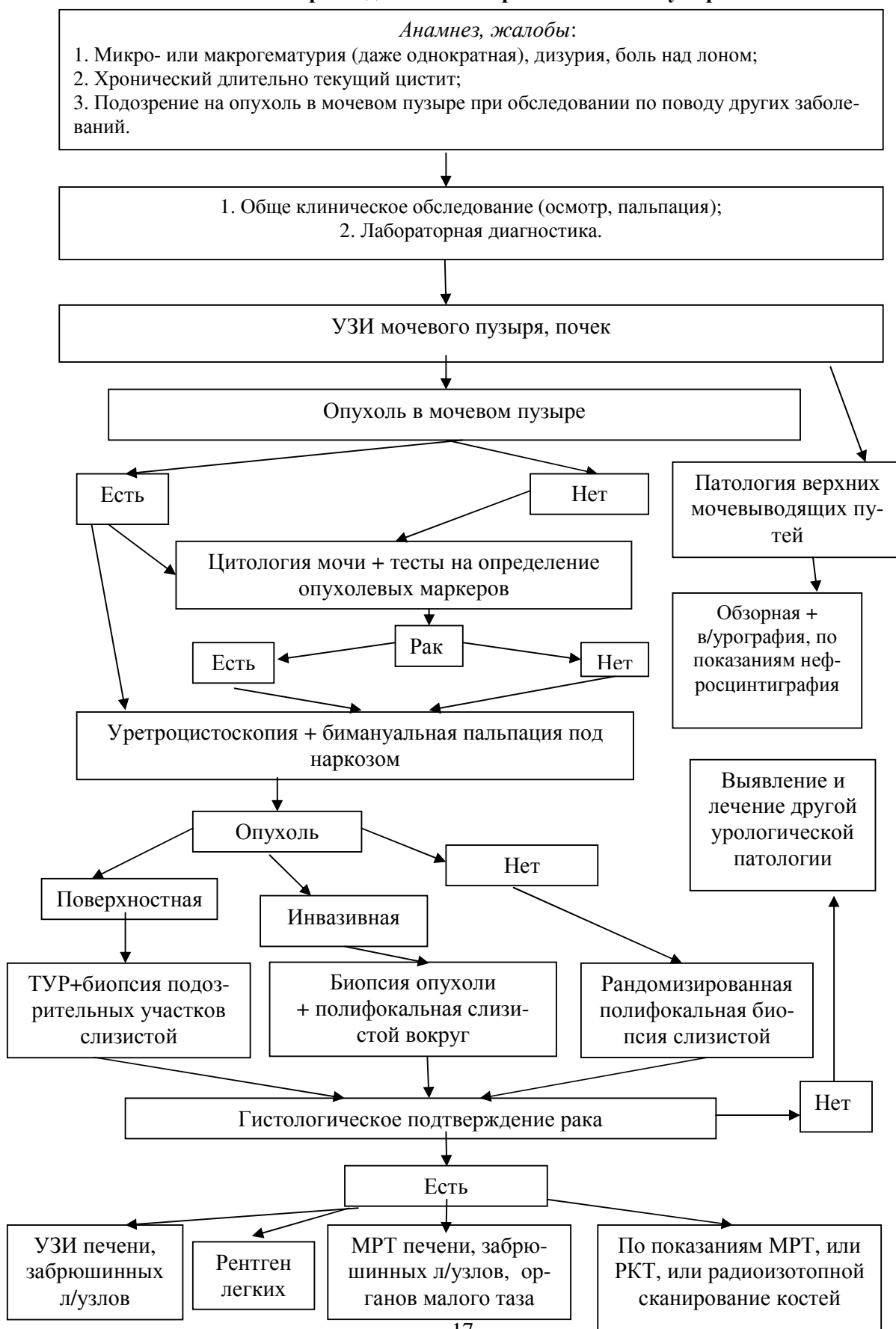
Таким образом, отрицательный результат теста на определение маркера NMP-22 не может полностью гарантировать отсутствие опухоли в мочевом пузыре, поэтому обязательно необходима цистоскопия с биопсией подозрительных участков. Аналогичный вывод можно сделать и по применению всех остальных существующих на сегодняшний день опухолевых маркеров при раке мочевого пузыря.

Уретроцистоскопия производилась на завершающей фазе диагностического процесса. На первом этапе диагностики она применялась лишь при безболевогой тотальной гематурии для определения источника кровотечения. Во время цистоскопии обязательно выполняется биопсия опухоли и всех подозрительных участков стенки мочевого пузыря. Для выявления мелких опухолей и рака *in situ* в настоящее время отдается предпочтение фотодинамической цистоскопии. В НИИ урологии она производилась 59 больным раком мочевого пузыря, что позволило у 24% пациентов обнаружить мелкие опухоли и рак *in situ* не выявляемых при обычной цистоскопии. Чувствительность флуоресцентной цистоскопии выше, чем обычной и составляет 96,6% и 72,7% соответственно. При этом специфичность методов одинаковая, около 77%-83%.

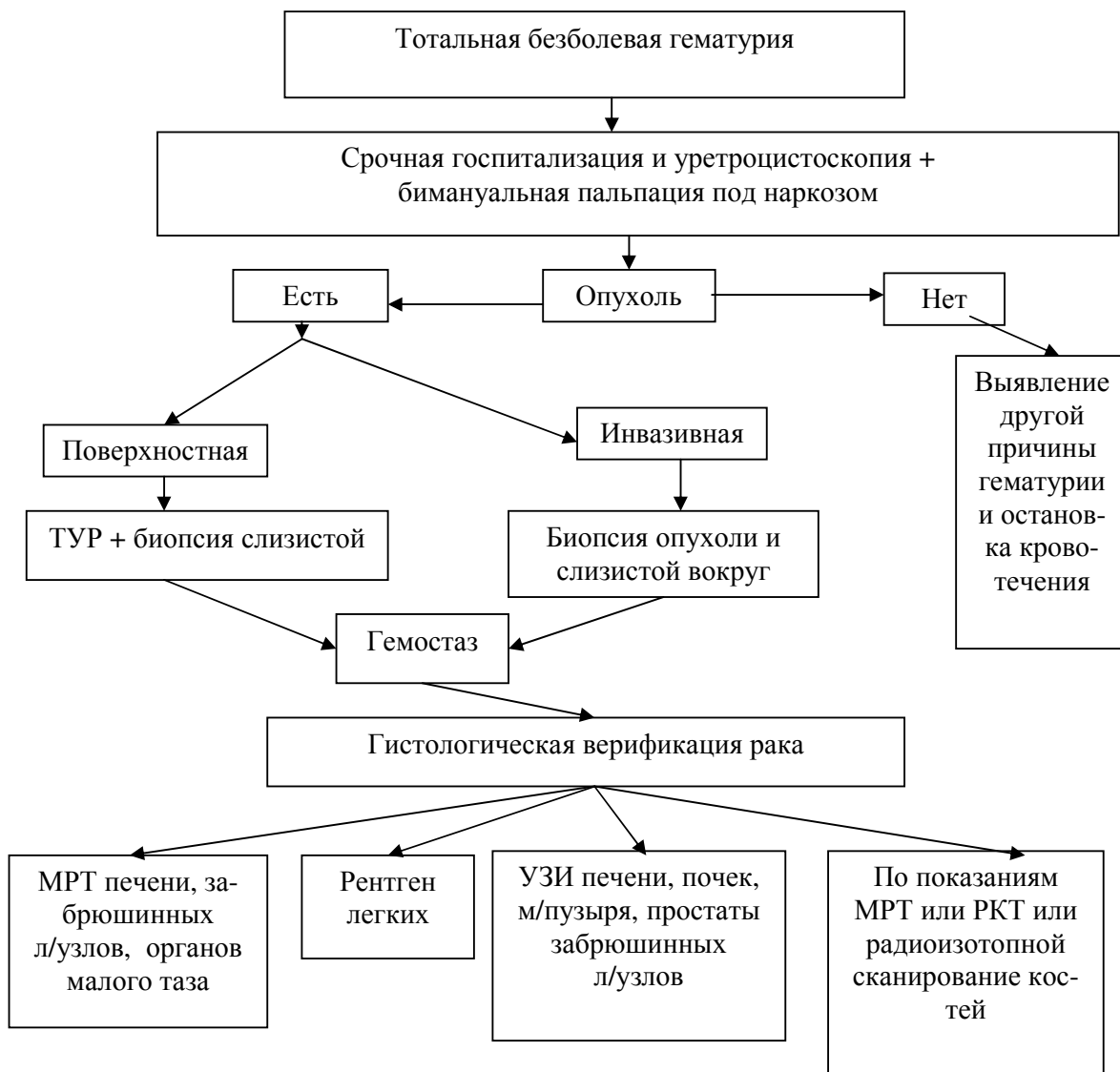
В заключение нужно отметить, что все диагностические методы должны дополнять друг друга в определении стадии опухолевого процесса.

Разработанные нами алгоритмы диагностики рака мочевого пузыря представлены на схеме 1 и 2.

Алгоритм диагностики рака мочевого пузыря



Алгоритм диагностики при тотальной безболевого гематурии



Особенности клинического течения злокачественного процесса и связанная с этим разница в подходах к лечению позволяют разделить рак мочевого пузыря на поверхностный или неинвазивный (T_a, T_{is}, T₁ стадии) и инвазивный (T₂₋₄).

Лечение поверхностного рака мочевого пузыря должно быть всегда комбинированным и комплексным и направленным на радикальное удаление опухоли, профилактику рецидивов и прогрессирования заболевания. Признанным способом оперативного лечения является трансуретральная резекция с (или) вапоризацией. Иммунотерапия вакциной БЦЖ применяется как метод выбора для профилактики рецидивов после органосохраняющего хирургического вмешательства. Главным недостатком иммунотерапии вакциной БЦЖ является её достаточно высокая токсичность и повышенный риск развития злокачественных

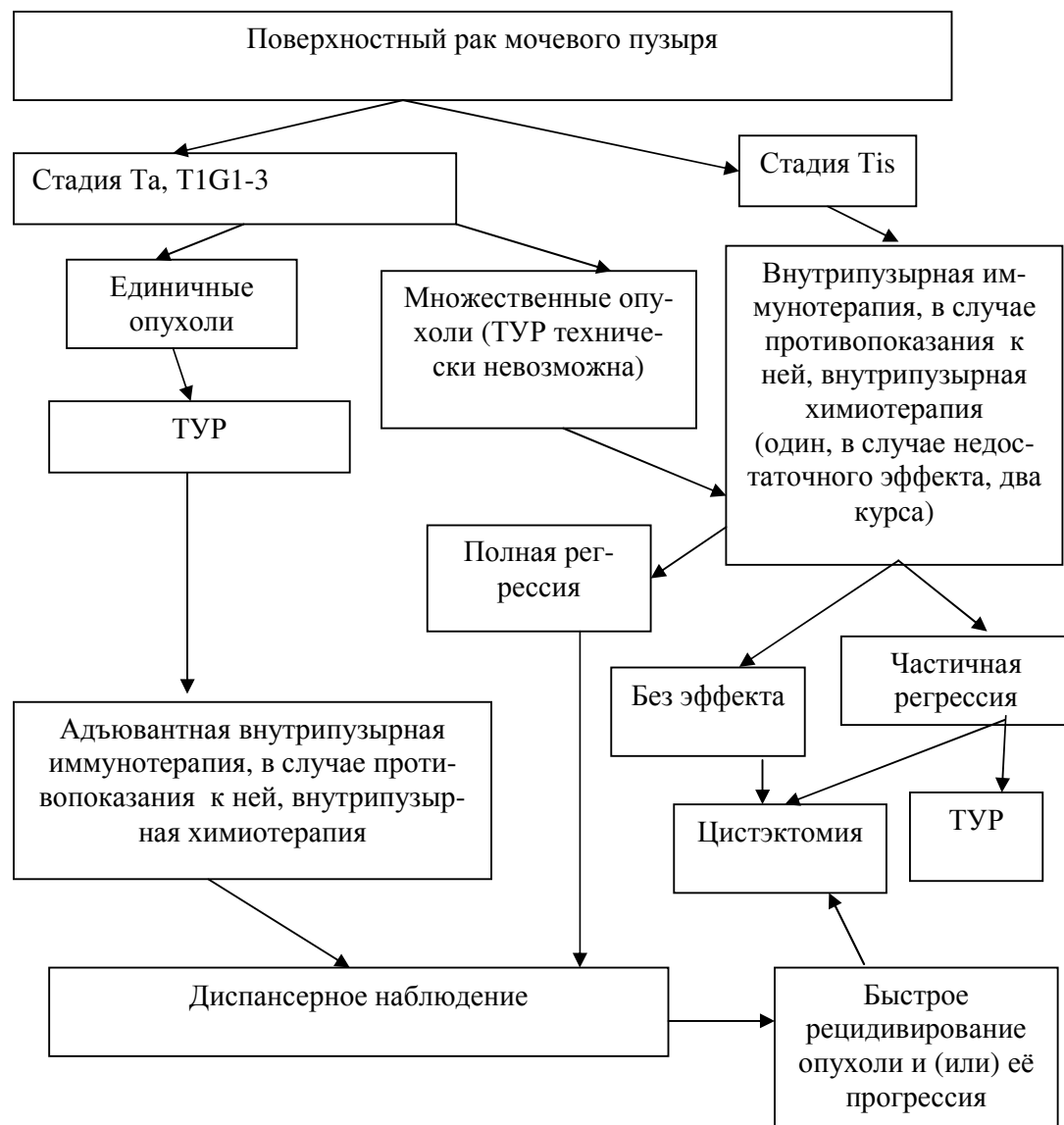
опухолей в других органах. Внутрипузырная химиотерапия поверхностного рака мочевого пузыря применяется в основном при наличии противопоказаний или технической невозможности проведения БЦЖ терапии. Среди химиопрепаратов наиболее эффективен митомицин С, но он, как и все химиотерапевтические агенты, не оказывает большого влияния на предотвращение прогрессирования процесса.

По данным НИИ урологии 5-летняя выживаемость больных поверхностным раком мочевого пузыря после комбинированного лечения составила более 70%, а рецидивирование наблюдалось у 50% пациентов.

Нами разработан алгоритм лечения поверхностного рака мочевого пузыря (схема 3).

Схема 3

Алгоритм лечения поверхностного рака мочевого пузыря.



Нами проведен ретроспективный анализ ближайших и отдаленных результатов радикального лечения 53 больных инвазивным раком мочевого пузыря, в возрасте от 33 до 78 лет (Средний - $59,7 \pm 0,5$ года). Среди пациентов мужчин было 45, что составило 85%, женщин 8 (15%). Диагноз рак мочевого пузыря устанавливался на основании клинических данных, результатов цистоскопии, ультразвукового исследования, обзорной и внутривенной урографии с цистографией, радиоизотопной ренографии, клинических и биохимических анализов крови, компьютерной и магниторезонансной томографии, морфологического исследования до и после операции.

Всем больным была выполнена радикальная цистэктомия. Показаниями явились: 1). субтотальный или тотальный рак мочевого пузыря в стадии T2-4a; 2). единичные новообразования, при которых невозможно выполнить типичную резекцию без значительного уменьшения емкости мочевого пузыря; 3). быстро рецидивирующие опухоли после органосохраняющего лечения; 4). появление высоко злокачественных рецидивов с более высокой категорией T и (или) G; 5). расположенная в области шейки пузыря и обоих мочеточников опухоль; 6). наличие рака *in situ* или тяжелой дисплазии в окружающей новообразование слизистой; 7). инвазивная опухоль мочевого пузыря со степенью дифференцировки G3-4, не зависимо от её размеров и локализации.

У мужчин выполнялась цистопростатвезикулэктомия с тазовой лимфаденэктомией. Тотальная уретрэктомия производилась в случае инвазии опухоли в простатический отдел уретры, протоки или строму предстательной железы, при наличии отсевов опухоли в задней или передней уретры, а также при диффузном раке *in situ*. Выявляли эти изменения или во время предварительной цистоскопии и биопсии, или при срочном гистологическом исследовании во время операции. Была произведена уретрэктомия из надлобкового доступа по методике описанной Hein van Roppel и соавт. у 9 (20%) из 45 оперированных мужчин. У женщин удаляли единым блоком мочевой пузырь, уретру, матку, маточные трубы, яичники и переднюю стенку влагалища.

У 5 пациентов, у которых до операции была установлена стадия онкологического процесса - T3b-4No-1 Mo, применялась неoadъювантная лучевая, химиотерапия или химиолучевое лечение. В одном случае, когда подобная стадия была установлена после морфологического исследования удаленного операционного материала, была проведена адъювантная химиотерапия по схеме «Гемзар+Цисплатин». У остальных 47 (89%) больных оперативное лечение было единственным методом. Основные характеристики больных инвазивным раком мочевого пузыря, методы деривации мочи и результаты лечения представлены в таблице 2.

**Основные характеристики
и результаты лечения больных инвазивным раком мочевого пузыря**

Показатели		Абсолютные	%
Всего больных		53	100
Средний возраст		59,7±0,5	
Пол	мужчины	45	85
	женщины	8	15
Стадия	pT2NoMo	4	7,5
	pT3aNoMo	13	25
	pT3bNoMo	21	40
	pT4aNoMo	7	12,5
	N1-2	8	15
Дифференцировка опухоли	G1	1	2
	G2	16	30
	G3	36	68
Методы деривации мочи	ортотопическая пластика мочевого пузыря	3	6
	уретерокутонеостомия	4	8
	Mainz-pouch II	16	30
	операция Хасана	5	9
	операция Брикера	22	42
	трансуретероанастомоз в сочетании с односторонней нефростомией	3	6
Летальность	послеоперационная	1	2
Послеоперационные осложнения	ранние	5	9
	поздние	9	17
Отдаленные результаты	местный тазовый рецидив	1	2
	метастазы	8	15
Выживаемость	2-летняя скоррегированная	68±12,0 %	

Методы деривации мочи после цистэктомии, применяемые нами, были разными. Очень привлекательно создание ортотопического мочевого пузыря с восстановлением естественного мочеиспускания по уретре. Оно не производилось в случае выполнения тотальной уретрэктомии, а также при высоком уровне креатинина, выраженных хронических заболеваниях кишечника и у ослабленных больных. Одним из противопоказаний для этого вида отведения мочи, из-за высокого риска развития местного рецидива, мы считаем стадию рака T3b-4a, степень дифференцировки опухоли G3-4. Уретерокутонеостомия применялась нами только у тяжелых, ослабленных больных с выраженной сопутствующей патологией, анемией, двухсторонним гидронефрозом, ХПН. В настоящее время идея уретеросигмостомии переживает ренессанс. Наиболее часто применяемыми вариантами такого способа деривации мочи после цистэктомии являются операция Mainz-pouch II и

её модификации. Неудовлетворенность результатами деривации мочи в непрерывный кишечник привело к появлению способов, в основе которых лежит изоляция мочи от каловых масс. Среди них в настоящее время практическое значение имеет пересадка мочеточников в изолированный сегмент тонкой или толстой кишки с использованием его для отведения мочи через кожную стому. Нами выполнялась операция Брикера после цистэктомии у большинства больных. Непосредственное дренирование почек путем нефростомии применяется реже других, так как останавливает необходимость иметь дренажи в обеих почках, что неизбежно их инфицирует и ведет к быстро прогрессирующему пиелонефриту. В связи с этим представляет интерес применения межмочеточникового анастомоза (трансуретероанастомоза) в сочетании с односторонней нефростомией.

Радикальная цистэктомия является операцией сложной и травматичной. В наших наблюдениях были отмечены следующие ранние послеоперационные осложнения: 1) инородное тело у одного больного; 2) несостоятельность резервуара после операции Mainz-pouch II у 1 пациента; 3) ранняя спаечная кишечная непроходимость после операции Брикера у одного больного; 4) несостоятельность трансуретероанастомоза у 1 пациента; 5) лимфоцеле с воспалением в одном наблюдении. Мы столкнулись в своей работе со следующими поздними осложнениями: 1) стеноз илеокутанеостомы после операции Брикера у 1 больного; 2) поздняя спаечная непроходимость у 2 пациентов; 3) стриктура уретеросигмоанастомозов после операции Mainz-pouch II в 2 наблюдениях; 4) выраженный гиперхлоремический ацедоз после операции Mainz-pouch II у 2 больных (выполнена конверсия в операцию Брикера); 5) камни почек у 2 пациентов. Таким образом, почти половина отдаленных осложнений было после операции Mainz-pouch II.

В нашем наблюдении были выявлены отдаленные метастазы в легкие у 3 больных, в кости у 2, в подвздошные лимфоузлы у 3 пациентов. У одного больного помимо метастазов в легкие был диагностирован местный тазовый рецидив. Отдаленные метастазы появились у пациентов после радикального лечения при стадии онкологического процесса T3bNoMo у 5, а с T3aNoMo, T4aNoMo и N1 по одному соответственно. Минимальное время появления отдаленных метастазов и рецидивов было 2 месяца, а максимальное 24 месяца, среднее время-10,3 месяца. Всем больным проведена была паллиативная полихимиотерапия с временным эффектом. Основной из главных причин смерти после радикальной цистэктомии явилось отдаленное метастазирование. 2-летняя скорректированная выживаемость больных после радикальной цистэктомии для всех 53 пациентов составила $68 \pm 12,0$ %.

Таким образом, единственно радикальным оперативным методом лечения инвазивного рака мочевого пузыря, позволяющим добиться достаточно высокой продолжительности жизни, является радикальная цистэктомия. Применяемые в настоящее время методы деривации мочи имеют свои преимущества и недостатки, но идеального способа нет. Ортопическая пластика мочевого пузыря является методом выбора при правильном отборе пациентов. Выполненная по показаниям уретеросигмостомия с формированием резервуара является достаточно эффективным способом отведения мочи. Из неконтинентных методов деривации предпочтение следует отдавать операции Бриккера, так как после неё наименьшее количество осложнений при относительно удовлетворительном качестве жизни больных.

С целью повышения качества жизни со «своим» мочевым пузырем возможно применения органосохраняющей тактики лечения инвазивного рака мочевого пузыря.

Нами с 1987 по 2000 год было проведено органосохраняющее лечение 421 больного инфильтративным раком мочевого пузыря. Ретроспективное изучение отдаленных результатов терапии, которые были прослежены на 1 марта 2003 года, и составили основу нашего исследования. Среди больных мужчин было 330 (78,4%), женщин 91 (21,6%). Возраст больных от 25 до 86 лет. Средний возраст составил $62,6 \pm 0,5$ года. Больных с T2 стадией рака мочевого пузыря было 351 (83,4%), а с T3 стадией 70 (16,6%). При гистологическом исследовании биоптата из опухоли у всех пациентов установлен переходно-клеточный рак. Была определена степень опухолевой дифференцировки у 241 (57%) больного. При этом опухоль высокой, умеренной и низкой степени дифференцировки была установлена в 160 (70,1% от 241), 60 (24,9%) и 21 (8,7%) случаях соответственно.

Показанием к органосохраняющему лечению рака мочевого пузыря были единичные опухоли размером до 3-4 см со стадией T2-3aNoMoG1-2, при отсутствии в окружающей слизистой рака *in situ* и тяжелой дисплазии. Органосохраняющая терапия также применялась при отказе больного от показанной ему цистэктомии или при наличии у пациента противопоказаний к ней по сопутствующим заболеваниям. Учитывая, что в ходе проведения консервативного лечения остается риск развития отдаленных и региональных метастазов, всегда предупреждали пациентов о возможной неэффективности органосохраняющего лечения и необходимости при этом выполнения цистэктомии.

Лучевая терапия как самостоятельное лечение и в комбинации с операцией использовалась у 311 (73,9%) больных. При этом 283 (67,2%) пациентам было проведено в начале облучение по радикальной программе на аппарате АГАТ Р и АГАТ С. При этом в зону облучения попадала первичная опухоль и регионарные лимфоузлы. Показанием к ради-

кальной лучевой терапии было обширное поражение мочевого пузыря (опухоль более 5 см., множественные новообразования, субтотальное или тотальное поражение пузыря), а также локализация в области шейки и треугольника Льега. То есть те клинические ситуации, когда была однозначно показана радикальная цистэктомия, но она не выполнялась из-за отказа больных или противопоказаний к ней из-за общего состояния пациентов.

Лучевая терапия проводилась в режиме классического фракционирования дозы. Разовая очаговая доза составила 2 Гр, суммарная 58 - 68 Гр. Большая часть пациентов (244 или 86,2% от 283) получила лучевую терапию в суммарной очаговой дозе 64 - 68 Гр.

Клинический эффект был оценен у 227 больных, при этом он был получен у 192 (84,5%) пациентов (табл. 4).

Таблица 4

Эффективность лучевой терапии больных инвазивным раком мочевого пузыря

Полная регрессия	Частичная регрессия	Стабилизация	Прогрессирование	Всего больных
83 / 36,5 %	109 / 48 %	17 / 7,5 %	18 / 8 %	227/100%

Дальнейшая тактика лечения пациентов определялась в зависимости от результата радикальной радиотерапии. При полной регрессии опухоли, что было выявлено у 36,5% пациентов, за больными в дальнейшем осуществлялось строгое диспансерное наблюдение. В случае появления рецидива ставился вопрос о хирургическом лечении, преимущественно органосохраняющем. Объем операции определялся размером и локализацией опухоли и не зависел от времени после лучевой терапии.

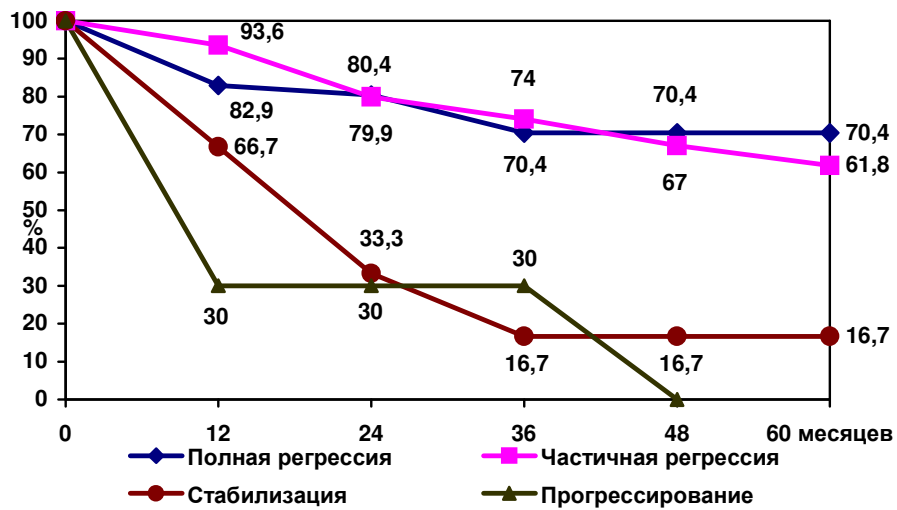
При частичной регрессии опухоли (48% пациентов) через 2-3 месяца после завершения лучевого лечения выполнялись органосохраняющие оперативные вмешательства в разных объемах. Это было возможно вследствие того, что в случае частичной регрессии инвазивной опухоли мочевого пузыря после радикальной лучевой терапии статистически достоверно ($p < 0,05$) увеличивается процент новообразований небольшого размера, единичных, без глубокой инфильтрации стенки мочевого пузыря, без перехода на его шейку и захвата устьев мочеточников. Открытая резекция мочевого пузыря произведена у 42 пациентов, открытая резекция с уретероцистоанастомозом в 9 случаях, трансуретральная резекция мочевого пузыря (ТУР) и трансуретральные и открытые электрокоагуляции опухолей в равном количестве наблюдений (по 29). Нами не отмечено каких либо технических проблем оперативного лечения, связанных с предшествующим облучением в достаточно больших суммарных дозах. Послеоперационных осложнений и летальности не было. До 1995 года при одиночных остаточных опухолях до 1 см и без инвазии мышечного слоя выполнялись трансуретральные электрокоагуляции, а при их множественности - трансве-

зикальные электроэксцизии и коагуляции. После 1995 года в аналогичных случаях нами выполнялась ТУР мочевого пузыря.

Стабилизация и прогрессирование опухолевого процесса после куративной лучевой терапии установлены были у 17 и 18 пациентов соответственно. При стабилизации двум больным выполнена цистэктомия. В остальных случаях проводилось симптоматическое лечение.

Анализ результатов лечения показал, что у больных инвазивным раком мочевого пузыря после лучевой терапии по радикальной программе максимальная клиническая эффективность наблюдается при T2 стадии опухолевого процесса, и она статистически достоверно снижалась с увеличением стадии. Установлена одинаковая частота клинического эффекта при проведении лучевого лечения в суммарной очаговой дозе облучения 58 - 62 Гр. и 64 - 68 Гр. (89,7% и 82,7% соответственно). Таким образом, можно отметить, что увеличение суммарной очаговой дозы на 4-6 Гр. не приводит к достоверному ($p > 0,05$) повышению частоты полной и частичной регрессии инфильтративного переходноклеточного рака мочевого пузыря. При частичной регрессии новообразования после лучевой терапии из-за снижения инвазивности опухолевого роста увеличивается возможность проведения в дальнейшем органосохраняющих операций. Рецидивирование было отмечено у 22,4% больных. Средний срок появления рецидива - 19,8 месяцев. У 95% пациентов после лечения сохраняется хорошая функция мочевого пузыря. Установлено, что выживаемость больных инвазивным раком мочевого пузыря зависит от эффекта и суммарной очаговой дозы лучевой терапии. Максимальная общая и безрецидивная 5-летняя продолжительность жизни пациентов наблюдается в случае полной регрессии опухоли (78,4 % и 70,4 % соответственно). При частичной регрессии на этом сроке она составила 64,6% и 61,8% соответственно, а при стабилизации - только 16,7%. В случае прогрессирования опухолевого процесса никто не пережил 4-летний рубеж (Рис. 1). 5-летняя общая и безрецидивная продолжительность жизни больных выше после облучения в СОД – 64 - 68 Гр. (55% и 51,6% соответственно). Тогда как эти же показатели при СОД 58 – 62 Гр. значительно ниже (42,3% и 38,7% соответственно).

Безрецидивная выживаемость (%) больных инвазивным раком мочевого пузыря в зависимости от эффекта лучевой терапии



У 28 больных инвазивным раком мочевого пузыря оперативному лечению предшествовала лучевая терапия крупными фракциями (по 5 Гр. ежедневно до суммарной очаговой дозы 20 -25 Гр.), которая выполнялась на аппаратах АГАТ Р и АГАТ С. Характеристика лечебных полей и рекомендации при выборе лечебной мишени аналогичны таковым, как в режиме классического фракционирования дозы. Операции выполнялись в тот же день, как заканчивалось облучение. Показанием к выполнению трансуретральной резекции были единичные, папиллярные опухоли до 3 см., без прорастания в глубокий мышечный слой (Т2а стадия). Открытая резекция производилась при первичных, единичных новообразованиях, расположенных в подвижных участках пузыря, при наличии вокруг опухоли достаточно обширных, причем удалимых без особого ущерба, здоровых тканей пузыря, а также при отсутствии в окружающей слизистой рака *in situ* или выраженной дисплазии, что устанавливается на предварительной мультифокальной биопсии. При необходимости производится уретероцистостомия с одной или обеих сторон. Резекция обязательно сопровождается выполнением тазовой лимфадсекции на стороне поражения или с обеих сторон при центральном расположении опухоли в мочевом пузыре.

Только оперативное лечение было проведено 110 (26,1%) пациентам. При этом открытая резекция мочевого пузыря выполнена у 57 больных, резекция с уретероцистостомозом в 14 случаях, трансуретральная резекция у 39 пациентов.

Таким образом, при планировании органосохраняющего лечения у 421 больного инвазивным раком мочевого пузыря цистэктомия произведена только в 2 (0,5%) случаях, сохранен мочевой пузырь был у 419 (99,5%) пациентов. Достоверно добиться полной рег-

рессии опухоли удалось в 330 (78,4%) случаях. Была проанализирована продолжительность жизни этих больных в зависимости вида органосохраняющего лечения. Пациенты были разделены на группы по однотипности вмешательства (табл. 5).

Таблица 5.

Группы больных инвазивным раком мочевого пузыря по видам лечения

Группы	Вид лечения	Кол-во больных	
		Абс.	%
1	Открытая резекция мочевого пузыря	71	21,5
2	Трансуретральная резекция (ТУР) мочевого пузыря	39	11,8
3	Радикальная лучевая терапия (полная регрессия опухоли)	83	25,1
4	Радикальная лучевая терапия +открытая резекция мочевого пузыря	51	15,4
5	Радикальная лучевая терапия +ТУР мочевого пузыря	29	8,9
6	Радикальная лучевая терапия + трансуретральная и трансвезикальная электрокоагуляция опухолей	29	8,9
7	Лучевая терапия крупными фракциями +ТУР мочевого пузыря	13	3,9
8	Лучевая терапия крупными фракциями + открытая резекция мочевого пузыря	15	4,5
ИТОГО		330	100

Для минимизации возможных систематических ошибок проведен анализ этих групп на однородность выборки. За основу взят наиболее важный фактор прогноза - стадия онкологического процесса - критерий «Т» (табл. 6).

Таблица 6

Распределение по стадиям больных инвазивным раком мочевого пузыря в группах по видам лечения

	Вид лечения	Стадии		
		T2a	T2в	T3
1	Открытая резекция мочевого пузыря	57 /80%		14/ 20%
2	Трансуретральная резекция (ТУР) мочевого пузыря	39/ 100%	-	-
3	Радикальная лучевая терапия (полная регрессия опухоли)	30/ 36,1%	41/ 49,4%	12/ 14,5%
4	Радикальная лучевая терапия +открытая резекция мочевого пузыря	35/ 32,2%	60/ 55%	14/ 12,8%
5	Радикальная лучевая терапия + ТУР мочевого пузыря			
6	Радикальная лучевая терапия + трансуретральная и трансвезикальная электрокоагуляция опухолей			
7	Лучевая терапия крупными фракциями + ТУР мочевого пузыря	13/ 100%	-	-
8	Лучевая терапия крупными фракциями +открытая резекция мочевого пузыря	10/ 66,7%		5/ 33,3%

Как видно из представленной таблицы, распределение по стадиям в группах больных, где выполнялась оперативное лечение в объеме трансуретральной резекции мочевого пузыря, как монотерапия и в комбинации с облучением крупными фракциями, полностью аналогичное (в обоих случаях в 100% T2a стадия). Между остальными группами пациен-

тов также отсутствует статистически достоверная разница ($p>0,05$) в распределении по стадиям T2 и T3. Таким образом, имеется возможность объективно сравнивать результаты лечения данных групп больных.

Проанализированы результаты 5-летней выживаемости больных инвазивным раком мочевого пузыря после органосохраняющей терапии (Табл. 7).

Таблица 7.

Общая выживаемость больных инвазивным раком мочевого пузыря в группах по видам лечения

	Вид лечения	Кол-во больных	Общая выживаемость (%)				
			Интервалы (месяцы)				
			12	24	36	48	60
1	Открытая резекция мочевого пузыря	71\21,5%	84±3,8	78,9±3,2	70,3±2,9	68,4±2,1	67,5±2
2	Трансуретральная резекция (ТУР) мочевого пузыря	39\11,8%	93,3±4,8	80,9±4,2	73,3±3,9	70,4±3,1	70,4±3,1
3	Радикальная лучевая терапия (полная регрессия опухоли)	83\25,1%	88,6±2,8	86,2±2,4	78,4±2	78,4±1,9	78,4±1,9
4	Радикальная лучевая терапия + открытая резекция мочевого пузыря	51\15,4%	100	90,9±4,6	80,8±4,2	80,8±3,7	80,8±3,7
5	Радикальная лучевая терапия + ТУР мочевого пузыря	29\8,9%	100	88,3±6,2	82,4±5,1	78,4±4,8	76,5±4,2
6	Радикальная лучевая терапия + трансуретральная и трансвезикальная электрокоагуляция опухолей	29\8,9%	97,1±2,9	91±4,2	83,4±5,1	78,2±5,1	71,1±6,8
7	Лучевая терапия крупными фракциями + ТУР мочевого пузыря	13\3,9%	100	100	100	84,6±7,1	84,6±7,1
8	Лучевая терапия крупными фракциями + открытая резекция мочевого пузыря	15\4,5%	93,3±6,8	86,7±6,2	80±5,9	80±5,9	73,3±5,1

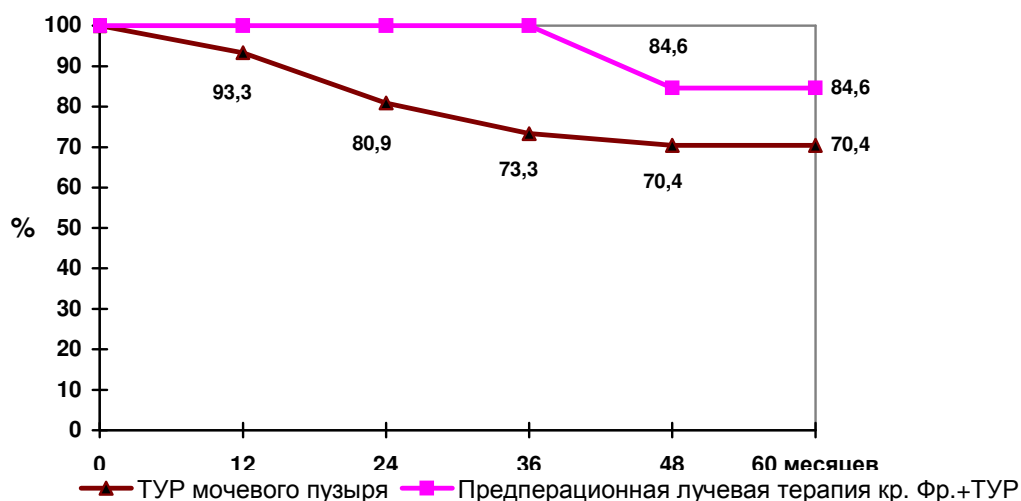
Таким образом, по данным нашего исследования установлено, что в случае полной регрессии опухоли после радикальной лучевой терапии 5-летняя общая выживаемость больных составляет 78,4%. В случае небольших остаточных опухолей после куративного облучения возможно их эндоскопическое удаление, 5-летняя общая продолжительность жизни при этом аналогичная (76,5%). После открытой резекции мочевого пузыря как единственном методе лечения при инфильтративном раке, статистически достоверно ($p<0,05$) 5 летняя общая выживаемость больных ниже, чем после комбинирования её с лучевой терапией по радикальной программе или крупными фракциями (67,5%, 80,8% и 73,3% соответственно).

Нами установлено, что трансуретральные методы оперативного лечения инвазивного рака мочевого пузыря допустимы при не инфильтративных остаточных опухолях после

радикальной лучевой терапии, а также при появлении поверхностных рецидивов. Также эндохирургическое вмешательство возможно при единичных небольших (до 3 см) опухолях в стадии рака T2a. При этом операции должны обязательно комбинироваться с лучевой или химиотерапией. В нашем наблюдении предпочтение отдается предоперационной лучевой терапии крупными фракциями. Общая 5 летняя выживаемость (рис. 2) достоверно выше ($p < 0,05$) при комбинированном лечении, чем после только одной трансуретральной резекции (84,6% и 70,4% соответственно). Дополненная электровапоризацией до «прикрытой» перфорации стенки мочевого пузыря, ТУР позволяет достаточно радикально удалить опухоль и подлежащий мышечный слой.

Рисунок 2

Общая выживаемость больных инвазивным раком мочевого пузыря со стадией T2a после ТУР и комбинации предоперационной лучевой терапии крупными фракциями и ТУР.



Полученные нами результаты 5-летней общей выживаемости после комбинированного лечения рака мочевого пузыря T2a стадии могут представлять альтернативу, как результатам цистэктомии, так и открытой резекции. Но при этом ТУР значительно легче переносится, дает меньше осложнений, возможны неоднократные повторные вмешательства и сохраняется мочевой пузырь. В случае прорастания опухоли за пределы стенки мочевого пузыря трансуретральные оперативные вмешательства носят только паллиативный или симптоматический характер.

Таким образом, суммируя результаты наших исследований, можно сделать выводы, что максимальная общая 5-летняя выживаемость больных инвазивным раком мочевого пузыря при органосохраняющем лечении (сравнимой с результатами цистэктомии) наблюдается после:

- комбинации радикальной лучевой терапии (суммарная доза 64-66 Гр.) и, в случае остаточной опухоли, оперативного её удаления посредством открытой или трансуретральной резекции мочевого пузыря (80,8% и 76,5% соответственно);

- полной регрессии опухоли в результате радикальной лучевой терапии (78,4%);

- комбинации лучевой терапии крупными фракциями в суммарной очаговой дозе 20-25 Гр с последующей открытой резекцией мочевого пузыря (73,3%);

- трансуретральной резекции мочевого пузыря после лучевой терапии крупными фракциями при T2a стадии (84,6%).

Разница между этими группами статистически не достоверна ($p > 0,05$), иными словами, эти методы лечения практически одинаково эффективны при органосохраняющем лечении инвазивного рака мочевого пузыря. Показанием для их применения в каждом конкретном случае является распространенность опухолевого процесса. При технической возможности выполнения органосохраняющего оперативного вмешательства его следует осуществлять с предварительной лучевой терапией крупными фракциями. В случае первоначально показанной цистэктомии лечение начинают с радикальной лучевой терапии, а затем, в зависимости от её эффекта, или проводят наблюдение за больным (при полной регрессии опухоли) или выполняют органосохраняющую операцию (при частичной регрессии).

Лечение местно-распространенного и метастатического рака мочевого пузыря представляет собой сложную задачу. С 2001 по 2002 год нами было проведено лечение 15 больным раком мочевого пузыря с применением системной химиотерапии. Из них мужчин было 13, женщин 2. Средний возраст больных составил $58,6 \pm 0,8$. Пациенты по стадиям процесса распределились следующим образом: T3N0M0- 7 больных, T3-4N1-2M0-5 и T3-4N0-2M1-3.

Терапию рака мочевого пузыря в стадии T3-4 N0-2 M0 начинали с неоадьювантной химиотерапии. Дальнейшая тактика лечения зависела от её эффекта. В случае полной регрессии опухоли планировалось диспансерное наблюдение. При частичной регрессии или стабилизации процесса решался вопрос о возможности выполнения радикального оперативного вмешательства. Единственным методом лечения метастатического рака мочевого пузыря была паллиативная химиотерапия. Неоадьювантное лекарственное лечение по схеме CAP (циклофосфан+адриабластин+платидиам) было проведено у 5 больных, а по схеме GC (гемзар+цисплатин) - у 4. После проведения 2-3 курсов химиотерапии проводился контроль её эффективности с применением УЗИ, компьютерной или магниторезонансной томографии. При этом в наших наблюдениях полной регрессии опухоли не уста-

новлено, частичная регрессия выявлена была во всех случаях, что позволило больным произвести радикальную цистэктомию. Двум больным, у которых после первично выполненной цистэктомии была установлена стадия pT3, проведено по 3 курса адъювантной химиотерапии по представленным выше схемам. Все пациенты после комбинированного лечения на сроке наблюдения 12 месяцев живы, метастазов и рецидивов нет. Таким образом, установлено, что комбинированная терапия местно-распространенного рака мочевого пузыря с применением радикального оперативного лечения и химиотерапии в адъювантном или неoadъювантном режиме позволяет добиться 100% одногодичной безрецидивной выживаемости у этой тяжелой категории больных.

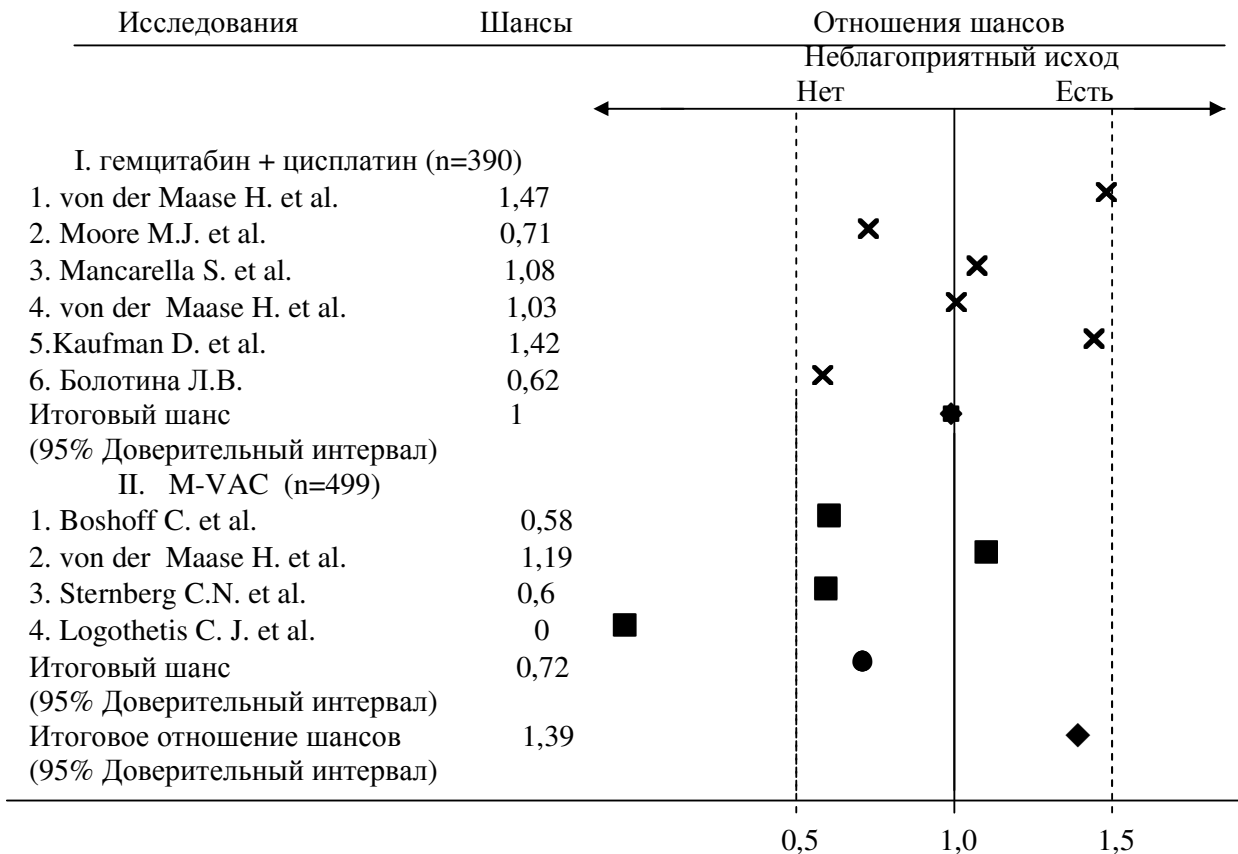
4 пациентам при стадии онкологического процесса T4bN0-3M0-1, а также при появлении после радикального лечения рака мочевого пузыря обширных рецидивов или отдаленных метастазов проводилась паллиативная химиотерапия по схеме CAP или GC. Частичная ремиссия с медианой продолжительности 9,5 месяцев получена была у 3 больных. Прогрессирование процесса установлено у 1 пациента (умер через 5 месяцев после установки диагноза).

Для ответа на вопрос: «Существует ли действительно доказанное преимущество химиотерапии местно-распространенного и метастатического рака мочевого пузыря с использованием схемы гемзар+цисплатин перед схемой M-VAC? », нами проведен мета-анализ. Был применен систематический информационный поиск, в результате которого обнаружено 3477 публикаций посвященных исследованиям по проблеме рака мочевого пузыря. При этом рандомизированных испытаний обнаружено 156, из них по проблеме химиотерапии рака мочевого пузыря - 92 работы. По вопросам лекарственного лечения местно-распространенного и метастатического рака мочевого пузыря с использованием схемы гемзар+цисплатин и M-VAC нами обнаружено 3 рандомизированных исследований и только в одном из них проводилось непосредственное сравнение эффективности представленных выше схем. Нерандомизированных исследований по данной проблеме выявлено 72. Из них работ, которые с позиции доказательной медицины имеют достаточный уровень достоверности, что позволяет включить их в мета-анализ, отобрано 6. В результате установлено, что у больных местно-распространенным и метастатическим раком мочевого пузыря, получивших химиотерапию по схеме гемзар+цисплатин по сравнению с группой больных пролеченных по схеме M-VAC неблагоприятный исход (отсутствие полных и частичных регрессий) наблюдался несколько чаще (в 50% и 42% случаев соответственно). Снижение абсолютного риска статистически достоверно ($p < 0,05$, $\chi^2 = 5,8$) и равно 8% при доверительном интервале 4; 12. Снижение относительного риска составило

19% (ДИ 13,7; 24,3), а отношение шансов-1,39 (ДИ 1,3; 1,48). В результате мета-анализа был сделан вывод, основанный на доказательствах: в настоящее время нет убедительных данных о том, что лечение местно-распространенного и метастатического рака мочевого пузыря с использованием химиотерапии гемзар+цисплатин эффективнее, чем традиционная химиотерапии M-VAC. Результаты мета-анализа наглядно представлены на рисунке 3.

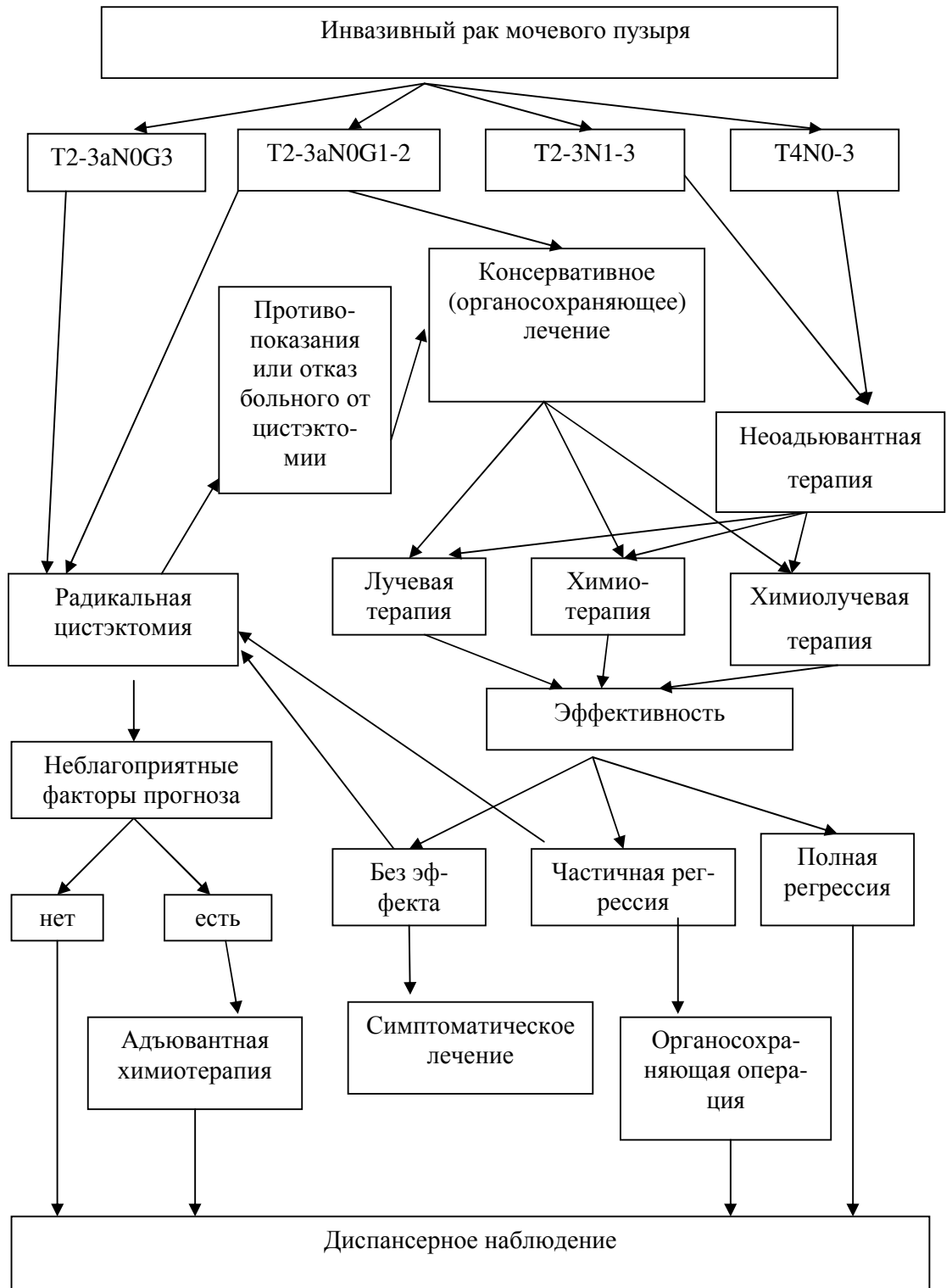
Рисунок 3

**Результаты мета-анализа эффективности химиотерапии местно-распространенного и метастатического рака мочевого пузыря по схеме гемзар+цисплатин в сравнении со схемой M-VAC.
Шансы неблагоприятного исхода (отсутствие клинического эффекта)**



На основании анализа литературы с применением принципов доказательной медицины, а также собственных исследований, нами разработан алгоритм лечения инвазивного рака мочевого пузыря (схема 4).

Алгоритм лечения инвазивного рака мочевого пузыря

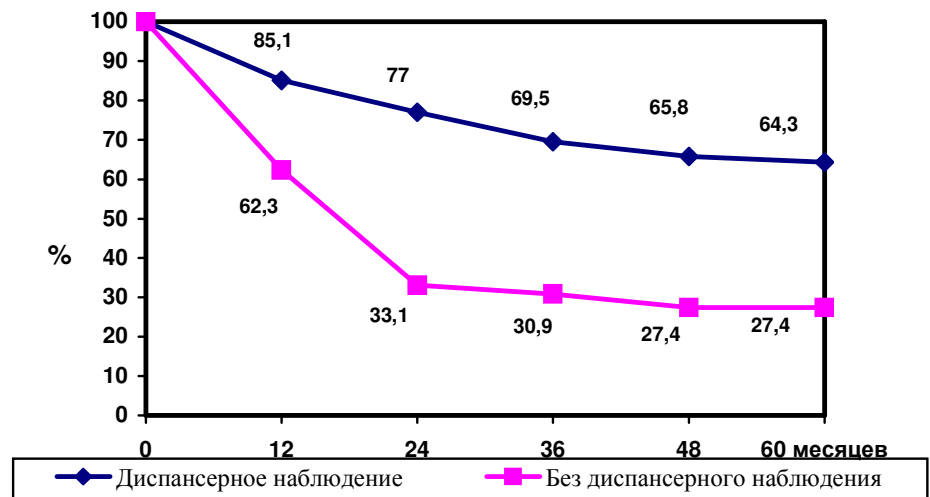


На основе проведенного нами исследования, в котором изучена зависимость выживаемости больных инвазивным раком мочевого пузыря после специального лечения ($n=283$), было установлено, что прогноз статистически достоверно ($p<0,05$) ухудшается с увеличением градации “Т” и “G”, при наличии метастазов в регионарных лимфоузлах и при гидронефротической трансформации. При анализе общей и безрецидивной выживаемости больных раком мочевого пузыря не установлено статистически достоверных различий ($p>0,05$) в зависимости от возраста, распространения опухолевого процесса на устья мочеточников и шейки мочевого пузыря, а также размера опухоли, её множественности, изменения слизистой мочевого пузыря.

Регулярное диспансерное наблюдение за больными после терапии рака мочевого пузыря очень важно, так как имеет большое влияние на прогноз жизни. Оно позволяет своевременно обнаружить прогрессирование онкологического процесса, выявить возможные осложнения, связанные с лечением и своевременно начать специальную терапию. Так, по нашим данным (Рис. 4), общая 5-летняя выживаемость у пациентов, которые после лечения регулярно обследовались, составляет 64,3%. В группе же больных, отказавшихся от дальнейшего наблюдения после лечения, аналогичный показатель был равен только 27,4 % ($p<0,001$).

Рисунок 4.

Общая выживаемость (%) больных инвазивным раком мочевого пузыря, находящихся на диспансерном наблюдении и отказавшихся от него



Пациентам, которым при радикальной цистэктомии уретрэктомия не выполнялась, во время диспансерных осмотров проводили контроль состояния уретры. Для этого нами использовались следующие методы исследования: трансабдоминальная и трансректальная

сонография, уретроскопия с биопсией, цитологический анализ смыва и соскобов слизистой уретры, в сложных случаях - компьютерная и магниторезонансная томография. В процессе диспансерного наблюдения рецидив опухоли в культе уретры в сроки до 1 года после этой операции был обнаружен у 15,8% больных. Всем была выполнена уретрэктомия. Таким образом, на основании нашего исследования установлено, что необходим диспансерный мониторинг состояния не удаленной при цистэктомии уретры. Это позволяет своевременно выявить рецидив рака и выполнить уретрэктомию.

На основе диагностических и лечебных алгоритмов впервые разработан проект научно обоснованного нормативного документа системы стандартизации - «Протокол ведения больных. Рак мочевого пузыря», где определены модели пациентов и имеется перечень необходимых лечебно-диагностических и организационных мероприятий. Его применение в медицинской практике позволит оптимизировать лечебно-диагностический процесс при злокачественных опухолях мочевого пузыря с учетом экономических возможностей каждого звена здравоохранения. Он составит нормативно-юридическую базу экспертизы медицинской помощи и работы по линии ФОМС, позволит рационально использовать кадры и материальные ресурсы, выделяемые на здравоохранение.

Этапность оказания помощи больным раком мочевого пузыря.

В протокол ведения больных при раке мочевого пузыря должен входить раздел, в котором четко будут определены этапы оказания медицинской помощи данной категории пациентов с конкретным перечнем её объема. Этапность даст возможность четко определить последовательность действий при раке мочевого пузыря, что позволит сосредоточить квалифицированные кадры, необходимое оборудование и финансовые ресурсы в конкретных лечебных учреждениях, прошедших лицензирование и имеющих разрешение заниматься диагностикой и лечением больных раком мочевого пузыря. В итоге будет возможность оптимизировать на современном уровне лечебно-диагностический процесс при данной нозологии, улучшить качество медицинской помощи и экономить выделяемые на здравоохранения средства.

Определены следующие этапы оказания помощи больным раком мочевого пузыря:

ЭТАП - «0» (предварительный). Больной чаще всего впервые обращается к участковому терапевту районной поликлиники. Этот этап можно назвать предварительным, так как главная задача врача не установить диагноз, а только заподозрить наличие какой либо урологической или онкологической патологии и своевременно направить пациента к врачу-специалисту.

ЭТАП 1. Прием уролога районной поликлиники. Итогом 1 этапа должно быть:

1. Выявление опухоли и установление предварительного диагноза - рак мочевого пузыря.
2. В случае, если опухоль обнаружена не была, но все же нельзя исключить новообразование мочевого пузыря, устанавливается предварительный диагноз- подозрение на рак мочевого пузыря.
3. Исключение рака мочевого пузыря и выявление другой урологической патологии.

В первых двух случаях пациент должен быть направлен на 2 этап.

ЭТАП 2. В связи с тем, что лечение рака мочевого пузыря является комбинированным и комплексным с применением хирургического, лучевого и лекарственного метода, на этом этапе специализированная амбулаторная помощь должна оказываться урологом, имеющим соответствующий сертификат и подготовку по онкологии. Эта помощь проводится в поликлинических отделениях онкологических диспансеров и больниц. Целью 2 этапа является:

1. дальнейшее обследование больного и установление диагноза;
2. диспансерное наблюдение за пациентами после проведенного специального лечения для выявления рецидивов и (или) метастазов;
3. обследование в процессе лечения рака мочевого пузыря для определения эффективности применяемой терапии;
4. амбулаторная терапия возможных осложнений специального лечения;
5. проведение амбулаторных методов лечения рака мочевого пузыря.

Медицинская помощь на 2 этапе оказывается согласно протоколу ведения больных раком мочевого пузыря, в объеме перечня медицинских услуг обязательного ассортимента, оказываемых в условиях амбулаторно-поликлинической помощи.

ЭТАП 3-медицинская помощь оказывается только там, где возможно проведение комбинированного и комплексного лечения в полном объеме (специализированные урологические, химиотерапевтические и радиологические отделения). Целью 3 этапа является:

1. Проведение лечебно-диагностических мероприятий требующих условий стационара для установления окончательного диагноза.
2. Проведение всех видов стационарного лечения при раке мочевого пузыря.

Медицинская помощь на 3 этапе оказывается согласно протоколу ведения больных раком мочевого пузыря в объеме перечня медицинских услуг обязательного ассортимента, оказываемых в условиях стационарной помощи.

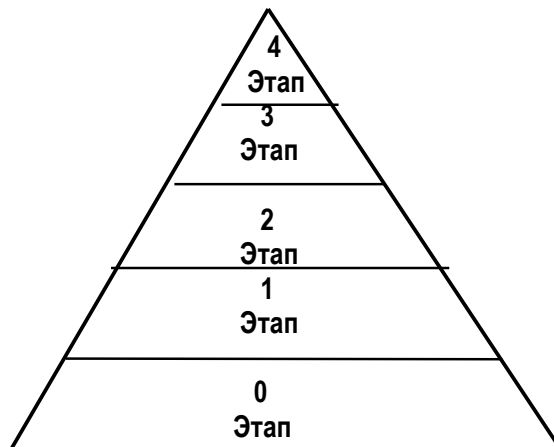
ЭТАП 4. Он необходим для проведения научных исследований, разработки современных методов диагностики и лечения рака мочевого пузыря, открытия новых лекарственных препаратов, их апробации и внедрения в практику, а также для решения особо сложных клинических ситуаций. На этом этапе медицинская помощь оказывается в условиях урологических, химиотерапевтических, радиологических отделений на базе клинических больниц, кафедр, отделов медицинских и научно-исследовательских институтов, научных центров регионального и федерального подчинения, прошедших аккредитацию и лицензирование и имеющих право заниматься вышеуказанной деятельностью.

Медицинская помощь на 4 этапе оказывается согласно протоколу ведения больных раком мочевого пузыря в объеме перечня медицинских услуг обязательного и дополнительного ассортимента, оказываемых в условиях амбулаторно-поликлинической и стационарной помощи. С целью проведения научных исследований на 4 этапе возможно применение методов диагностики и лечения, не предусмотренных действующим протоколом, но при наличии соответствующих разрешений и приказов Минздрава России.

Анализируя объемы медицинской помощи на каждом этапе, можно сделать вывод, что на каждом более высоком этапе оказания помощи количество больных будет снижаться, а сложность и объем оказываемой им медицинской помощи - увеличиваться (рис. 5).

Рисунок 5

Схема этапов оказания медицинской помощи больным раком мочевого пузыря



Следует учитывать, что на каждом этапе медицинская помощь может оказываться в объеме предыдущего этапа плюс помощь характерная только для данного. Поэтому при переходе пациента с одного этапа на другой имеется вероятность необоснованного дублирования исследований и медицинских услуг, а также преждевременный перевод больного на более высокий этап без полного использования всех возможностей предыдущего. По-

добное должно быть исключено, так как в итоге приводит к перерасходу средств выделенных здравоохранению на государственно-гарантированную бесплатную медицинскую помощь. Однако если больной сам желает провести какие либо исследования или методы лечения, входящие в перечень медицинских услуг более низкого этапа, на более высоком, то это возможно, но только за счет добровольного медицинского страхования или платных услуг. Также из этих источников должны финансироваться медицинские услуги дополнительного ассортимента. В итоге появляется возможность четко разграничить бесплатную (государственно-гарантированную) медицинскую помощь и платную, финансируемую из личных средств пациента.

Таким образом, выделение этапов позволяет четко определить объем необходимой медицинской помощи при раке мочевого пузыря, а также установить источники её финансирования.

На основании разработанных нами этапов медицинской помощи при раке мочевого пузыря с учетом объемов этой помощи и необходимого для этого оснащения и оборудования, а также уровня заболеваемости имеется возможность рассчитать стоимость каждого этапа для определенного региона страны. А с учетом рекомендуемых штатных нормативов лечебно-профилактических учреждений, можно определить и необходимую потребность в медицинских кадрах, койках и прочих силах и средствах на каждом этапе. Подобные расчеты нами произведены для Липецкой области. Сравнив полученные нами данные с уже существующей структурой организации медицинской помощи при раке мочевого пузыря в этом субъекте Российской Федерации, установлено, что разработанный проект нормативного документа (Протокол ведения больных) достаточно реален в регионе, и его можно использовать уже в настоящее время без больших дополнительных затрат.

Минздравом и Федеральным Фондом обязательного медицинского страхования (ФФОМС) ежегодно разрабатывается и утверждается Правительством РФ «Программа государственных гарантий обеспечения граждан РФ бесплатной медицинской помощью». Сущность её формирования заключается в планировании финансово обеспеченных объемов медицинской помощи. Выполнения программы возможно достичь, лишь внедряя в практику здравоохранения стандартизацию, основанную на современных методах диагностики и лечения. Финансовое планирование государственных гарантий является поиском разумных компромиссов между возможным и желаемым. При этом основной проблемой и задачей является определение, как максимально ограничить затраты связанные с диагностикой, лечением и профилактикой заболеваний, без снижения качества медицинской помощи. Расчет затрат, связанных с оказанием медицинской помощи, является одной из

наиболее сложных методологических проблем в России. Главной причиной различной стоимости лечения больных в системе обязательного медицинского страхования является отсутствие единых для всех регионов страны нормативных документов по диагностике и лечению больных, позволяющих разработать одинаковые тарифы на медицинские услуги. Отсутствие последних ведет к нарушению одного из основных принципов правового положения граждан в системе обязательного медицинского страхования – принципа равенства в части гарантий прав на получение государственно гарантированной медицинской помощи вне зависимости от места проживания. Поэтому на сегодняшний день вопрос об определении единого способа оплаты медицинской помощи является крайне важным. На основании протоколов ведения больных при раке мочевого пузыря можно рассчитать стоимость конкретной модели пациента. А с учетом данных статистики (заболеваемость, распределение по стадиям, общее количество больных, число пациентов подлежащих специальному лечению и прочее), есть возможность расчета необходимых затрат для оказания всей медицинской помощи при данной нозологии.

Обязательность проведения систематической экспертизы качества медицинской помощи закреплена в Российском законодательстве. В настоящее время имеется проблема оценки качества медицинской помощи, вследствие отсутствия для этого обоснованной комплексной системы. Решить эту проблему можно только на основе широкого внедрения в отечественное здравоохранение стандартизации медицинских технологий. Это позволит дать экспертам разных уровней научно разработанные протоколы ведения больных для проведения максимально объективной экспертизы качества медицинской помощи путем сравнения конкретных законченных случаев с этими нормативными документами. При этом не будет принципиального различия, где экспертиза проведена и каков профессиональный уровень экспертов.

Заключение. Для реального обеспечения выполнения «Программы государственных гарантий по оказанию бесплатной медицинской помощи населению» вне зависимости от социального статуса граждан, уровня их доходов и места жительства, а также с целью рационального расходования бюджетных средств, необходима разработка и внедрение нормативных документов системы стандартизации (протоколов ведения больных). Это особенно важно в условиях сложной экономической ситуации в нашей стране в целом и в отечественном здравоохранении в частности. В протоколах должны быть четко определены алгоритмы диагностики и лечения больных при определенной нозологии, разработаны этапы оказания медицинской помощи с определением её объемов, а также необходимых для этого кадровых и финансовых ресурсов. В итоге система стандартизации позволит

значительно улучшить управление здравоохранением, обеспечит её целостность при единых подходах к планированию, нормированию, лицензированию и сертификации. Это, в свою очередь, даст возможность повысить качество медицинской помощи на основе оптимизации лечебно-диагностического процесса, рационально использовать кадры и материальные ресурсы.

Выводы:

1. Установлено, что распространенность рака мочевого пузыря, динамика его роста, смертность и уровень оказания медицинской помощи больным значительно отличаются в разных территориально-экономических районах нашей страны.

2. Прогноз заболеваемости раком мочевого пузыря в регионах на 71% находится в прямой зависимости от численности мужчин старше 60 лет, уровня развития системы обязательного, добровольного медицинского страхования и выделяемых средств на целевые программы. Смертность от рака мочевого пузыря на 52% линейно зависит от уровня заболеваемости, численности мужчин старше трудоспособного возраста.

3. Одной из главных причин запущенности и неудовлетворительных результатов терапии рака мочевого пузыря является отсутствие единых подходов диагностики и лечения на всех этапах оказания медицинской помощи больным.

4. Ультразвуковое исследование является неинвазивным методом диагностики рака мочевого пузыря с достаточной разрешающей способностью. Отрицательный результат теста на определение опухолевого маркера NMP-22 не может полностью гарантировать отсутствие рака в мочевом пузыре (чувствительность 87,5%), необходима цистоскопия.

5. Лечение поверхностного рака мочевого пузыря должно быть органосохраняющим (комбинированным или комплексным) и направленным на радикальное удаление опухоли, профилактику рецидивов и прогрессирования заболевания.

6. Цистэктомия является радикальным методом оперативного лечения инвазивного рака мочевого пузыря. 2-летняя общая выживаемость больных при стадии рака T2-4 составляет 68%.

7. Лечение больных инвазивным раком мочевого пузыря, начатое с проведения куративного курса лучевой терапии и дополненное выполнением органосохраняющих оперативных вмешательств при остаточной опухоли, позволяет добиться полной регрессии опухолевого процесса и сохранить функционирующий орган у 84,5 % пациентов. При этом продолжительность жизни больных находится в прямой зависимости от степени распространенности первичной опухоли и степени её излеченности.

8. Эндохирургические методы лечения инвазивного рака мочевого пузыря возможны только при поверхностных остаточных опухолях после неoadьювантной химиолучевой терапии, а также в комбинированном или комплексном лечении при стадии рака T2a.

9. Показано, что прогноз больных раком мочевого пузыря статистически достоверно ($p < 0,05$) ухудшается с увеличением градации “T” и “G”, при наличии метастазов в регионарных лимфоузлах, при гидронефротической трансформации, при отсутствии эффекта от проводимой терапии и диспансерного наблюдения за больными после специального лечения.

10. Этапность оказания помощи при раке мочевого пузыря дает возможность четко определить последовательность действий. Это позволит сосредоточить квалифицированные кадры, необходимое оборудование и финансовые ресурсы в специализированных лечебных учреждениях, что в итоге улучшит качество медицинской помощи данной категории больных.

11. Установлено, что главной причиной разницы стоимости лечения больных в системе обязательного медицинского страхования является отсутствие единых для всех регионов нормативов диагностики и лечения. Внедрение протоколов ведения больных позволит оптимизировать на современном уровне лечебно-диагностический процесс при раке мочевого пузыря и рассчитать необходимые затраты для оказания медицинской помощи.

12. Научно разработанные протоколы ведения больных являются инструментом максимально объективной экспертизы качества медицинской помощи вне зависимости от места проведения.

Практические рекомендации

1. Для диагностики рака мочевого пузыря необходимо использовать весь комплекс методов. Обследование нужно начинать с ультразвукографии. Цистоскопия с обязательной биопсией опухоли выполняется на завершающем этапе диагностики, при этом фотодинамическая цистоскопия более точна и эффективна. Компьютерную и магниторезонансную томографию следует использовать только после клинических, ультразвуковых, рентгенологических и эндоскопических методов. Предпочтение следует отдавать магниторезонансной томографии.

2. Показанием к цистэктомии являются субтотальный или тотальный рак мочевого пузыря в стадии T2-4a, единичные новообразования меньшего размера при которых возможно выполнить резекцию. Органоуносящее оперативное лечение должно также вы-

полняться при быстро рецидивирующих опухолях, в случае появления высоко злокачественных рецидивов с более высокой категорией Т и (или) G, при сопутствующем раке *in situ* или тяжелой дисплазии в окружающей слизистой. Одним из показаний к цистэктомии является наличие инвазивной опухоли мочевого пузыря со степенью дифференцировки G3-4, а также при непереходноклеточном раке (эти опухоли мало реагируют на химиолучевую терапию). Ортопическая пластика мочевого пузыря после цистэктомии является методом выбора при правильном отборе пациентов. Из неконтинентных способов отведения мочи следует выполнять операцию Брикера.

4. Комбинация предоперационной лучевой терапии и (или) химиотерапии с последующей цистэктомией при T2 стадии рака не дает достоверного повышения 5-летней выживаемости и снижения рецидивирования. Адьювантная химиотерапия показана в случае выявления при морфологическом исследовании в удаленном операционном материале стадии рака T3-4, низкодифференцированной опухоли, метастазов в лимфоузлах, а также раковых микроэмболов в кровеносных, лимфатических сосудах и по ходу перинеурального пространства.

5. Органосохраняющее лечение инвазивного рака мочевого пузыря показано при единичных опухолях размером до 3-4 см. со стадией злокачественного процесса T2-3aNoMoG1-2, при отсутствии в окружающей слизистой рака *in situ* и тяжелой дисплазии, в случае полной или частичной регрессии новообразования после химиолучевой терапии. Это лечение также можно предпринять при отказе больного от цистэктомии или при наличии противопоказаний к ней. Всегда необходимо предупреждать пациента о возможной неэффективности органосохраняющего лечения и необходимости при этом выполнения цистэктомии.

6. Лечение рака мочевого пузыря в стадии T3b-4 N0-2 M0 следует начинать с неадьювантной лучевой и (или) химиотерапии. При полной регрессии опухоли в дальнейшем проводится диспансерное наблюдение. В случае частичной регрессии и стабилизации решается вопрос о возможности выполнения радикального хирургического вмешательства.

7. Наиболее эффективными являются следующие сроки диспансерных осмотров: первый производится через 3 месяца после окончания лечения, затем в течение 2 лет 1 раз в 3 месяца, в дальнейшем – 1 раз в 6 месяцев, а после 5 лет и до конца жизни – 1 раз в год. После органосохраняющего лечения при каждом диспансерном осмотре для обнаружения местных рецидивов рака мочевого пузыря необходимо применять цистоскопию и цитологическое исследование мочи. У пациентов после радикальной цистэктомии необ-

ходимо использовать ультразвуковые, рентгенологические методы исследования и, по показаниям, компьютерную или магниторезонансную томографию. В случае не удаленной после цистэктомии уретры нужен постоянный мониторинг за её состоянием (уретроскопия, цитологическое исследование смыва или соскоба).

8. При расчете стоимости болезни необходимо пользоваться перечнем обязательных и дополнительных медицинских услуг, указанных в протоколе ведения больных для каждой модели пациентов.

9. Экспертиза качества медицинской помощи при раке мочевого пузыря должна проводиться методом сравнения законченных случаев с нормативным документом (протоколом ведения больных).

Список опубликованных работ по теме диссертации:

1. Лучевое и комбинированное лечение больных местнораспространенным раком мочевого пузыря как альтернатива цистэктомии// Материалы 1 съезда онкологов стран СНГ.- Москва.-1996.- ч.2.- С.442. (соавтор: Огнерубов Н.А.)
2. Лечение местнораспространенного рака мочевого пузыря// Тезисы научно-практической областной конференции “День науки”.- Липецк.- 1996.-С.62-63.
3. Органосохраняющие операции в комбинированном лечении местнораспространенного рака мочевого пузыря// Сборник научных работ юбилейной научной конференции посвященной 50-летию Московского онкодиспансера .- Москва.- 1996.- С.199-201.
4. Отдаленные результаты лучевого и комбинированного лечения местнораспространенного рака мочевого пузыря // Материалы 2 Всероссийской научной конференции с участием стран СНГ “Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний”. – Обнинск.-1997.- С.81-83. (соавтор: Огнерубов Н.А.)
5. Результаты лучевого и комбинированного лечения больных местнораспространенным раком мочевого пузыря в зависимости от клинических проявлений // Сборник научных трудов “Новое в онкологии”, вып.2.- Воронеж.- 1997.- С.295-297. (соавторы: Огнерубов Н.А. Голдобенко Г.В.)
6. Трансуретральная резекция и трансуретральная электровапоризация в комбинированном лечении местнораспространенного рака мочевого пузыря// Материалы 10 съезда хирургов Липецкой области.- Липецк.-1997.- С.46-47. (соавтор Огнерубов Н.А.)

7. Efficiency of radiation and combined treatment of patient with advanced cancer of the bladder the significance of clinic phenomena particularities // 8 International Congress on Anti – Cancer Treatment, Absr.- Paris,- Franse.- 1998.- P.296 (соавтор: Ognerubov N. A.)
8. Выживаемость больных местнораспространенным раком мочевого пузыря после лучевого и комбинированного лечения// Профилактика, диагностика и лечение онкологических заболеваний / Материалы научно – практической конференции, посвященной 20-летию кафедры онкологии АГМУ.- Барнаул.- 1998.- С.160 . (соавтор Огнерубов Н.А.)
9. Органосохраняющее лечение местнораспространенного рака мочевого пузыря.- Воронеж, 1999.-184 с. (соавторы: Огнерубов Н.А., Голдобенко Г.В., Мардынский Ю.С., Карякин О.Б.)
10. Выбор метода деривации мочи после цистэктомии при лечении инвазивного рака мочевого пузыря// Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний: Материалы 4-й Всероссийской конф. с участием стран СНГ 11-12 октяб. г. Москва.- М.- 2001 .- С. 102-103. (соавторы: Даренков С.П., Соколов А.Е., Горилловский М.Л.)
11. Консервативное лечение инвазивного рака мочевого пузыря// Материалы межрегиональной конференции, посвященной 40-летию Воронежского общества урологов 27-28 июня 2002 г. г. Воронеж. Тезисы доклада.-Воронеж.-2002.-с.65-69. (соавторы: Аполихин О.И., Даренков С.П., Соколов А.Е.)
12. Необходимость стандартизации лечебно-диагностического процесса при раке мочевого пузыря// Материалы межрегиональной конференции, посвященной 40-летию Воронежского общества урологов 27-28 июня 2002 г. г. Воронеж. Тезисы доклада-Воронеж.-2002.-с.69-71. (соавторы: Аполихин О.И., Какорина Е.П., Даренков С.П., Соколов А.Е.)
13. Выбор метода деривации мочи после радикальной цистэктомии при лечении инвазивного рака мочевого пузыря// Материалы межрегиональной конференции, посвященной 40-летию Воронежского общества урологов 27-28 июня 2002 г. г. Воронеж. Тезисы доклада. - Воронеж.-2002.-с.26-29. (соавторы: Даренков С.П., Соколов А.Е., Горилловский Л.М.)
14. Деривация мочи по методике Брикера после радикальной цистэктомии у больных с запущенной стадией рака мочевого пузыря или выраженной сопутствующей патологией// Материалы межрегиональной конференции, посвященной 40-летию Воро-

- нежского общества урологов 27-28 июня 2002 г. г. Воронеж. Тезисы доклада.- Воронеж.-2002.-с.29-32. (соавторы: Даренков С.П., Соколов А.Е., Горилловский Л.М.)
15. Лечение инвазивного рака мочевого пузыря// Материалы межрегиональной конференции, посвященной 40-летию Воронежского общества урологов 27-28 июня 2002 г., г. Воронеж. Тезисы доклада.-Воронеж.-2002.-с.15-26. (соавторы: Даренков С.П., Мартов А.Г., Горилловский Л.М., Соколов А.Е.)
 16. Актуальность стандартизации при раке мочевого пузыря// Материалы 4 Всероссийской научно-практической конф. «Проблемы стандартизации в здравоохранении» 23-27 марта 2002 г., г. Москва. Тезисы доклада/ Проблемы стандартизации в здравоохранении.-2002.-№3 .-с.78. (соавторы: Какорина Е.П., Аполихин О.И.)
 17. Деривация мочи у больных с последствиями травм нижних мочевых путей // Материалы 10 Российского съезда урологов 1-3 октября 2002 г., г. Москва. Тезисы доклада.-М.-2003.-с.549-550. (соавторы: Даренков С.П., Соколов А.Е., Горилловский Л.М., Самсонов Ю.В.)
 18. Выбор метода деривации мочи при инвазивном раке мочевого пузыря после радикальной цистэктомии// Материалы научно-практической конференции «Диагностика и комбинированное лечение больных раком мочевого пузыря» 4-5 декабря 2003 г., г. Москва. Тезисы доклада.-М.-2003.-с.82-83. (соавторы: Даренков С.П., Соколов А.Е., Горилловский Л.М., Самсонов Ю.В.)
 19. Операция Брикера (илеум кондуит) как способ деривации мочи после радикальной цистэктомии// Материалы научно-практической конференции «Диагностика и комбинированное лечение больных раком мочевого пузыря» 4-5 декабря 2003 г., г. Москва. Тезисы доклада.-М.-2003.-с.75-76. (соавторы: Даренков С.П., Соколов А.Е., Горилловский Л.М., Самсонов Ю.В.)
 20. Состояние организации помощи больным раком мочевого пузыря в России// Материалы научно-практической конференции «Диагностика и комбинированное лечение больных раком мочевого пузыря» 4-5 декабря 2003 г. Москва. Тезисы доклада.- М.-2003.-с.78-81. (соавторы: Аполихин О.И., Даренков С.П., Какорина Е.П., Соколов А.Е., Самсонов Ю.В.)
 21. Лечебно-диагностические стандарты как клинико-методическое обоснование расчетов стоимости медицинской помощи// Бюллетень НИИ соц. Гигиены, экономики и управления здравоохранения им. Н.А. Семашко.-2003.-с. 98-101. (соавторы: Какорина Е.П., Аполихин О.И.)

22. Стандартизация лечебно-диагностического процесса как основа экспертизы качества оказания медицинской помощи при раке мочевого пузыря//Проблемы стандартизации в здравоохранении.-2003.-№9 .-с.15-17. (соавторы: Какорина Е.П., Аполихин О.И.)
23. Радикальное лечение инвазивного рака мочевого пузыря// Урология.- 2003.-№4.- с.3-8. (соавторы: Лопаткин Н.А., Даренков С.П., Соколов А.Е., Горилловский Л.М., Акматов Н.А., Самсонов Ю.В.)
24. Организация помощи больным раком мочевого пузыря в Российской Федерации и пути её улучшения на основе стандартизации лечебно-диагностического процесса// Урология.- 2003.-№4.-с.9-14. (соавторы: Какорина Е.П., Аполихин О.И.)
25. Качество жизни пациентов, перенесших кишечную деривацию мочи после цистэктомии по поводу рака мочевого пузыря// Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний: Материалы 5-й Всероссийской научно-практической конф. с международным участием 2-3 октяб., Обнинск- г. Обнинск: МНРЦ РАМН.- 2003.- С.43-44. (соавторы: Даренков С.П., Самсонов Ю.В., Соколов А.Е., Горилловский М.Л.)
26. Результаты радикальной цистэктомии при инвазивном раке мочевого пузыря// Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний: Материалы 5-й Всероссийской научно-практической конф. с международным участием 2-3 октяб., Обнинск- г. Обнинск: МНРЦ РАМН.- 2003.- С.44. (соавторы: Даренков С.П., Соколов А.Е., Горилловский М.Л., Самсонов Ю.В., Акматов Н.А.)
27. Синхронный и метасинхронный рак мочевого пузыря в сочетании с новообразованиями других локализаций// Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний: Материалы 5-й Всероссийской научно-практической конф. с международным участием 2-3 октяб., Обнинск- г. Обнинск: МНРЦ РАМН.- 2003.- С.109-110. (соавторы: Одинцова С.В., Сивков А.В., Блакитная М.А.)
28. Этапность оказания помощи больным раком мочевого пузыря как основное условие для её улучшения// Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний: Материалы 5-й Всероссийской научно-практической конф. с международным участием 2-3 октяб., Обнинск- г. Обнинск: МНРЦ РАМН.- 2003.- С.167-168. (соавторы: Аполихин О.И., Какорина Е.П., Даренков С.П.)
29. Улучшение организации помощи больным раком мочевого пузыря на основе стандартизации // Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний: Материалы 5-й Всероссийской научно-практической конф. с международным участии-

ем 2-3 октяб., Обнинск- г. Обнинск: МНРЦ РАМН.- 2003.- С.168-169. (соавторы: Аполихин О.И., Какорина Е.П., Даренков С.П.)

30. Показания к одномоментной и отсроченной уретрэктомии после радикальной цистэктомии у больных инвазивным раком мочевого пузыря// VII Российский онкологический конгресс 25-27 нояб. Москва, Тезисы.-Москва.- 2003.-с. 206. (соавторы: Даренков С.П., Гориловский М.Л., Соколов А.Е., Акматов Н.А., Самсонов Ю.В.)
31. Показания к одномоментной и отсроченной уретрэктомии после радикальной цистэктомии у больных инвазивным раком мочевого пузыря// Урология.- 2003.-№5.- с.5-8. (соавторы: Даренков С.П., Гориловский М.Л., Акматов Н.А.)
32. Роль стандартизации в улучшении помощи больным раком мочевого пузыря// Проблемы социальной гигиены и истории медицины.-2003.-№5.-с.43-47. (соавторы: Какорина Е.П., Аполихин О.И.)
33. Диагностика и лечение рака мочевого пузыря// Урология.- 2004.-№1.-с.12-17 (соавторы: Н.А. Лопаткин, С.П. Даренков, А.Г. Мартов, Н.В. Ступак).
34. Стандартизация лечебно-диагностического процесса как основа экспертизы качества оказания медицинской помощи// Бюллетень ННИИ общественного здоровья.- 2004.-с. 169-173 (соавторы: Какорина Е.П., Аполихин О.И.).