

На правах рукописи



Калинин Никита Евгеньевич

**Минимизация интратенальных осложнений
перкутанной нефролитотрипсии**

3.1.13. Урология и андрология

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Газимиев Магомед-Салах Алхазурович

Официальные оппоненты:

Мартов Алексей Георгиевич – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы» урологическое отделение №2, заведующий отделением

Просяников Михаил Юрьевич – доктор медицинских наук, Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел мочекаменной болезни, заведующий отделом

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «25» марта 2024 г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.26 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д.2, строение 1

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1 и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2024 г

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Тельпухов Владимир Иванович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Мочекаменная болезнь (МКБ) является распространенным урологическим заболеванием и находится в сильной зависимости от географических и этнических факторов с частотой от 1 до 25% в зависимости от региона (Coe F.L. et al., 2005; Viljoen A. et al., 2019). В Российской Федерации доля заболеваемости МКБ составляет 5,7% (Аполихин О.И. и соавт., 2016). Отдельного внимания заслуживает ежегодный прирост пациентов в нашей стране с впервые выявленными случаями, который увеличился за 15 лет на 16,2% (Gadzhiev N. et al., 2021).

Предпосылками образования мочевых камней является множество факторов: курение, гипогидратация, лишний вес, избыточное потребление соли, диабет и гиподинамия. Особое место занимает питание, доля которого достигает до 57% (Ferraro P.M. et al., 2017). Увеличение числа людей с избыточной массой тела и малоподвижным образом жизни на фоне улучшения качества первичной диагностики поспособствовало стабильному прогрессированию и выявляемости заболевания, особенно среди лиц трудоспособного возраста, поэтому МКБ представляет еще и социально-экономическую проблему (Ziemba J.V. et al., 2017). Несбалансированное питание в комплексе с низким уровнем физической активности приводит не только к появлению микролитиаза почек, но провоцирует рост существующих камней, вплоть до сложных форм заболевания. Пациенты с крупными (>2,0 см) камнями в почках занимают особенное место в урологии, так как их лечение сопряжено со сложным выбором операционной тактики.

Благодаря развитию малоинвазивной эндоскопической хирургии значительно снизилась частота выполнения открытых и лапароскопических операций (Hu H. et al., 2016). Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (EAU) наиболее предпочтительным хирургическим методом лечения пациентов с камнями почек более 2 см является перкутанная нефролитотрипсия (ПНЛ) (Ruhayel Y. et al., 2017). Несмотря на постоянное совершенствование технологий, ПНЛ до сих пор сопряжена с высоким риском осложнений (особенно внутривидеоочечных или интравидеоочечных). Наибольшее распространение имеют такие осложнения, как: кровотечение перфорация чашечно-лоханочной системы (образующая уриному) и острые инфекционные осложнения (Seitz C. et al., 2012).

Степень разработанности темы исследования

Анализ литературы показал, что одним из актуальных направлений профилактики осложнений при ПНЛ является минимизация травмы почки. Наибольшую популярность и эффективность данного направления приобрела миниатюризация диаметра инструментария, что

подтверждается авторитетными метаанализами и исследованиями (Sharma G. et al., 2021; Zeng G. et al., 2021).

Важным и ответственным этапом перкутанной нефролитотрипсии является пункционный доступ, который чаще всего осуществляется с использованием остроконечных игл Chiba или Trocar (Goodwin, W.E. et al., 1955; Redeker A.G. et al., 1975). В рамках диссертационной работы нами было предложено снизить вероятность осложнений за счет реализации малотравматичной техники пункционного доступа, так как чрескожный доступ напрямую влияет на вероятность их развития (Knoll T. et al., 2017).

Цель исследования

Путем минимизации осложнений перкутанной нефролитотрипсии улучшить результаты лечения больных нефролитолизом.

Задачи исследования

1. Провести анализ осложнений перкутанной нефролитотрипсии;
2. Модифицировать технику пункции чашечно-лоханочной системы при ПНЛ;
3. Оценить эффективность и безопасность существующих и модифицированной малотравматичной техник пункции ЧЛС;
4. Провести сравнительный анализ безопасности малотравматичной техники пункции при ПНЛ с пункцией традиционным способом.

Научная новизна

Разработана новая пункционная малотравматичная игла MG. Благодаря наличию атравматичного мандрена-бульба на пружинной основе, игла MG обладает эффектом бужирования при пункционном доступе в почку, что способствует эффективному сохранению паренхиматозных мягкотканых структур.

Личный вклад автора

Автор лично принимал непосредственное участие в разработке дизайна и выборе направления диссертационного исследования. Выполнял подбор пациентов и их рандомизацию. Автору принадлежит главная роль в реализации идей и подробному описанию экспериментальной части. В качестве ассистента принимал участие в выполнении перкутанной нефролитотрипсии у пациентов, вошедших в исследование. Осуществлял наблюдение за пациентами в послеоперационном периоде, собирал полученные данные и выполнял

статистическую обработку. Автором проведен анализ полученных результатов и их обсуждение в научных публикациях и докладах, а также внедрение их в практику.

Теоретическая и практическая значимость работы

В ходе работы были выявлены и проанализированы основные причины развития осложнений при перкутанной нефролитотрипсии. Описан механизм работы новой пункционной малотравматичной иглой MG. Выполнен сравнительный эксперимент, доказывающий важность и особенность пункционного доступа. Проанализированы результаты гистологических исследований, полученных в ходе эксперимента, где было доказано сохранение целостности мягкотканых структур с использованием иглы MG. Проведена клиническая валидация малотравматичного доступа с иглой MG при перкутанной нефролитотрипсии

Методология и методы исследования

В нашей работе планируется:

- Анализ причин развития интратенальных осложнений перкутанной нефролитотрипсии;
- Изучить механизм работы новой малотравматичной иглы MG;
- Выполнить сравнительную экспериментальную работу с оценкой эффективности иглы MG и стандартных пункционных игл;
- Проанализировать результаты гистологического исследования паренхимы свиной почки пунктированной остроконечными и малотравматичной иглами;
- Модифицировать пункционный доступ в почку при перкутанной нефролитотрипсии с использованием иглы MG;
- Выполнить проспективное клиническое исследование с последующим статистическим анализом результатов.

Положения, выносимые на защиту

1. Высоким риском осложнений (особенно кровотечения) при перкутанной нефролитотрипсии обладает чрескожный пункционный доступ.
2. Малотравматичная пункционная игла MG, в экспериментальных условиях, продемонстрировала высокие результаты сохранения целостности паренхиматозных структур за счет эффекта бужирования атравматичным мандреном-бульбом.
3. Пункционный доступ новой малотравматичной иглой MG при перкутанной нефролитотрипсии в сравнении с традиционным способом способствует снижению потери гемоглобина.

Степень достоверности и апробация результатов

Основные положения и результаты проведенной диссертационной работы доложены и обсуждены на следующих мероприятиях:

- XXI Конгресс Российского общества урологов (23-25 сентября 2021 года, Санкт-Петербург);
- XIV Всероссийская урологическая видеоконференция (28-29 января 2022 года, Москва);
- Конгресс Европейской Ассоциации Урологов (10-13 марта 2023 г., Милан);
- XXIII Конгресс Российского общества урологов (14-16 сентября 2023 года, Казань);

Апробация диссертационной работы состоялась на заседании Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол №35 от 10.11.2023 г.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 работ, индексируемых в международной базе Scopus, они же в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.13. Урология и андрология. Урология - область науки, занимающаяся методами диагностики, лечения и профилактики заболеваний мочеполовой системы за исключением заболеваний, передающихся половым путем. Область исследования диссертации - усовершенствование методов лечения урологических заболеваний.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 119 страницах текста компьютерной верстки, состоит из введения, четырёх глав, заключения, выводов, перечня практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы. Работа содержит 14 таблиц и 59 рисунков. Список литературы включает 156 источников, из которых 24 отечественных и 132 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Для достижения поставленной цели и задач в Институте урологии и репродуктивного здоровья человека Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) в рамках диссертационной работы выполнено клиническое исследование в период с сентября 2019 по март 2021 года. Исследование одобрено локально этическим комитетом (выписка из протокола № 25-20).

В проспективном одноцентровом рандомизированном исследовании приняло участие 126 пациентов, которые были распределены на 2 группы в зависимости от техники пункционного доступа при перкутанной нефролитотрипсии. Рандомизация пациентов выполнялась путем генератора случайных чисел. Специальные критерии рандомизации не использовались из-за тщательного отбора пациентов.

Критерии включения:

- пациенты с единичным камнем почки;
- пункционный доступ через чашку почки;
- совершеннолетний возраст пациента;
- наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- коралловидный нефролитиаз;
- установленный нефростомический дренаж;
- операция на почке в анамнезе (в том числе ПНЛ);
- острый пиелонефрит;
- аномалии строения почки и ЧЛС;
- патологии связанные с нарушением свертываемости крови.

Критерии исключения:

- отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании;
- ПНЛ через несколько доступов;
- интраоперационное интенсивное кровотечение;
- использование баллонного дилататора;
- межреберный пункционный доступ ВМП.

Пациенты, вошедшие в исследование, были в возрасте от 20 до 73 лет. Число женщин в исследовании составило 53 (42,1%), а мужчин – 73 (57,9%). Согласно представленным данным, большинство пациентов были трудоспособного возраста ($p < 0,001$): мужчины до 65 лет составляли 87%; женщины до 60 лет – 71,7%. Наибольшую группу составили пациенты от 51 до 60 лет (30,2%).

В обязательный комплекс лабораторных методов диагностики пациентов входил клинический и биохимический анализы крови; общий анализ мочи с микроскопией осадка; посев мочи на микрофлору с определением чувствительности к антибактериальным препаратам; коагулограмма; диагностика маркеров гепатита В и С, антител к ВИЧ, реакции Вассермана; определение группы крови и резус-фактора. При положительном результате бактериологического посева мочи выполнялась антибактериальная терапия в рамках предоперационной подготовки, поэтому на момент операции все пациенты имели отрицательный результат посева мочи. Инструментальная диагностика пациентов в предоперационном периоде включала обзорную рентгенографию органов грудной клетки; ультразвуковое исследование почек, мочевого пузыря и предстательной железы у мужчин; мультиспиральная компьютерная томография почек и забрюшинного пространства.

У всех пациентов нашего исследования был рассчитан индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кетле ($\text{ИМТ} = \text{вес (кг)} / \text{рост (м)}^2$). У 67 (53,2%) пациентов имелась избыточная масса тела ($\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$) у 28 (22%), из которых было ожирение ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$), статистически значимых различий в зависимости от пола не наблюдалось ($p = 0,618$). Гипертоническая болезнь (ГБ) наблюдалась у 30 (23,8%) человек, у 14 (11%) - имелся сахарный диабет (СД), а у 14 (11%) – ишемическая болезнь сердца (ИБС). У 15 (12%) пациентов имелась сочетанная патология. При анализе распределения пациентов с сопутствующими заболеваниями в зависимости от пола статистических различий не наблюдалось ($p=0,588$).

В рамках диссертационной работы проанализированы демографические характеристики пациентов в зависимости от групп сравнения. При сопоставлении пациентов по возрасту, полу, индексу массы тела и частоте сопутствующей патологии значимых различий не было выявлено, так как для всех показателей $p > 0,05$. Результат анализа демографических данных представлен в Таблице 1.

Таблица 1 – Демографические данные в группах сравнения

	Контрольная группа	Основная группа	<i>P</i>
	63 (50)	63 (50)	
Возраст, Me (min-max), лет	50 (20-72)	52 (22-73)	0,617
Пол, n (%)			0,588
Мужской	38 (60,3)	35 (55,6)	
Женский	25 (39,7)	28 (44,4)	
ИМТ (M ± SD), кг/м ²	28,0 ± 4,8	27,1 ± 3,4	0,237
Сопутствующее заболевание, n (%)			
Ожирение	17 (27,0)	11 (17,5)	0,199
ГБ	16 (25,4)	14 (22,2)	0,676
ИБС	5 (7,9)	9 (14,3)	0,396
СД	4 (6,3)	10 (15,9)	0,155

Для выполнения анализа характеристик камней в зависимости от групп нами проанализированы такие показатели как плотность, локализация и объём камней. Объем камня рассчитывался исходя из полученных данных компьютерной томографии по трем показателям (длина, ширина и высота). В основной группе медиана объема составила 2040 мм³, а квартильный размах был диапазоне 964 – 2916 мм³. Me объема в контрольной группе была 2048 мм³, при (Q₁ – Q₃) 756,5 – 3249 мм³. Главным образом, данные результаты объясняются не включением пациентов с коралловидным нефролитиазом. Показатель плотности камней имел нормальное распределение, соответственно средняя плотность в основной группе составила 1137±356 ед.НУ, в контрольной - 1067,3±322,7 ед.НУ. Подавляющее большинство камней локализовалось в лоханке (42,1%) и нижней чашечке (37,3%). При анализе исходных параметров камней в зависимости от групп сравнения статистических различий не выявлено, а результаты анализа представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Исходные параметры камней в группах сравнения

	Контрольная группа	Основная группа	<i>P</i>
	63 (50)	63 (50)	
Объем камня (Q1 – Q3), мм ³	2048 (756 – 3249)	2040,0 (964 – 2958)	0,770
Плотность камня (M ± SD), ед. НУ	1067,3 ± 322,7	1137,0 ± 355,9	0,252
Локализация камней, n (%)			0,557
Лоханка	26 (41,3)	27 (42,8)	
Нижняя чашечка	23 (36,5)	24 (38,2)	
Средняя чашечка	10 (15,9)	6 (9,5)	
Верхняя чашечка	4 (6,3)	6 (9,5)	

Прогнозирование эффективности перкутанной нефролитотрипсии осуществлялось с использованием нефролитометрической номограммы STONE (Okhunov и др., 2013). Для данной номограммы оценивались и переводились в бальную систему такие показатели как площадь

камня (Stone size), длина перкутанного доступа (Tract length), наличие обструкции (Obstruction), количество камней (Calices) и их плотность (Essence). Результаты распределения пациентов по баллам в основной и контрольной группах представлено на Рисунке 1.

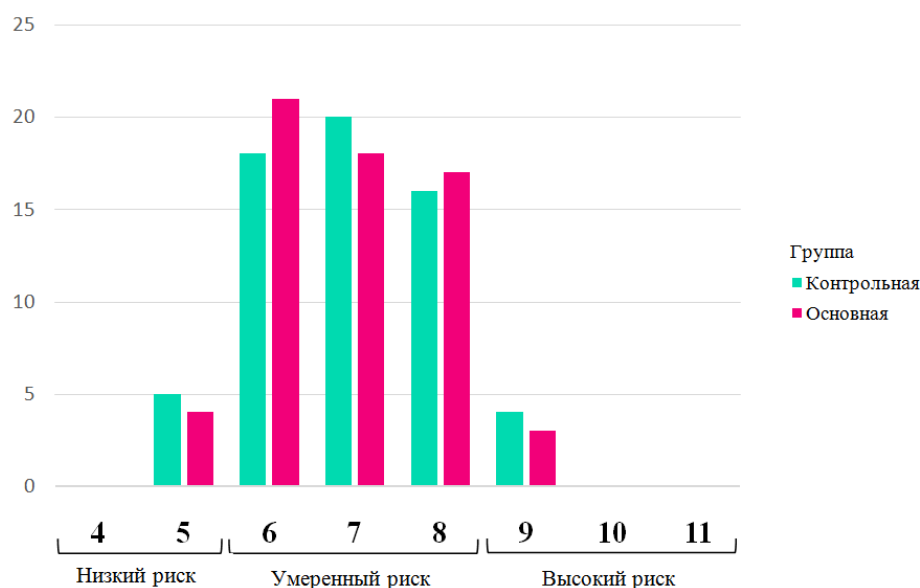


Рисунок 1 – Распределение пациентов в группах по баллам STONE

Наибольшее число пациентов (87,3%) имели умеренный риск по шкале STONE, а 9 (7,2%) и вовсе низкий. Только у 7 (5,5%) пациентов был высокий риск, при этом у всех по 9 баллов (из 11 максимальных). По результатам распределения пациентов по баллам в зависимости от группы статистических различий не выявлено ($p=0,848$).

При выполнении перкутанной нефролитотрипсии, на основе предпочтений хирургов, по завершению установки мочеточникового катетера с наружным выведением, 48 (76,2%) пациентов основной группы и 47 (74,6%) из контрольной были переложены на живот, а 15 пациентам (23,8%) основной и 16 (25,4%) из контрольной - операция продолжена в положении на спине. Анализ положения пациента на операционном столе в зависимости от группы статистический различий не показал ($p=0,836$).

Пункционный доступ осуществлялся с использованием двухкомпонентной иглы под комбинированным ультразвуковым и рентгенологическим контролем. По завершении пункционного доступа, через иглу устанавливается гидрофильная струна-проводник, по которой, при помощи двухходового интродьюсера 12Ch устанавливается дополнительная страховочная гидрофобная струна.

Бужирование нефростомического хода осуществлялось одномоментной дилатацией с использованием тefлонового Амплац бужа с последующей установкой кожуха для выполнения стандартной ПНЛ и комплектного бужа с тубусом для мини-ПНЛ. 59 (46,8%) пациентам выполнена стандартная перкутанная нефролитотрипсия набором с наружным диаметром кожуха

26/30 Ch, остальным же 67 (53,2%) пациентам осуществлена миниатюризированная перкутанная нефролитотрипсия с диаметром тубуса 16,5/17,5 Ch.

При стандартной перкутанной нефролитотрипсии использовалось пневматическое разрушение и ультразвуковое измельчение с одновременной аспирацией, а при мини-ПНЛ - литотрипсия тулиевым волоконным лазером: в режиме распыление (энергия 0,5Дж, частота 30Гц, мощность 15Вт) осуществлялось дробление; измельчение до дисперсной пыли – режим поппорнинг (энергия 0,15Дж, частота 200Гц, мощность 30Вт).

По завершении операции в почку устанавливался нефростомический дренаж типа «pig tail» 14Ch, по которому выполнялась контрольная антеградная пиелография.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.8 (разработчик - ООО "Статтех", Россия). Распределение количественных показателей осуществлялось с помощью критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова в зависимости от численности исследуемых (более или менее 50). В случае нормального распределения использовалась средняя арифметическая (M) и стандартное отклонение (SD) с границей 95% доверительного интервала (95% ДИ). При отсутствии нормального распределения - медиана (Me) и нижняя с верхней квартили ($Q_1 - Q_3$). Сравнении двух групп, имеющих нормальное распределение выполнялось с использованием t-критерия Стьюдента, а при отсутствии нормального распределения - U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения процентных долей использовались критерии хи-квадрат Пирсона и точный критерий Фишера, в зависимости от ожидаемых явлений (более или менее 10).

Новая пункционная малотравматичная игла MG

С целью снижения нанесения травмы во время пункционного доступа в ЧЛС, предложено модифицировать технику используя новую малотравматичную иглу MG (МИТ, Россия) (Газимиев М.А. и соавт., 2021). Как и у стандартных пункционных игл, рабочая длина иглы MG составляет 20 см, а наружный диаметр – 18 Gauge (1.219 мм). На поверхности рабочей части пошагово в 1 см нанесены (с утолщением на каждой 5-й) метки, улучшающие ориентацию при введении (Рисунок 2).

Проксимальный конец малотравматичной иглы MG в собранном виде представлен соединением павильонов мандрена и канюли. Благодаря наличию рукоятки для пальцев игла надежно фиксируется в руке во время пункции, а точечный маркер показывает направление скоса острия канюли.

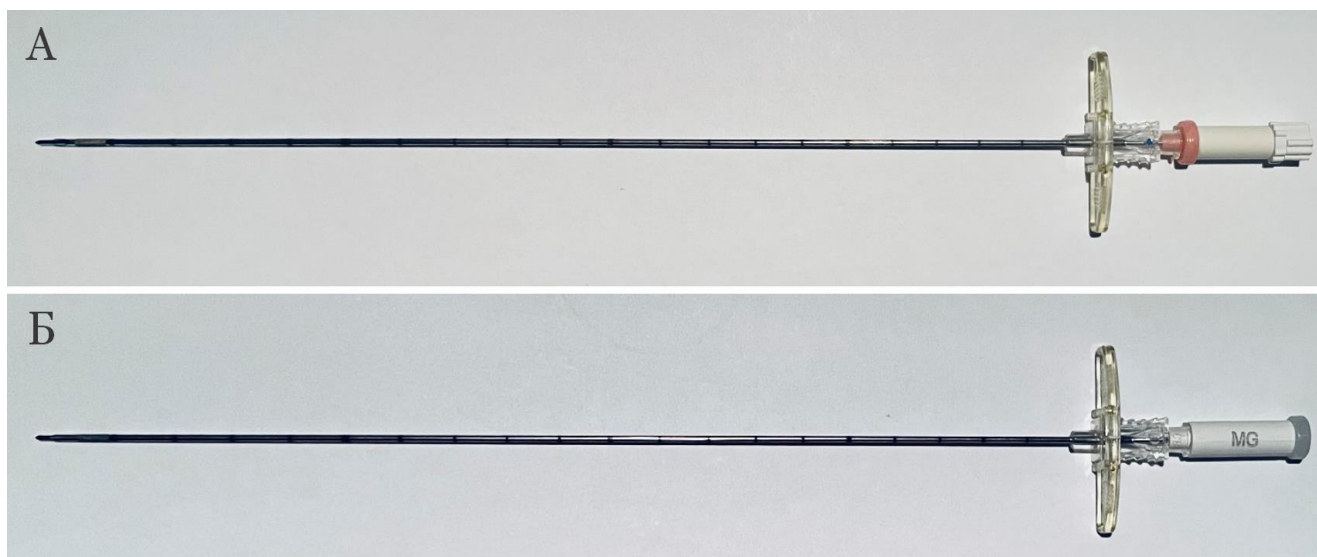


Рисунок 2 – Новая пункционная малотравматичная игла MG:
(А) опытный образец; (Б) серийная модель

Инновационной отличительной особенностью малотравматичной иглы MG от аналогов является ее конструкция. Двухкомпонентная игла состоит из остроконечной канюли, заточенной по типу Quincke, и атравматичного (отсутствуют режущие грани) мандрена-бульба, на дистальных концах которых нанесены лазерный ультразвуковые насечки, улучшающие визуализацию иглы под УЗ (красные стрелки на Рисунке 3).

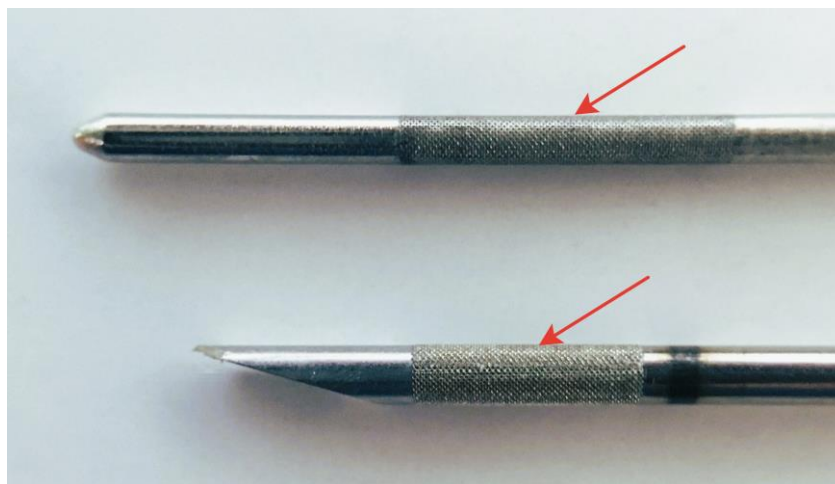


Рисунок 3 – Дистальный конец мандрена-бульба и канюли иглы MG
(стрелками показаны ультразвуковые насечки)

Именно за счет принципиально отличающегося строения мандрена (выступающего за пределы острой канюли мобильный закругленный кончик – бульб) игла и приобрела малотравматичные свойства. Бульб (от фр. bulbe - луковица) — это специальное утолщение чего либо, предназначенное для снижения нагрузки на основной корпус. Конструкция бульба активно себя зарекомендовала в судостроении. Утолщение на конце носа судна (бульб) располагается

ниже ватерлинии, которое снижает сопротивление на корпус судна за счет изменения направления потоков воды (бужирования).

Благодаря пружинному механизму, спрятанному в павильоне, выступающий за пределы канюли мандрен-бульб получил способность возвратно-поступательных движений с общей амплитудой в 5мм (Рисунок 4).

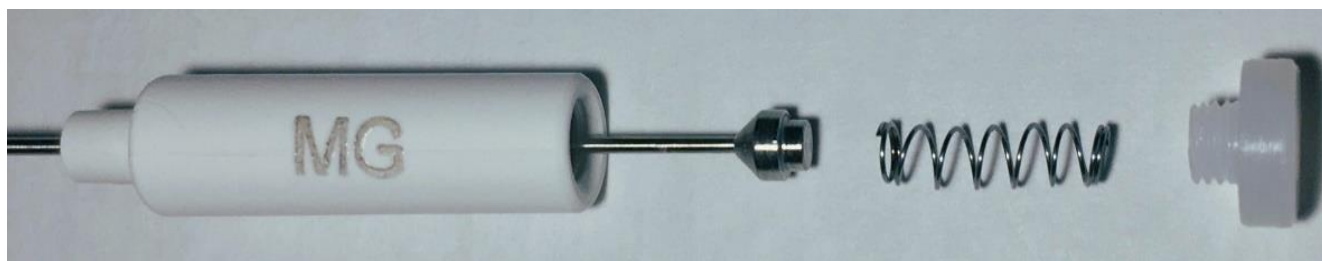


Рисунок 4 – Пружинный механизм иглы MG

Во время пункции почки игла встречает различные структуры, как по толщине, так и по плотности (кожа, апоневроз, фасция Герота, почечная капсула, вены, внутривидные структуры, слизистая ЧЛС). Стандартные иглы, имея различные заточки (игла Chiba заточена по типу Quincke, игла Trocar – Pencil Point) по-разному проникают анатомические структуры (Рисунок 5). Однако, независимо от своих конструкций, иглы рассекают ткани либо разрезая, либо прокалывая.

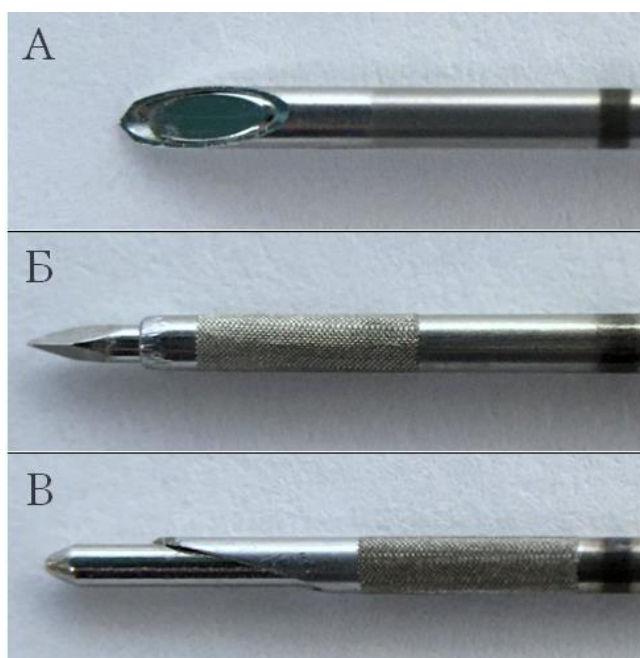


Рисунок 5 – дистальные концы пункционных игл:
(А) игла Chiba; (Б) игла Trocar; (В) малотравматичная игла MG

Малотравматичная игла MG, в отличие от стандартных игл аналогов, во время выполнения пункции по-разному проходит плотные и мягкие структуры. При встрече с плотной структурой

игла сначала касается ее мандреном-бульбом. В случае невозможности сместить в сторону (бужировать) плотные структуры атравматичный мандрен под действием силы сопротивления уходит за пределы канюли. За счет остроконечной канюли малотравматичная игла МГ прокалывает плотную структуру, а когда попадает в мягкие ткани, игла возвращает атравматичный мандрен-бульб (под действием пружинного механизма) в исходное положение. Главной особенностью иглы является прохождение мягкотканых структур, поскольку именно их игла проходит за счет атравматичного мандрена-бульба и осуществляет их не разрезание, а раздвигание (бужирование) (Рисунок 6).

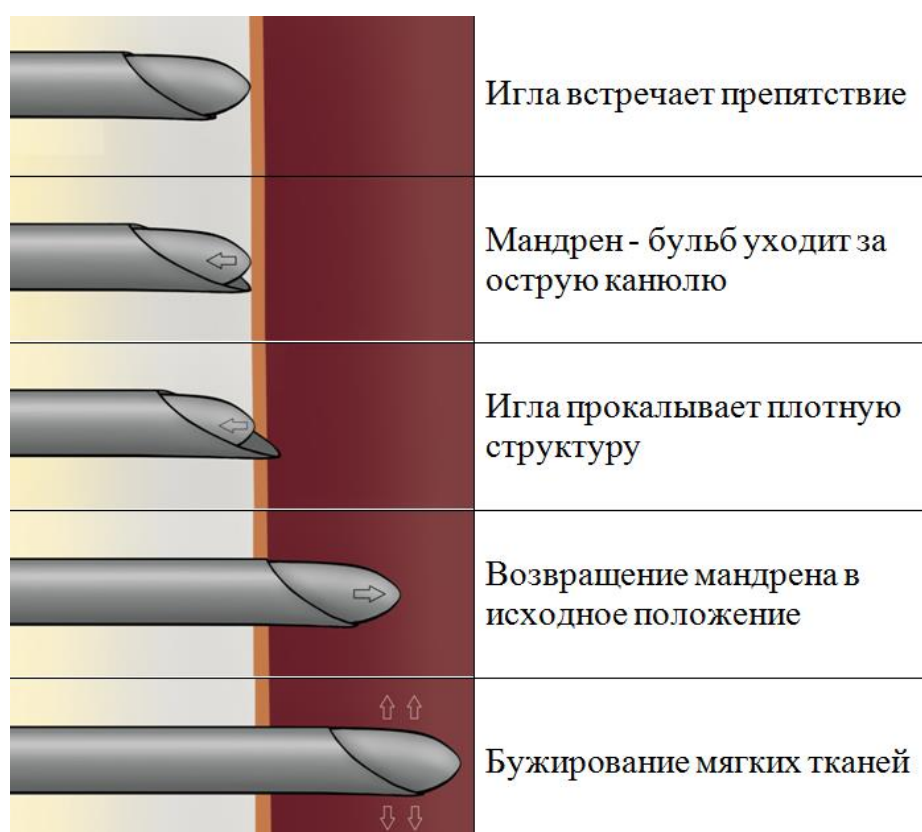


Рисунок 6 – Механизм работы малотравматичной иглы МГ

После прохождения тканевых структур и попадания в полость кончиком иглы, пружинный механизм издает характерный «щелчок», что служит дополнительным ориентиром пункционного доступа чашечно-лоханочной системы почки.

Сравнительное морфологическое исследование пункций свиной почки

С целью определения безопасности пункции мягкотканых структур малотравматичной иглой МГ выполнено сравнительное морфологическое исследование пункций свиной почки. Для осуществления пункции почки строго в чашечку, минимизируя вероятное попадание в бертиниевые колонны, предварительно была создана искусственная дилатация (Рисунок 7).

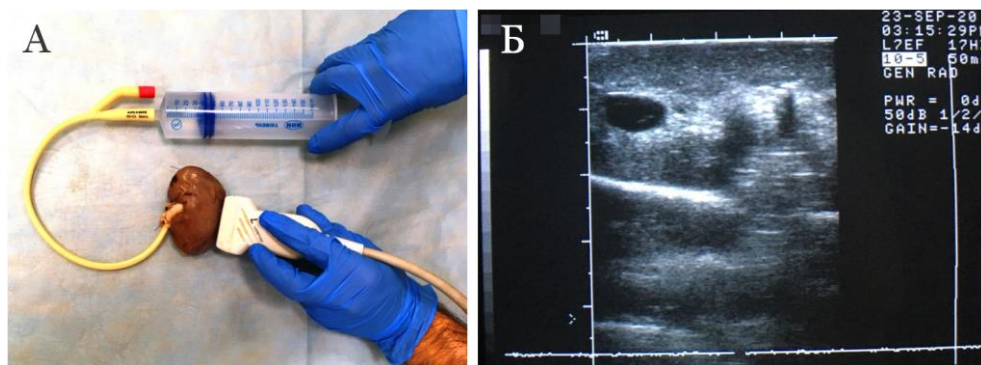


Рисунок 7 – (А) Дилатация ЧЛС под УЗ контролем; (Б) ультразвуковая картина

После создания достаточной дилатации ЧЛС выполнена поочередная пункция чашечек малотравматичной иглой MG, иглами Chiba и Trocar, а после почка передана на подготовку гистологических препаратов с последующей микроскопией.

Для создания гистологических препаратов макропрепарат фиксирован в 10% растворе формалина. Из каждого пунктированного участка почки взято по 3 фрагмента ткани. Выполнена постепенная техника обезвоживания спиртовыми растворами, а заливка в парафин выполнялась после предварительного пропитывания ксилолом при температуре 54°-56°С. Изготовлено 9 парафиновых блоков, с которых произведены гистологические срезы. Толщина срезов составляла до 4 микрометров (4 микрона – 0,004 мм). Окраска гистологических препаратов производилась в три смены: окраска ядер гематоксилином Майера; окрашивание препарата эозином; просветление срезов карбол-ксилолом. Гистологические срезы ткани почки имели толщину до 4 микрометров (микрон – 0,004 мм). Просмотр гистологических препаратов произведен на микроскопе DM2000 (Leica Microsystems, Германия), а микрофотографии сделаны на фотокамере Leica EC3.

На микропрепаратах паренхимы свиной почки, пунктированной иглой Chiba, окрашенных гематоксилином и эозином, при увеличении X50 (Рисунок 8) фокус проникновения иглы представлен поврежденной соединительнотканной капсулой и участками паренхимы. В просвете прохождения иглы присутствуют мелкие фрагменты слущенного, поврежденного эпителия и отдельные эритроциты. Объемный фрагмент паренхимы в просвете пункционного хода является результатом большой режущей плоскости пункционной иглы.

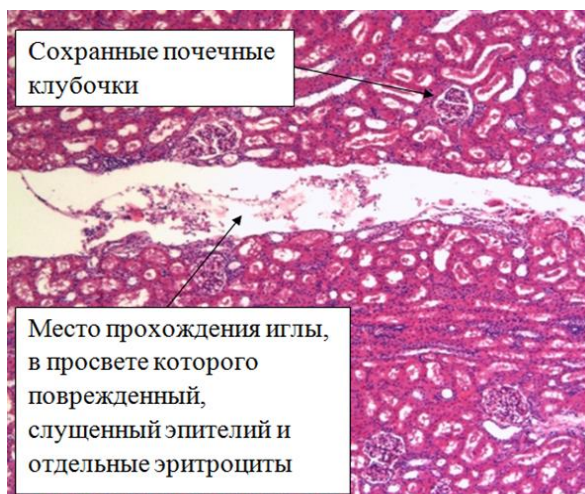


Рисунок 8 – Микропрепарат с местом прохождения иглы Chiba через паренхиму (гематоксилин и эозин, увеличение X50)

По результатам микроскопического исследования на микропрепаратах паренхимы почки, пунктированной иглой Trocar, при увеличении X50 (Рисунок 9) наблюдается слущенный, поврежденный паренхиматозный эпителий с неровными краями пункционного хода, а также многочисленные обрывки почечных канальцев.

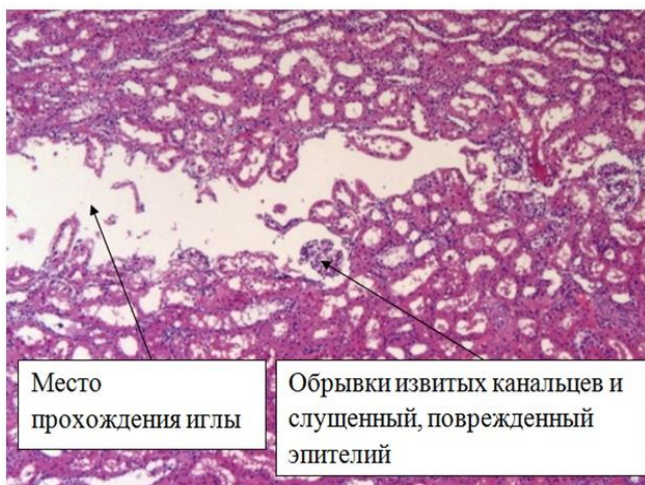


Рисунок 9 – Микропрепарат с местом прохождения иглы Trocar через паренхиму (гематоксилин и эозин, увеличения X50)

По результатам исследования паренхимы, пунктированной малотравматичной иглой MG (Рисунок 10), окрашенной гематоксилином и эозином, при увеличении X50 место прохождения иглы – с четкими контурами. Поврежденный эпителий в просвете сформированного дефекта практически отсутствует. При этом отмечают незначительно мелкие обрывки эпителия канальцев.

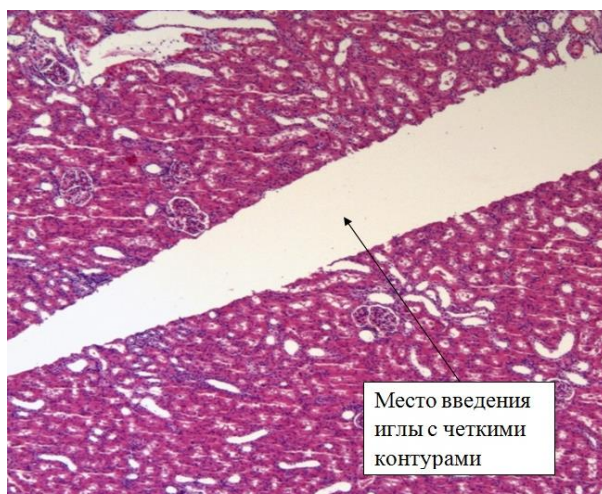


Рисунок 10 – Микропрепарат паренхимы с местом прохождения малотравматичной иглы (гематоксилин и эозин, увеличение X50)

С целью полноценной патологоморфологической оценки паренхимы, пунктированной малотравматичной иглой MG, выполнена дополнительная оценка микропрепарата с окраской пикрофуксином по Ван-Гизону, позволяющая более объемно сформировать картину структурных изменений ткани. Окрашивание осуществлялось путем пропитывания срезов гематоксилином Вейгерта, промывкой в воде, а затем окраской пикрофуксином (раствор пикриновой кислоты и 1% водный раствор кислого фуксина), по окончании выполнена промывка в воде, в 96% спирте и растворе ксилола.

В полученных микроскопических препаратах паренхимы в участке проникновения иглы (в просвете дефекта) имеется невыраженное количество слущенного эпителия (Рисунок 11). Дефект представлен четкими краями с сохраненной целостностью близлежащих структур. Почечная капсула, образованная соединительнотканными волокнами, незначительно обращена внутрь дефекта. При исследовании макропрепарата отчетливо визуализируется целостность структуры полнокровного сосуда рядом с пункционным ходом.



Рисунок 11 – Микропрепарат паренхимы с местом прохождения малотравматичной иглы (пикрофуксин по Ван-Гизону, увеличение X200)

Малотравматичная игла MG, осуществляя бужирование мягкотканых структур за счет атравматичного мандрена-бульба, способствует высоким результатам сохранения целостности структур паренхимы в экспериментальных условиях, что представляет высокий интерес для дальнейшего выполнения клинического исследования (Калинин Н.Е и соавт., 2021) (Morozov A. et al., 2022).

Результаты хирургического лечения

В проспективном рандомизированном исследовании пациенты разделены на 2 группы в зависимости от техники пункционного доступа ЧЛС при перкутанной нефролитотрипсии. В основную группу вошли 63 (50%) пациента, которым выполнена ПНЛ малотравматичным пункционным доступом новой иглой MG (МИТ, Россия), в контрольную – пациенты, перенесшие ПНЛ с пункцией стандартными иглами Chiba или Trocar (Coloplast A/S, Дания).

В основной группе 29 (46,0%) пациентам выполнено сПНЛ, а 34 (54,0%) – мини-ПНЛ. В контрольной группе 30 (47,6%) пациентам - сПНЛ и 33 (52,4%) пациентам – мини-ПНЛ. Соотношение использования эндоскопического инструментария между группами не различалась ($p=0,858$).

Всем 126 пациентам нашего исследования пункционный доступ выполнен через чашку. В ходе оценки попыток пункционных доступов полученные данные имели нормальное распределение. Средний показатель пункций в основной группе составил 2.0 ± 0.9 , у пациентов в контрольной группе M (95% ДИ) была $2,3 \pm 0,6$ соответственно. Медиана времени операции в основной группе составила 75 мин, при квартильном размахе 65–85 мин, а в контрольной группе - 70 мин при ($Q_1 - Q_3$) 60 – 90 мин. Результаты вышеуказанных характеристик хирургического лечения представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Характеристика хирургического лечения

	Контрольная группа	Основная группа	<i>p</i>
	63 (50)	63 (50)	
Метод, n (%)			
сПНЛ	30 (47,6%)	29 (46,0%)	0,858
миниПНЛ	33 (52,4%)	34 (54,0%)	
Количество попыток пункций ($M \pm SD$), n	2.3 ± 0.6	2.0 ± 0.9	0.271
Длительность операции ($Q_1 - Q_3$), мин	70 (60–90)	75 (65–85)	0,113
Лучевая нагрузка ($Q_1 - Q_3$), мГрей/см ²	764 (289–1245)	572 (254–1215)	0,255

По завершении литоэкстракции всем пациентам устанавливался нефростомический дренаж. В обеих группах M_e продолжительности установки нефростомы составила 4 дня ($p=0,340$). Частота полного очищения от камней при ПНЛ была у 105 (83,3%) пациентов, из них

53 (84,1%) были из основной группы, а 52 (82,5%) – из контрольной соответственно ($p=0,811$). У 16,7% пациентов отмечены резидуальные фрагменты, где частота между группами аналогично не различалась. Частота повторной нефроскопии (Second-Look) в группах была абсолютно равной ($p=1,000$). Повторная нефроскопия (Second-Look) выполнена 10 (7,9%) пациентам, по 5 (7,9 %) пациентов из каждой группы ($p=1,000$).

С целью объективизации выраженности болевого синдрома пациентов опрашивали на 1, 3 и 5 сутки с использованием визуально-аналоговой шкалы боли. По результатам проведенного анализа на первые сутки в основной группе интенсивность болей составила 6 баллов при (Q1 – Q3) 5 – 6 баллов против 6 (5 – 7) баллов в группе контроля. Основной причиной болей в первые сутки являлось малое количество времени после операции (формирование нефростомического доступа и работа ригидным инструментом в самой почке). На 3 сутки показатель интенсивности боли составил 4 (3 – 5) балла для основной и 5 (4 – 6) баллов – для контрольной. Пациенты связывали наличие болей в зоне оперативного вмешательства главным образом с наличием нефростомического дренажа, что особенно ощущалось при смене положения тела. На пятые сутки показатель медианы боли был минимальным, поскольку уже 101 (84%) пациент на тот момент не имел нефростомического дренажа, поэтому для основной группы данный показатель составил 2 (2 – 3) балла, и 3 (2 – 4) балла – для контрольной. Несмотря на более низкую суммарную интенсивность боли у пациентов основной группы, статистически значимых различий между группами выявлено не было ($p=0,174$). Данные представлены на Рисунке 12.

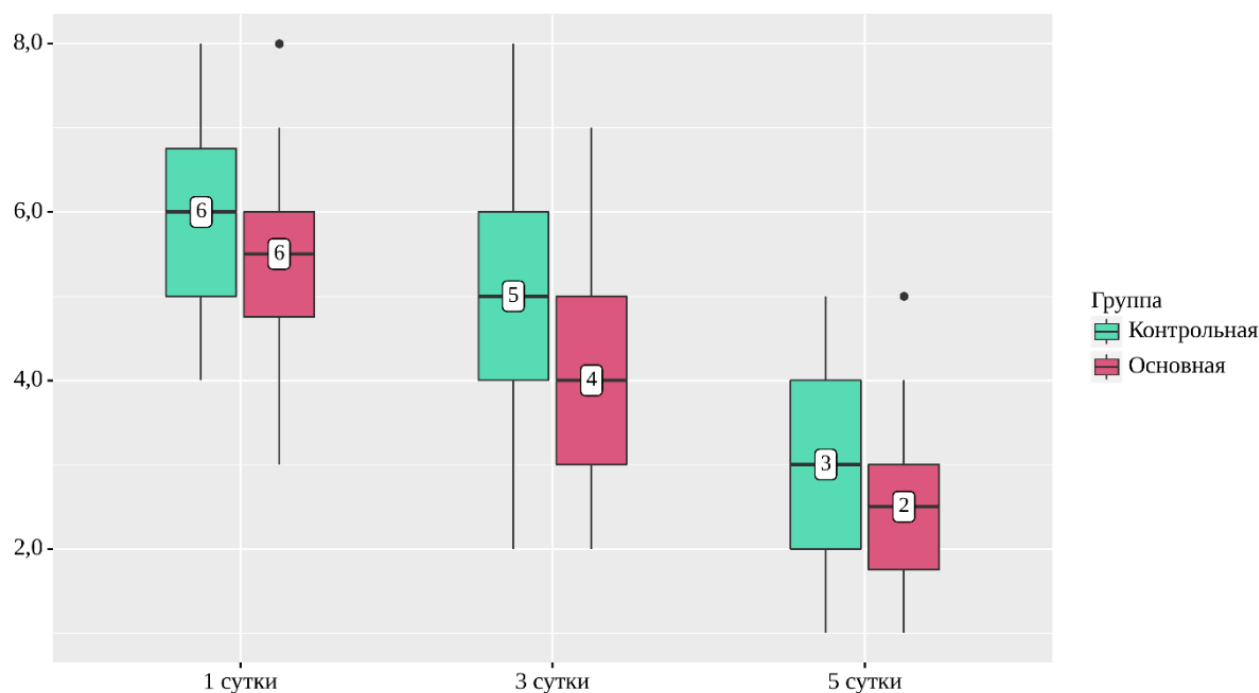


Рисунок 12 – Динамика интенсивности боли в группах

Основной конечной точкой диссертационного исследования был показатель потери гемоглобина (HGB). Измерение уровня гемоглобина осуществлялось в рамках общего анализа крови (ОАК). Потеря гемоглобина рассчитывалась у пациентов на основе данных ОАК за сутки до операции и через 24 часа после операции. При анализе динамики показателя HGB в сравнении связанных совокупностей между группами (анализ «до-после»), показатели имели нормальное распределение и статистически не различались ($p > 0,05$). Результаты анализа связанных совокупностей представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Анализ «до-после» уровня HGB в группах сравнения

Группа, n (%)	Этапы наблюдения				p
	HGB исходный		HGB после ПНЛ		
	M ± SD	95% ДИ	M ± SD	95% ДИ	
Контрольная 63 (50)	148 ± 14	144 – 151	134 ± 14	131 – 138	< 0,001*
Основная 63 (50)	145 ± 14	142 – 148	136 ± 16	132 – 140	< 0,001*
p	0,281		0,485		–

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Согласно представленным результатам, статистически различалась динамика снижения HGB ($p < 0,001$). Поэтому вторым этапом выполнена уже оценка падения гемоглобина в зависимости от группы, Me ($Q_1 - Q_3$) которой для основной группы составила 8 (4 – 12) г/л, что в процентном соотношении – 5,8 (2,7 – 8,6) %, а для контрольной – 11 (7 – 16) г/л, что в процентах – 8,5 (4,4 – 11,5) % соответственно. При выполнении анализа обнаружено, что разница падения уровня гемоглобина в основной группе по сравнению с контрольной ниже на 27,3%. С целью оценки значимости при прогнозировании исхода применялся метод анализа ROC-кривых. При оценке зависимости вероятности основной группы от снижения гемоглобина с помощью ROC-анализа получена следующая кривая (Рисунок 13).

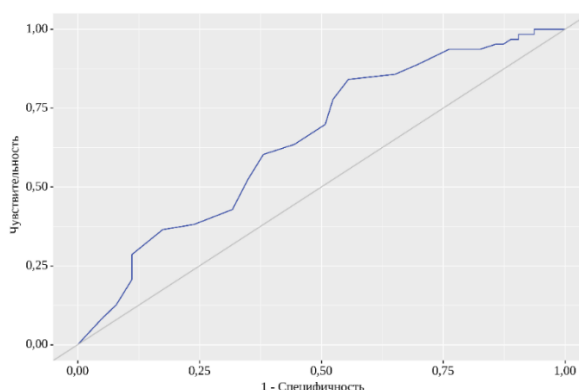


Рисунок 13 – ROC-кривая зависимости вероятности групп сравнения от показателя снижения гемоглобина

Таким образом, площадь под ROC-кривой составила $0,649 \pm 0,049$ с 95% ДИ: 0,554 – 0,745, поэтому полученная модель была статистически значимой ($p=0,004$).

Последующим этапом анализа конечной точки был разбор результатов в подгруппах в зависимости от вида оперативного вмешательства (подгруппы стандартная ПНЛ и мини-ПНЛ). Выбор вида операции не подвергался дополнительной рандомизации (только выбор пункционного доступа), однако, как было указано выше, статистической разницы в использовании эндоскопического инструментария между группами не различалось ($p=0,858$).

Результаты анализа снижения гемоглобина в подгруппах несколько различались. В частности, в основной подгруппе сПНЛ Ме ($Q_1 - Q_3$) потери HGB составила 12 (8 – 14) г/л, а для контрольной – 14 (10 – 16) г/л. Площадь под ROC-кривой составила $0,600 \pm 0,074$ с 95% ДИ: 0,455 – 0,745, поэтому полученная модель не была статистически значимой ($p=0,186$). Анализ снижения гемоглобина в зависимости от подгрупп мини-ПНЛ показал, что Ме ($Q_1 - Q_3$) основной подгруппы составила 5 (3 – 9) г/л. Показатель контрольной подгруппы был значительно выше и составил 9 (5 – 16) г/л. Площадь под ROC-кривой составила $0,679 \pm 0,066$ с 95% ДИ: 0,551 – 0,808. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,011$). Результаты снижения гемоглобина в подгруппах представлены в Таблице 5.

Таблица 5 – Анализ снижения гемоглобина в зависимости от подгрупп

	Контрольная	Основная	<i>p</i>
Подгруппа макси ПНЛ, n (%)	30 (47,6)	29 (46,0)	
Снижение гемоглобина (Q_1-Q_3) г/л	14 (10 – 16)	12 (8 – 14)	0,186
Процент снижения (Q_1-Q_3), %	8,8 (6,6 – 11,4)	7,8 (5,8 – 10,2)	0,243
Подгруппа мини-ПНЛ, n (%)	33 (49,3)	34 (50,7)	
Снижение гемоглобина (Q_1-Q_3) г/л	9 (5 – 16)	5 (3 – 9)	0,011*
Процент снижения (Q_1-Q_3), %	6,8 (3,8 – 11,4)	3,5 (2,2 – 5,9)	0,024*

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

По результатам проведенного анализа благодаря выполнению малотравматичной пункции удалось снизить среднюю потерю гемоглобина с 12,8 г/л до 9,7 г/л. Анализ в подгруппах показал, что статистическая разница возникла и стала статистически заметней за счет пациентов, которым выполнена мини-ПНЛ, так как использование миниатюризированного инструментария способствует снижению вероятности кровотечения и гемонтрансфузии (Sharma и др., 2021).

Суррогатной конечной точкой исследования был показатель осложнения. Осложнения были отмечены у 29 (23%) пациентов, большинство из которых (81,7%) успешно купированы консервативно в первые дни после операции. Частота интраоперационных осложнений была следующей: кровотечение – 9,5%; перфорация ЧЛС – 1,6%; инфекции ВМП – 15,1%. Инфекционные осложнения были зафиксированы в случае стойкой гипертермии тела в 38оС,

требующей дополнительной жаропонижающей терапии на фоне бактериурии. Разница средней температуры тела между группами не была статистически достоверной ($p=0,281$).

Для объективной оценки качества хирургического лечения все осложнения распределялись с использованием классификации Clavien-Dindo. Разделение осложнений по степеням при использовании данной классификации помогает качественно структурировать результаты лечения для выполнения статистического анализа, как между группами, так и подгруппами сПНЛ и мини-ПНЛ.

Пациентов со степенью IIIb и выше в исследовании отмечено не было. Общая частота осложнений была выше на 11,1% в контрольной группе, хоть и статистически не значимая ($p=0,138$). При распределении осложнений по степеням статистической разницы между группами также не выявлено ($p=0,302$), как и не выявлено между подгруппами сПНЛ ($p=0,643$) и мини-ПНЛ ($p=0,351$). Результаты представлены в Таблице 6.

Таблица 6 – Анализ осложнений по классификации Clavien-Dindo

	Контрольная	Основная	<i>P</i>
	63 (50)	63 (50)	
Группа, n (%)			
I степень	7 (11,1)	6 (9,5)	0,302
II степень	6 (9,5)	4 (6,3)	
IIIa степень	5 (7,9)	1 (1,6)	
Подгруппа сПНЛ, n (%)	30 (50,8)	29 (49,2)	
I степень	1 (3,3)	2 (6,9)	0,643
II степень	2 (6,7)	1 (3,4)	
IIIa степень	3 (10,0)	1 (3,4)	
Подгруппа миниПНЛ, n (%)	33 (49,3)	34 (50,7)	
I степень	6 (18,2)	4 (11,8)	0,351
II степень	4 (12,1)	3 (8,8)	
IIIa степень	2 (6,1)	0 (0,0)	

Пациенты с тяжелыми осложнениями IIIa степени были в обеих группах, однако в основной группе такой пациент был всего один, в контрольной группе их было пятеро. У троих пациентов (одного из основной и двух из контрольной) возник приступ обструктивного пиелонефрита после удаления нефростомы, поэтому для восстановления адекватной уродинамики выполнена ренефростомия. Другим двум пациентам контрольной группы для адекватного дренирования почки, в дополнение к ренефростомии, установлен внутримочеточниковый JJ-катетер по причине выявленного нарушения уродинамики в комплексе с уриномой. Одному пациенту

выполнена суперселективная эмболизация почечных сосудов из-за интенсивного кровотечения в послеоперационном периоде.

Таким образом, новая пункционная малотравматичная игла MG является высокотехнологичной частью перкутанной нефролитотрипсии и чрескожного пункционного доступа, в частности. Благодаря создаваемому эффекту бужирования мягкотканых структур атравматичным мандреном-бульбом игла способствует минимизации потери гемоглобина в послеоперационном периоде.

ВЫВОДЫ

1. Частота интравенальных осложнений перкутанной нефролитотрипсии составила 23%, большая часть которых (81,7%) была купирована консервативно. Кровотечение было у 7,9% пациентов, перфорации чашечно-лоханочной системы – 1,6%, а инфекции мочевых путей отмечены у 13,5%.
2. Модифицирована техника чрескожного пункционного доступа в почку благодаря применению новой иглы MG, обладающей малотравматичными свойствами за счет бужирования мягкотканых структур атравматичным мандреном-бульбом.
3. В сравнении со стандартными иглами (Chiba и Trocar) малотравматичная игла MG способствует лучшему сохранению паренхиматозных структур, уменьшая повреждения близлежащих клубочков, канальцев и сохраняя целостность полнокровных сосудов.
4. Малотравматичный пункционный доступ с иглой MG является безопасным и способствует уменьшению потери гемоглобина при перкутанной нефролитотрипсии ($p=0,004$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

С целью минимизации осложнений перкутанной нефролитотрипсии и кровотечения, в частности, следует выполнять пункционный доступ малотравматичной иглой MG, которая способствует сохранению целостности паренхиматозных структур почки (клубочки, канальцы и полнокровные сосуды) за счет бужирования атравматичным мандреном-бульбом.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Новая малотравматичная пункционная игла MG. Результаты сравнительного морфологического исследования / **Н.Е. Калинин**, Ю.В. Лернер, В.Ю. Михайлов, М.А. Газимиев // **Урология**. – 2021. – №6. – С. 40-46.
2. Каликовенозная фистула: интраренальное, осложнение перкутанной нефролитотрипсии / **Н.Е. Калинин**, С.Х. Али, Е.А. Безруков, М.А. Газимиев // **Урология**. – 2022. – №5. – С. 90-95.
3. A Novel and Less Traumatic Needle for Kidney Puncture: Development and Preclinical Study Results / A. Morozov, **N. Kalinin**, A. Androsov, A. Gazimiev, Y. Lerner, J. Gomez Rivas, B. Somani, D. Enikeev, M. Gazimiev // **Journal of Endourology** – 2023. – Jan; – №37(1): – P. 93-98.
4. Пункционный доступ новой малотравматичной иглой MG при мини-перкутанной нефролитотрипсии / **Н.Е. Калинин**, С.Х. Али, А.М. Дымов, Д.В. Чиненов, Г.Н. Акопян, М.А. Газимиев // **Урология**. – 2023. – №1; – С. 71-75.
5. A novel less-traumatic needle for kidney puncture: first clinical experience / A. Morozov, **N. Kalinin**, A. Androsov, J. McFarland, A. Sclarikos, D. Saidian, J. Gomez Rivas, B. Somani, D. Enikeev, P. Glybochko, M. Gazimiev // **International Urology and Nephrology** – 2023. – Vol. 55 – № 8 – P. 1931–1936.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АУА	Американская урологическая ассоциация
ЕАУ	Европейская ассоциация урологов
ИМП	инфекция мочевых путей
ИМТ	индекс массы тела
МКБ	мочекаменная болезнь
МСКТ	мультиспиральная компьютерная томография
сПНЛ	стандартная нефролитотрипсия
микро-ПНЛ	микроперкутанная нефролитотрипсия
мини-ПНЛ	миниперкутанная нефролитотрипсия
мульти-ПНЛ	мультидоступная перкутанная нефролитотрипсия
ОРИТ	отделение реанимации и интенсивной терапии
ПНЛ	перкутанная нефролитотрипсия
РИРХ	ретроградная интраренальная хирургия
ССЭ	суперселективная эмболизация
УЗИ	ультразвуковое исследование
УЗ	ультразвуковой
ЧЛС	чашечно-лоханочная система
ЕСIRS	эндоскопическая комбинированная интраренальная хирургия